

41

T.C.
OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

118690

ERKEN EVRE GLOTTİK KANSERLERDE CERRAHİ
TEDAVİDEN SONRA ELDE EDİLEN ONKOLOJİK
SONUÇLARIN ARAŞTIRILMASI

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ

ESKİŞEHİR-2002

118690

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren sayın hocalarım, Prof. Dr. Emre Cingi'ye, Prof. Dr. M. Cem Keçik'e, Prof. Dr. Erkan N. Özüdođru'ya, Prof. Dr. Cemal Cingi'ye, Yrd. Doç. Dr. Hamdi Çaklı'ya, çalışma arkadaşlarım Dr. E. Elif Altuntaş'a, Dr. Murat Bektaş'a, Dr. Sevilay Küçük'e, Dr. Ali Dulum'a, Dr. Handan Sekili Koyuncu'ya, Dr. Pınar Yağmur'a, Dr. Fatih Gören'e, Dr. Fazilet Altın'a yardımları için ve hiçbir zaman desteklerini benden esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇ	33
7. ÖZET	34
8. KAYNAKLAR	35

GİRİŞ

Günümüzün iletişim dünyasında ses ve konuşmanın vazgeçilmez yeri, larinksin solunum yolunu koruyucu özelliği, larinksi KBB uzmanlarınca daha çok ilgilenmeye muhtaç bir organ haline getirmektedir.

Sigara tüketiminin çok olduğu ülkemizde, sigaranın zararlı etkilerine doğrudan maruz kalan bu organın kanserlerinin sanıldığından daha sık olduğu düşüncesindeyiz.

Vokal kordda sınırlı, kas veya kartilaj invazyonu yapmamış, subglottik veya supraglottik bölgeye yüzeysel ve kısmi yayılım göstermiş lezyon olarak tanımlanan ve tüm glottik kanserlerinin %75'ini kapsayan erken evre glottik kanser, erken dönemde ses kısıklığı yaratması özelliğiyle larinksin diğer bölgelerinden gelişen malignitelere göre daha erken tanı ve tedavi olasılığı taşımaktadır.

Erken evre glottik kanserlerde yeterli bir tedaviyi takiben primer alanda ve boyunda tümör rekürensisi oldukça düşüktür. Bu da yüksek oranda sağkalım elde edilmesini sağlamaktadır.

Bu çalışmada, Ağustos 1991-Şubat 2002 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve erken evre glottik kanser tanısı ile ameliyat edilen ve en az 4 ay, en çok 10 yıl (ortalama 4 yıl) takip edilen hastalarda sağkalım oranı ve bunu etkileyen faktörler değerlendirildi.

GENEL BİLGİLER

İNSİDANS

Baş boyun kanserleri tüm kanserlerin % 5-7'ini oluşturur ve baş-boyun kanserlerinin yaklaşık % 25'i larinks kanseridir.

1995 yılında ABD'de yapılan bir çalışmada yaklaşık 11.600 yeni larinks kanseri olgusu tanımlanmış olup, bu aynı yıl içinde tanı alan tüm kanserlerin % 1'ini oluşturmaktadır.(44) Tüm dünyada yılda yaklaşık olarak 4000 kişi larinks kanseri nedeniyle ölmektedir. Tüm ülkelerde erkekler, bu hastalığa daha sık yakalanmakta olup olguların en az % 79'u erkektir. 1973-76 yılları arasında ABD'de yapılan bir çalışmada 100.000 erkekte 8,5 olgu, 100.000 kadında 1,3 olgu larinks kanseri tespit edilmiştir. Larinks kanseri genel olarak yaşlı popülasyonda görülür ve insidansı 50-70 yaş arasında en yüksektir. 20 yaş altında çok nadirdir.(13, 33) Larinks kanseri gelişmesi ile tütün ve alkol tüketimi arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda kadınlarda sigara içme alışkanlığındaki artış ile birlikte larinks kanserine yakalanma sıklığında bir artış söz konusudur. Filtresiz sigara içenlerde risk daha da artmaktadır. Alkol ve tütünün birlikte kullanımı ise larinks kanseri gelişimi üzerinde sinerjistik etkilidir. A ve C vitamini içermeyen besinlerle beslenenlerde larinks kanseri riski 3 kat artmaktadır. Larinks kanseri gelişimi asbestoz soluyanlarda, sıcak-soğuk metal sanayide çalışanlarda ,dokuma sanayii ve tozlu ortamda çalışanlarda daha yüksektir. Bunun dışında pasif sigara içicileri, kronik laringeal iritasyonu olanlarda (gastroözefajial reflüsü olanlar) ve viral infeksiyonlarda (HPV tip 16 ve 11) risk artmaktadır. (2, 17, 19, 43)

ABD'de larinksin farklı bölgelerinde kanser oluşumu şöyle sınıflandırılmıştır:

- Supraglottik % 40
- Glottik % 59
- Subglottik % 1'dir.

ANATOMİ

Larinks, trakeanın üst kısmında, hyoid kemik ile dil kökünün altında, hipofarinksin önünde yer alır, servikal 3. ve 6. vertebra hizasında bulunur.

Vertikal boyutu ortalama olarak 40mm, horizontal boyutu 43mm, önden arkaya derinliği ise 36mm'dir. Bu ölçüler yaşa ve cinsiyete göre değişiklik gösterir.(31)

Larinks 4 branşial arkdan gelişir. Supraglottik yapılar 3. ve primer olarak da 4. branşial arkdan, glottis, krikoid kıkırdak ve subglottik yapılar 5.ve 6. branşial arkdan gelişir. Vasküler, lenfatik ve nörolojik yapılar benzer modeli izleyerek gelişirler.(6)

Larinksin epiglot, tiroid ve krikoid olmak üzere 3 tek, aritenoid, Santorini (kornikulat) ve Wrisberg (küneiform) olmak üzere 3 çift kıkırdağı vardır.

Larinks üstte epiglot ucu ve serbest kenarları, altta krikoid kıkırdağın alt sınırı, önde epiglot lingual yüzü, tirohyoid membran, tiroid kıkırdak, krikotiroid membran ve krikoid kıkırdak, arkada ise ariepiglottik plikalar, aritenoid kıkırdaklar, interaritenoid mesafe ve krikoid kıkırdak mukozası tarafından sınırlandırılmıştır. Vallecula, piriform fossa ve postkrikoid bölge üst ve alt hipofarinkse dahildir.(7)

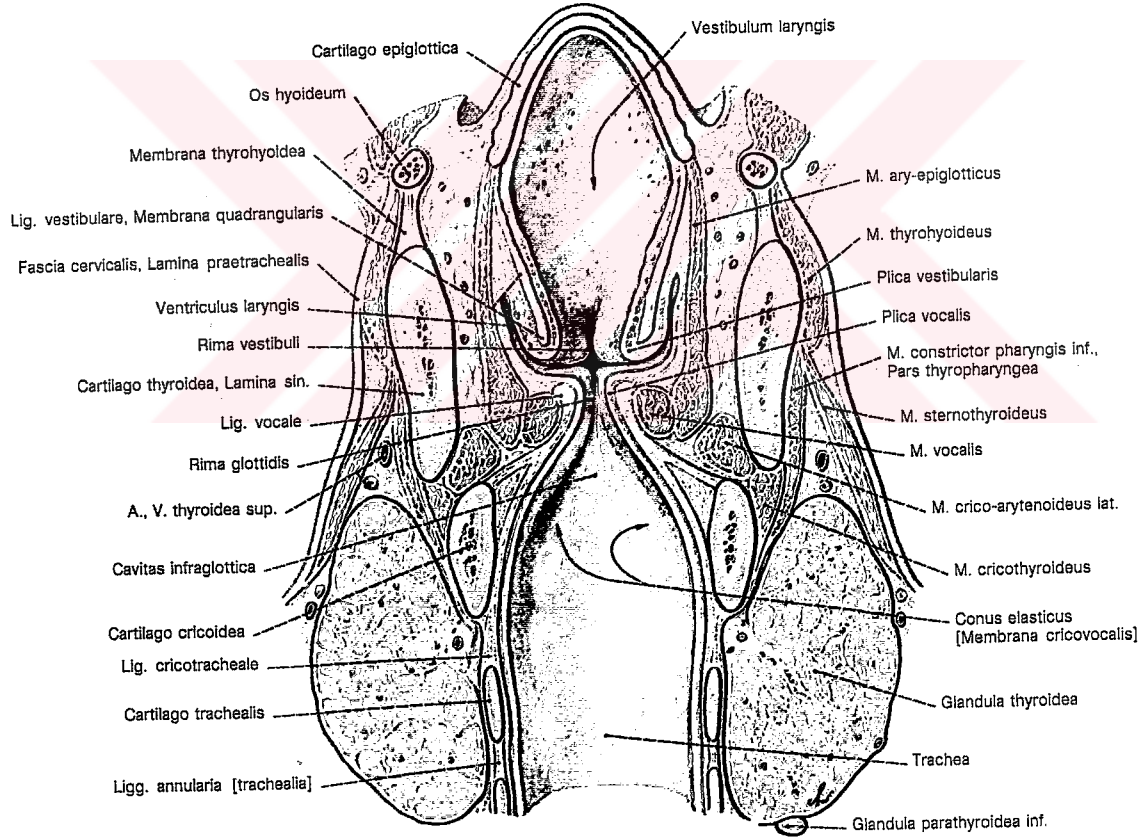
Larinks 3 bölgeye ayrılır: Supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottis epiglot ucundan başlar, epiglot üst ve lateral kenarlarını, epiglot laringeal yüzünü, ariepiglottik plikaları, aritenoid kıkırdakların laringeal yüzlerini, yalancı vokal kordları ve ventrikülleri içerir. Tarihsel olarak epiglotun suprahyoid kısmı ve ariepiglottik plikalar epilarinks olarak adlandırılırdı. Bugün bu kısım supraglottise dahil edilmişse de bu bölgenin tümörleri daha çok hipofaringeal tümörler gibi davranırlar. Epiglot lingual yüzünün mukozası supraglottik larinkse, hyoepiglottik ligamenti örten vallekular mukoza orofarinkse dahildir.(6)

Supraglottis ve glottisi, ventriküller birbirlerinden ayrılırlar. Anatomik olarak gerçek sınır ventrikülün respiratuvar mukozasıyla vokal kordun skuamöz epitelinin birleşim yeridir. Klinik olarak bunu belirlemek zordur. Daha pratik olan sınır, ventrikül lateral köşesinin üstten izdüşüm noktasıdır. Ventrikülün tabanı vokal korda, lateral duvarı, tavanı ve sakkül supraglottise dahildir.

Glottis her iki vokal kordu, ön ve arka komissürü içerir. En yüksek kısmı vokal kordun orta kısmında, yaklaşık 5 mm'dir. Ön komissürde yaklaşık 2-3 mm'ye kadar incelik. Arka komissür, interaritenoid bölgede, bir

vokal proçesden diğesine uzanan yaklaşık 5 mm yüksekliğinde bir mukozal şerittir. Üst sınırını ventrikül tabanı oluşturur.(6)

Subglottisin sınırları üstte vokal kord, altta krikoid kıkırdağın alt sınırı tarafından belirlenir. Vokal kord yassı epitelinin bittiği nokta olan serbest kenarının 5 mm aşağısı genellikle subglottisin üst sınırı olarak kabul edilir. Supraglottis, glottis ve subglottis arasındaki ilişki şekil 1’de görülmektedir.



Şekil 1: Supraglottis, glottis ve subglottis. Frontal kesitte arkadan görünüş

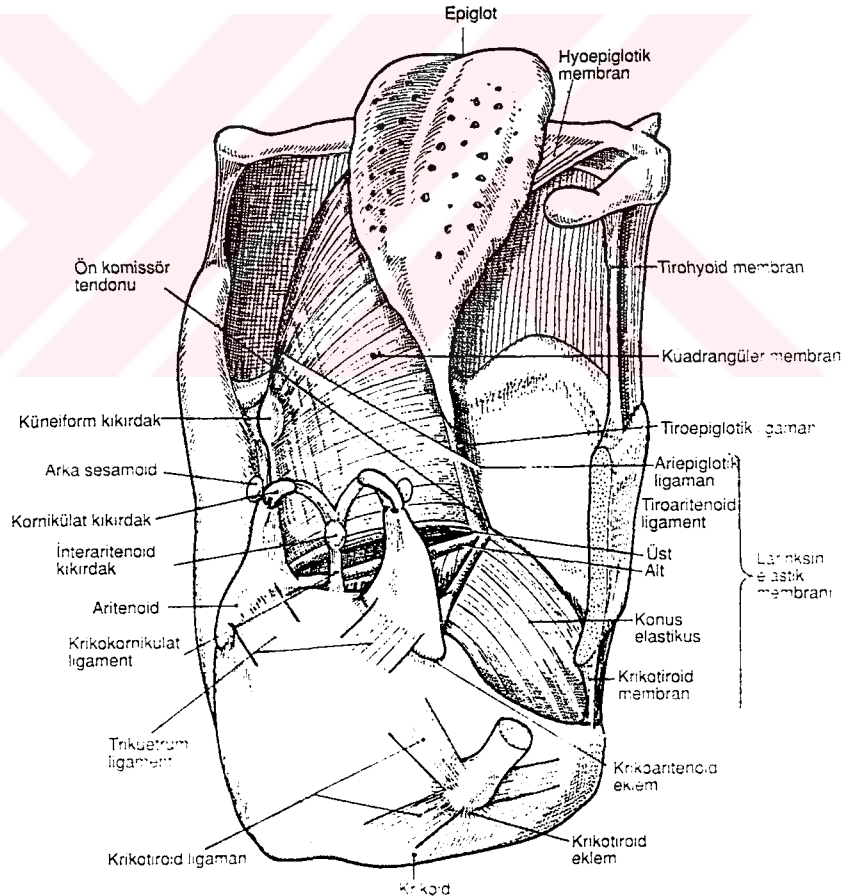
Larinksin membran ve ligamentleri:

Tirohyoid membran: Tiroid kıkırdak üst kenarı ve üst boynuzlarından yukarıda hyoid kemiğe uzanır. Preepiglottik mesafenin ön duvarını oluşturur. Tiroid kıkırdak üst boynuzu ile larninasının birleşme yerinin 1 cm yukarı ve önünde bu membranı superior laringeal damarlar, süperior laringeal sinirin internal dalı ve supraglottik lenfatik pedikül deler.

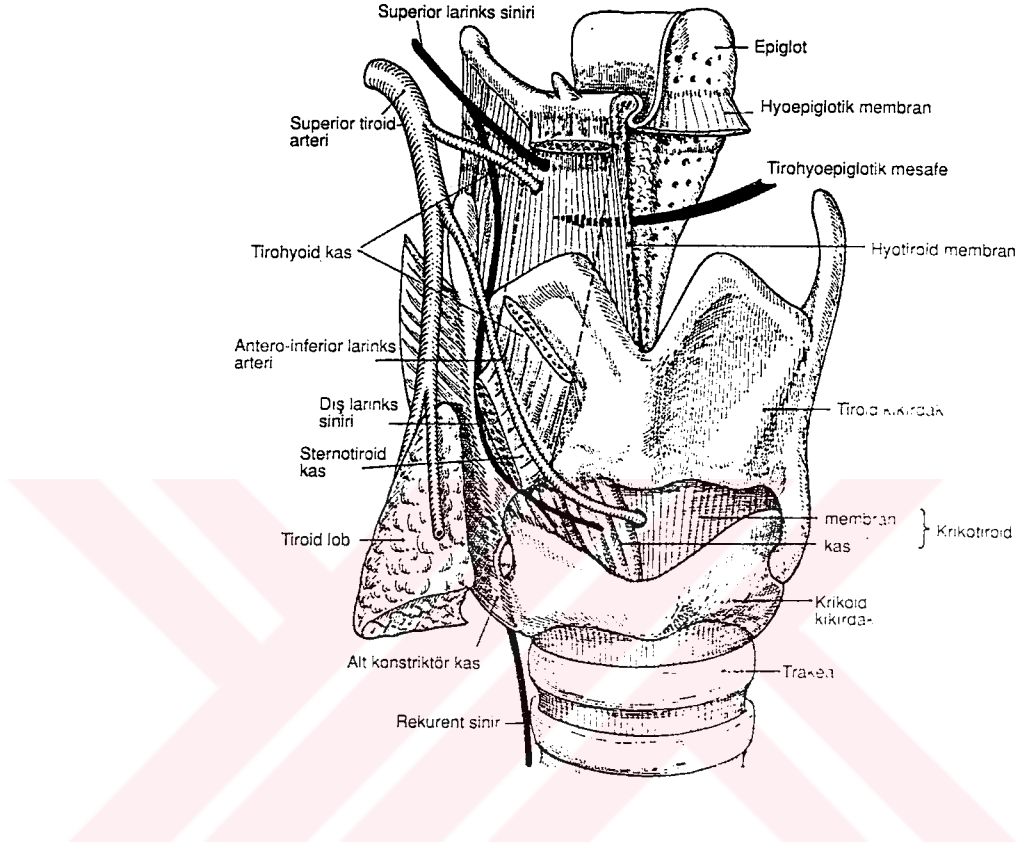
Kuadrangüler membran: Epiglot lateral kenarından aritenoide gider. Üst ve arka kenarı ariepiglottik plikanın, alt kenarı ise ventriküler ligament adı altında ventriküler bandın yapısına katılır.

Konus elastikus: Krikoid kıkırdak üst kenarından önde tiroid kıkırdak alt kenarının iç yüzüne, arkada ise aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısına yapışır. Üst kenarı kalınlaşarak vokal ligamenti oluşturur.

Krikotrakeal ligament: Larinksi trakeaya bağlar .(27)



Şekil 2 Larinksin Kıkırdakları ve Membranları (27)



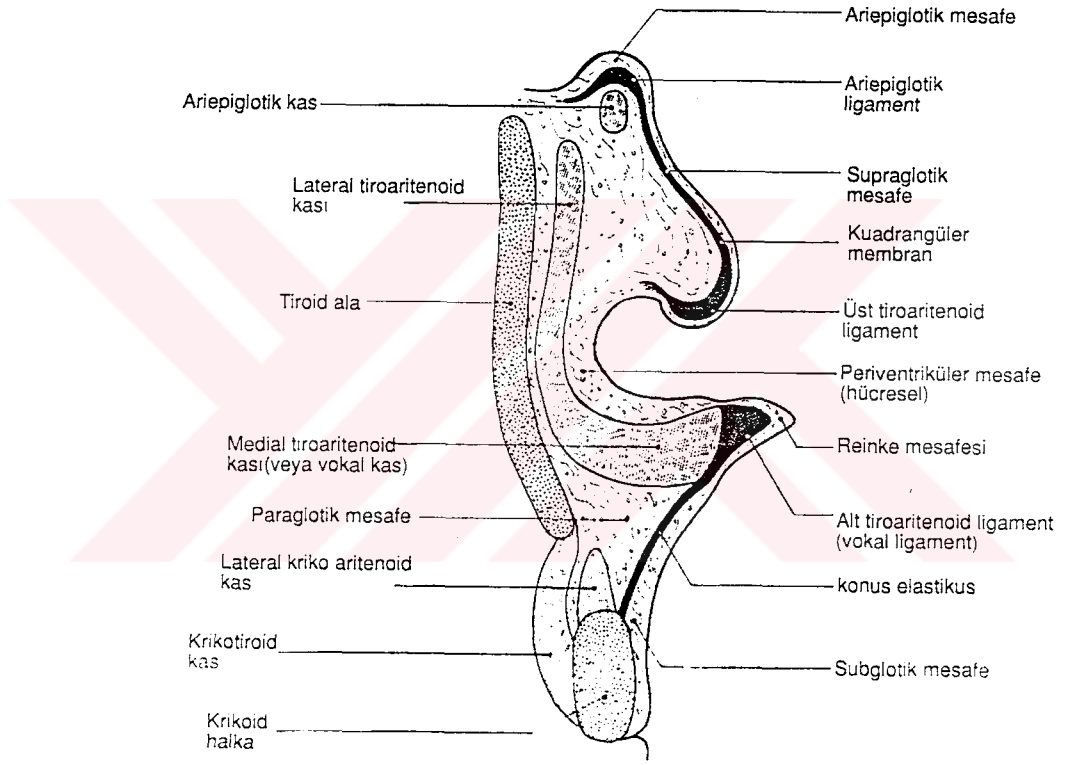
Şekil 3 Larinksin Kıkırdak ve Membranları (önden görünüş) (27)

Larinksin kompartmanları:

Reinke Boşluğu: Vokal ligamenti örten mukozanın epitelinin altındaki lamina propria'nın superfisial tabakasıdır. Buranın minimal lenfatik drenajı erken vokal kord karsinomlarının rejyonel lenf nodlarına metastazının düşük insidansını açıklayabilir.

Preepiglottik mesafe: Üstte hyoepiglottik ligament ve vallekular mukoza önde tirohyoid membran ve tiroid kıkırdak ve arkada epiglot ve tiroepiglottik ligament tarafından sınırlanır. Yağ dokusu, zayıf lenfatik ve vasküler yapılar içerir.

Paraglottik mesafe: Ventrikülün lateralindedir. Aşağıda konus elastikus, yanda tiroid kıkırdak, ortada kuadrangüler membran, arkada piriform sinüs, yukarıda preepiglottik bölge ile sınırlanmıştır. İnférolateralde tiroid ve krikoid kıkırdaklar arasındaki boşlukla devam eder. Bu da tümörlerin bu yolla larinks dışına kolaylıkla yayılmasına izin verir.



Şekil 4: Larinksin Kompartmanları (27)

Larinksin lenfatik drenajı

Larinksin lenfatik drenajı iki farklı alana yayılmıştır:

1. Sinüs piriformis lenf ağı ile karışmış olan üst supraglottik lenf ağı
2. Trakeal lenf ağı ile devamlılıkta olan alt subglottik lenf ağı

Supraglottik yapıların (ariepiglottik kıvrımlar ve yalancı kordlar) drenajı superior laringeal ve superior tiroid damarları takip eder. Dolayısıyla; piriform sinüsten drene olan lenfatik akım tirohiyoid membran içinden geçip karotis bifurkasyonu civarında derin juguler zincirde sonlanır. Epiglot orta hat yapısı olduğundan lenfatik drenaj iki taraflıdır. Ventrikülün lenfatik drenajı diğer supraglottik yapılardan farklıdır. Ventriküle injekte edilen boya paraglottik boşluğa girer ve lenfatik yayılımla krikotiroid membrandan ve ardından da ipsilateral tiroid lobuna çabukça yayılır. Gerçek vokal kıvrımlar bu bölgeye lokalize kanserlerin yüksek kürabilitesini açıklarcasına lenfatiklerden fakirdir.

Subglottik larinksin iki lenfatik drenaj sistemi vardır. Biri inferior tiroid damarları takip edip subklaviyen, paratrakeal ve trakeaözefageal zincirler gibi derin juguler zincirde sonlanır. Öteki sistem krikotiroid membranı deler. Larinksin her iki yanından lenfatikler alıp bilateral olarak orta derin servikal nodlara ve ayrıca prelaringeal (Delphian) nodlara yayılır.(6)

Larinksin lenfatik drenajında çapraz akım söz konusudur. Supraglottiste yerleşen lezyonlar bilateral metastazlar yapabilir, çünkü arka komissür seviyesinde birleşen iki vestibüler sistem arasında sınır yoktur. Ön komissür lezyonları preepiglottik alan tutulumu sonrası tiroid cismi ve bu seviye transvers lenf damarları yoluyla bilateral yayılma gösterebilirler.

Vokal Kord Yapısı

Vokal kordların yapısal kompozisyonu hakkındaki bilgi vibratuar davranışları değerlendirmek açısından sadece anahtar olmakla kalmaz, aynı zamanda çeşitli patolojilerin normal yapıyı değiştirmesi sonucunda oluşan vibratuar karakteristikteki değişiklikleri de ortaya çıkarır. Histolojik yapı bakımından vokal kord 5 tabaka içermektedir.

1. Squamöz hücre tipindeki mukoza epiteli.
2. Mukozanın lamina propriasının superfisial tabakası: Primer olarak gevşek fibrilleri ve matrixi içerir. Bu alan Reinke alanı olarak bilinir.
3. Mukozanın lamina propriasının intermediate tabakası: Bu alan primer olarak elastik fibrillerden oluşur. Fibriller, vokal kord kenarına paralel olarak uzanırlar.
4. Mukozanın lamina propriasının derin tabakası: Bu tabaka kollajenöz fibrillerden oluşur. Fibriller vokal kord kenarına paralel ilerler.
5. Vokal kas, vokal kordun esas yapısını oluşturur. Kas fibrilleri vokal kord kenarına paralel olarak uzanır.

Epitel ve lamina propria arasında sınır belirgindir.Lamina proprianın superfisial tabakası intermediate tabakasından belirgin şekilde ayırt edilebilir. Fakat intermediate tabaka ile derin tabaka arasında belirgin bir sınır yoktur. Vokal kasa yaklaştıkça elastik fibrillerin sayısı azalır ve kollogen fibrillerin sayısı artar.Lamina propria ve vokal kas arasındaki sınır da aynı şekilde belirgindir.

Lamina proprianın derin tabakasının bazı kollagen fibrilleri ya da lifleri vokal kasın kas liflerinin arasına uzanır. Lamina proprianın intermediate ve derin tabakalarının yapısı vokal ligament olarak bilinir. Vokal ligament conus elasticusun en üst kısmıdır. Buradaki önemli olan nokta, lamina proprianın çok esnek superfisial tabakası ile katı vokal kas tabakası arasındaki derece derece olan değişikliklerdir. Bu değişiklikler de mekanik vibrasyonu olusturarak fonasyondaki değişikliklere neden olur.

Bu 5 tabaka ayrı şekilde 3 bölüme ayrılarak yeniden sınıflandırılabilir.

1.Kaplayıcı tabaka:Bu tabaka epitel ve lamina proprianın superfisial tabakasını içerir.

2.Geçiş tabakası:Vokal ligamenti içerir.Lamina proprianın intermediate ve derin tabakasından oluşur.

3.Vokal kas.

Kaplayıcı ve geçiş tabakasının mekanik işlevleri pasif olarak laryngeal kaslar tarafından kontrol edilir. Anterior kommissürde kollogen fibril yoğunluğu mevcuttur. Bu da anterior kommissür tendonu veya Broyles tendonu olarak bilinir.

Membranöz vokal kordun posterior ucunda diğer bir kütle yoğunluğu vardır. Bu da posterior makula flava olarak bilinir, elastik fibriller ve fibroblastlardan oluşur.Vokal kord yapısı kişinin yaşına göre değişiklik gösterir. Yenidoğanların vokal kordlarında vokal ligament yoktur. Mukosanın lamina propria yapısı tek formdadır. Elastik konus vokal kord kenarına ligament oluşturmak için erişmez .

Tabakaların gelişimi adolesan çağın sonunda sona ermektedir.

LARİNKS KANSERLERİNDE SEMPTOM VE BULGULAR

Disfoni: Larinks kanserlerinin temel bulgusudur. Vokal kord karsinomu nedeniyle doktora başvuran olgulardaki ses değişimi vakaların %51'inde 3 ay veya daha uzun süre, %30 'unda ise bir yıl süreyle mevcuttur. Klinisyenler ve onkologlar 4 haftadan uzun süren ses kısıklığının kansere işaret ettiğini vurgulamaktadır. Vokal kordun lateralindeki küçük lezyonlar vokal kord hareketini etkileyerek veya iki kord arasını daraltarak sese değişmeye yol açarlar. Olguların çoğunda reflü larenjit, fazla sigara içimi ve alkol kullanım öyküsü mevcuttur; larinks ödematöz ve irrite olmuş görünümde ve kronik ses değişimi yakınması mevcuttur. Ses kısıklığı olan tüm olgular da intrensek larinks, epiglot, yalancı kord vokaller ve ön komissür gözden geçirilmeli, her iki piriform sinüs mutlaka incelenmelidir. Kord vokal hareketleri gözlenmeli ve mutlaka kaydedilmelidir. Çünkü bu hem evreleme, hem de tedavinin planlanması için majör kriterdir. Uygun olan durumda videolaringostroboskopi (VLS) yapılmalıdır. (6)

Dispne ve stridor: Hava yolu tıkanıklığının geç bir bulgusu olup larinks kanserlerinden kaynaklanabilir. Geniş supraglottik ve subglottik lezyonlarda ses kısıklığı olmadan ilk bulgu solunum sıkıntısı olabilir ve bu olgular çoğu zaman astım ile karıştırılabilir. Larinks kanserli olgularda dispne ve stridor genellikle kötü prognoz göstergesidir. Büyük supraglottik tümörlü olgularda inspiratuar stridor, subglottik tümörlü olgularda ise ekspiratuar stridor oluşur.

Ağrı: Boğaz ağrısı, süperior hipofarengial, epiglot ve piriform sinüs kanserlerinde sık karşılaşılan bir bulgudur. Yutmayla artan bıçak saplanması tarzındaki ağrı hipofarinkste derin yapıların tutulumunun veya larinks iskeletine invazyonun göstergesidir.(6)

Aynı taraftaki kulağa yansıyan ağrılarda iletim 10. kranial sinir yoluyla ve piriform sinüs, dil kökü ve vallekula yerleşimli tümörler için karakteristiktir.

Disfaji: Dil kökü, süperior hipofarinks, piriform sinüs ve postkrikoid bölge tümörleri için tipiktir. Supraglottik kanserlerde disfaji sık görülen bir şikayet olmakla beraber bu olgularda ses kısıklığı olmadan tek semptom disfaji ve hemoptizi olabilmektedir. Sıklıkla endoskopik muayene sonrası şüphelenilmediği takdirde bu olgulara ilk yaklaşım medikal tedavi olmaktadır.(6)

Öksürük: Glottik kanserler için tipik değildir, genellikle hipofaringeal lezyonlarda görülür.

Geç bulgular ise hemoptizi, kilo kaybı, ağız kokusu ve boyunda kitledir.(6)

LARİNKS KANSERLERİNDE EVRELEME

Laringeal kanserlerde evreleme ve tedavinin planlanmasında lezyonun boyut ve lokalizasyonu önemlidir. 1992TheAmerican Joint Committee on Cancer'in (AJCC) kabul ettiği TNM evrelemesine göre larinks kanserlerinde T evrelemesi aşağıda verilmiştir. (1)

Larinks Kanserlerinde T Sınıflaması

T_x: Primer tümör belirlenemiyor.

T₀: Primer tümöre ait bulgu yok

T_{is}: Karsinoma in situ

Supraglottis

T1:Tümör supraglottisin bir alt bölgesini tutmuştur,kord vokal mobilitesi normaldir.

T2:Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesini veya glottisi tutmuştur, kord vokal mobilitesi normaldir.

T3:Kord vokal fiksasyonu var ve/veya tümör postkrikoid bölge, piriform sinüs medial duvarı veya preepiglottik bölgeye yayılmıştır.

T4:Tiroid kıkırdak invazyonu veya orofarinks, boyun yumuşak dokularına yayılım mevcuttur.

Glottis

T1 : Tümör vokal kordda sınırlıdır, kord hareketleri normaldir.

T1a : Tümör bir kord vokali tutmuştur. Kord mobilitesi azalmamıştır.

T1b : Her iki kord vokali de tutmuş tümör

T2a : Tümörün kord vokal mobilitesini bozmadan subglottik ve/veya supraglottik yayılım mevcuttur.

T2b : Tümör kord vokal hareketlerini kısıtlamıştır.

T3 : Tümör larinkste sınırlı olmakla beraber kord fiksasyonu mevcuttur.

T4 : Tümör tiroid kıkırdak ve / veya ekstralaringeal dokulara yayılmıştır.

Subglottis

T1:Tümör subglottisde sınırlıdır.

T2:Tümör kord vokal mobilitesini bozmadan veya azaltarak kord vokalleri tutmuştur.

T3:Tümör kord vokal fiksasyonu yaparak larinkste sınırlıdır.

T4:Tümör tiroid veya krikoid kıkırdağı tutmuş veya orofarinks ,boyun yumuşak dokularına yayılmıştır.

Larinks Kanserlerinde N Sınıflaması

Nx:Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez.

No:Bölgesel lenf düğümü metastazı yok

N1:İpsilateral tek lenf nodu ,en büyük çapı 3cm'den küçük

N2a:İpsilateral tek lenf nodu ,en büyük çapı 3-6 cm arası

N2b:İpsilateral multipl lenf nodu en büyük çap 6 cm'den küçük

N2c:Bilateral veya kontralateral ,en büyük çapı 6cm'den küçük lenf nodu

N3:En büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu

Larinks Kanserlerinde M Sınıflaması

Mx: uzak metastaz değerlendirilemez.

Mo:Uzak metastaz yok.

M1:Uzak metastaz var.

Larinks Kanserlerinde Evreleme

I	Tis	M0	
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Evre IV	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Herhangi bir T	N2	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

LARİNKS KANSERLERİNİN RADYOLOJİK TANISI

Primer akciğer malignitesi ve metastatik hastalık olabileceğinden akciğer grafisi mutlaka tüm olgulara çekilmelidir. Bronkoskopi, akciğer grafisi normale rutin olarak yapılmaz. Eğer akciğer grafisinde anomali mevcutsa toraks bilgisayarlı tomografisi çekilmelidir.

Preoperatif olarak ileri kanserlerin aydınlatılması için bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. Bu yöntemle klinik ve endoskopik olarak ortaya konamayan preepiglottik ve paraglottik alanların tutulumu ve kıkırdak erozyonu görüntülenebilir.(31)

BT ve magnetik rezonansla görüntüleme (MRG), preepiglottik alandaki yağ dokusuna göre tümör daha yüksek dansite gösterir. MRG'de T2 ağırlıklı kesitlerde paraglottik ve preepiglottik alanın submukozal tümör yayılımı gösterilebilir. Tiroid kıkırdaktaki destrüksiyon en iyi BT ile görüntülenir. Bu bulgu total larinjektomi yapılmasını gerektirir (T4 evre). Mumoz ve arkadaşları larinks kanserli olgularda %46 oranında BT'de pozitif kıkırdak invazyonunu tespit etmişlerdir. Nakayama ve Brandenburg klinik ve radyolojik olarak evre T3 olguların %50'sinde tiroid kıkırdağa mikroinvazyon olduğunu ve genellikle bunun tiroid çentikte olduğunu göstermiştir.(15,26,31)

LARİNKS KANSERLERİNİN HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Larinks kanserlerinin % 95-98'i skuamöz hücreli karsinomdur. Diğer kanserler daha nadir görülür. Larinks kanserlerinin histolojik evrelendirilmesi iyi,orta ve az diferansiyasyon olmak üzere üç tipe incelenmektedir. Glottik kanserlerin yerleşim gösteren kanserler az diferansiye, keratinizasyon göstermeyen kanserlerdir. Histolojik evrelendirmede belirtilen iyi diferansiyasyonun anlamı, tümör hücrelerinde keratin yapma özelliğinin varlığı, spinal hücreler arasındaki bağlantının kaybolmaması ve polarite kaybının belirgin olmamasıdır. Orta derece diferansiye kanserlerde hiperkromazi, çekirdek değişikliği, çap ve biçim farkı gibi atipi kriterleri belirginleşmiştir. Az diferansiye kanserlerde ise anaplazi en belirgin unsur olup, yassı epitelde benzer alanlar oldukça azalmıştır. Mitoz oranı artmıştır. Anaplastik kanserler anöploid kromozom özelliği göstermektedir ve daha erken yayılım gösterir. Larinks kanserlerinde tümörün çapı da lokalizasyonu kadar önemlidir. Mc Gavran ve arkadaşları 2 cm'den büyük tümörlerin daha fazla metastaz yaptıklarını belirtmektedirler. Ancak anaplastik, küçük hücreli tümörlerde metastaz açısından tümörün çapı önemli

olmamaktadır. Larinksin, skuamöz kanserlerinden başka daha az görülen verrüköz karsinom, bazaloid skuamöz hücreli karsinom, minör tükrük bezi tümörleri, vasküler tümörler, sarkomlar, hematolojik malign kanserler gibi tümörleri de mevcuttur.

ERKEN EVRE GLOTTİK KANSERLER

Erken evre glottik kanser,vokal kordda sınırlı, kas veya kartilaj invazyonu yapmamış ,subglottik veya supraglottik bölgeye yüzeysel ve kısmi yayılım göstermiş ,biyolojik olarak da yüzeysel olduğundan ciddi bir metastatik potansiyeli bulunmayan lezyonlar olarak tanımlanır.Tüm glottis kanserlerinin % 75'i bu gruba girer. TNM sınıflamasına göre ise Evre 1 ve Evre 2 glottik kanserler, erken evre glottik kanserler olarak kabul edilmektedir.

ABD'de yapılan kayıtlarla ulusal kanser sonuçları toplanmış olup dünyadaki bu konudaki en güvenilir çalışma ABD'e aittir. Bu çalışmada 1986-1992 arasında tedavi edilen 9101 hastanın % 53'ü glottik % 32'i supraglottik ve % 1 subglottik idi. Glottik kanserlerin % 56,8'i Evre I, supraglottik kanserlerin % 37,6'sı Evre IV, subglottik kanserlerin % 32'si Evre IV'te tanı almaktadır.

Tüm hastaların % 87'si erken evrede tanı almıştır. Glottik kanserlerin % 56'sına Evre 1'de tanı konmaktadır. Bunun sebebi ise erken dönemde ortaya çıkan ses kısıklığının hastayı erken dönemde doktora başvurmasına neden olmasıdır. Supraglottik ve subglottik tutulum ise daha geç dönemde tanı almaktadır. Çünkü bu bölgedeki küçük tümöral kitleler çoğu zaman asemptomatik olmaktadır. Ancak bu bölge tümörleri, glottis bölgeye nazaran zengin lenfatik drenajları olması nedeniyle erken dönemde metastaz yapmaktadır.(32)

Yapılan çalışmada 1986-1987 döneminde hastaların sadece % 43,8'inde cerrahi dışı tedavi yapılırken 1992'de bu oranın % 47,4'e yükseldiği görülmüştür.

Evre 1 hastalarda radyoterapi ile cerrahi tedavi arasında survive olarak anlamlı bir fark görülememiştir, bu nedenle bu hastalara her iki tedavinin de uygulanabileceği kanısına varılmaktadır. Evre 2 kanserlerde ise 5 yıllık surviv oranlarına bakıldığında kombine tedavide oranın % 70'e yükseldiği görülür.

Ancak çoğu merkezde T_{2b} hastalara cerrahi tedavi uygulanması tercih edilir.(18)

Glottik kanserlerin yayılımı:

Bu kanserler başlıca kord vokal ve ön komissür kanserleri olup, vokal kord kanserlerinin prognozu iyi iken ön komissür kanserleri kötü prognozludur. Vokal kord kanserleri genelde kordun serbest kenarından başlar. Karşı vokal korda yayılım ön komissür üzerinden yüzeysel bir şekilde olur. Subglottik bölgeye yayılma genellikle kordun alt yüzünden ya da conus elasticus yoluyla olur. Bu kanserlerde ön komissürü tutanlarda prelaringeal Delphian noduna yayılma olabileceğinden bu nod histopatolojik tetkike mutlaka gönderilmelidir. Ön komissür kanserleri hızla tiroid kıkırdağa ilerlediklerinden kötü prognozludur.(8) Buradan ayrıca prelaringeal mesafeye (Delphian nodu) ve krikotiroid membrana da yayılma olabileceği unutulmamalıdır. Subglottik bölgeye yayılım ise hiçbir anatomik engel olmadığından direkt invazyonla olur. Glottik kanserler genel olarak supraglottik bölgeye yayılmazlar. Genellikle yayılma vokal kord boyunca ön komissür ve oradan da subglottik bölgeye olur. Kord vokallerde lenfatik kanallar olmadığından, subglottik bölgeye yayılmanın yapılan araştırmalar sonucunda müköz bezler yoluyla olabileceği ortaya konmuştur. Konus elasticus laterale yayılımda anatomik bir bariyer oluşturur.(35,37)

ERKEN GLOTTİK KANSERLERDE TEDAVİ MODALİTELERİ

1.CERRAHİ TEDAVİLER

A.Endoskopik yöntemle

- Biyopsi
- Kordektomi
- CO₂ Laser ile rezeksiyon

B.Açık cerrahi teknikler

- Laringofissür kordektomi
- Frontolateral ve frontoanterior larinjektomi
- Vertikal hemilarinjektomi
- Horizontal glottektomi

2.RADYOTERAPİ

CERRAHİ TEDAVİLER

Glottik kanserlerde ideal olan uygulanan cerrahi sonucunda hastada kür sağlanmasıyla beraber konuşma, yutma ve solunum fonksiyonlarının korunmasıdır. Ancak her zaman bu 3 fonksiyon bir arada sağlanmayabilir.

Kord vokaldeki lezyonlar kolayca rezeke edilir. Geride kalan epitel açıklığı sekonder iyileşmeyle düzelebilir. Ancak geniş reaksiyonlarda genel olarak çeşitli tipte rekonstrüksiyonlar yapılmalıdır. Ancak bu noktada yeni oluşan kordun gerçek glottik fonasyonu karşılayamayacağı da unutulmamalıdır. Sonuç olarak parsiel larinjektomilerden sonra ses sıklıkla supra glottik fonasyonda olur ve bu nedenle sesi ,arytenoidlerin yalancı kord vokalleri ve epiglota hava akımına bağlı oluşan vibrasyon oluşturur.

Endoskopik tedavi:

Laserle tedavi primer radyoterapi ile karşılaştırıldığında ,benzer tedavi sonuçlar ve daha ucuz bir girişim olması sebebiyle son dönemde hareketli kord vokal tümörlerinin tedavisinde tercih edilen bir girişim olmaktadır. Histopatolojik olarak superfisial primer T₁ kanserlerde, lamina proprianın superfisial kısmını geçmeyen, yani derine invazyon göstermeyen tümörlerde uygulanır.(23)

Ancak T₁ tümörün %20 'sinde kordda normal mobilite olduğu halde vokal ligamentte invazyon olabileceği unutulmamalıdır.

Endoskopik tedavinin şu durumlarda uygulanamayacağı genellikle kabul edilmektedir:

- Posterior larinks kartilajına yayılım olduğunda
- Ventriküle yayılım olan tümörlerde
- Subglottik yayılımı olan tümörlerde
- Kord vokal fiksasyonu olan tümörlerde
- İnfrahyoid epiglot tutulumu olduğunda
- Anterior kommissüre geçen vokal kord tümörlerinde

Biopsi:

Vokal kord lezyonlarında dikkatli bir şekilde yapılan eksizyonel biopsi randomize olarak yapılan punch biopsilerden daha iyi örnek alınmasını sağlar.

Bu şekilde yapılan eksizyonel biopsilerde patolojik inceleme sonucunda karsinoma insitu ya da minimal invaziv kanserlerde aynı anda hastalığın tedavisi de yapılmış olur.

Ancak bu yolla yapılan tedavide bazen küçük bir alandaki displazik epitelin atlanabileceği de unutulmamalıdır. Bu hastalar ya rutin takibe alınmalı ya da şüpheleniliyorsa radyoterapiye yollanmalıdır. Tanıyı koymak için lezyondan alınan küçük biopsiler invaziv kanserlerde yeterli olup hastanın tedavisinin planlanmasını sağlar.

Mikroflep tekniği

Hastaya yapılan biopsi ile invazyonun derecesi klinik olarak tespit edildiğinde mikroflep tekniği kullanılabilir. Bu uygulamada lamina proprianın yüzeysel tabakası vokal ligamentin epiteliumundan ayrılır. Bu teknik hastalığın olduğu epitel dokusunun altında yatan epitelde mikroflep ile sağlam bir tabaka yaratmaz. Bu teknik vokal kord stripingine benzer bir yöntem olmakla beraber çok fazla kontrollü yapılması nedeniyle sağlam dokuda minimal değişikliklere yol açması nedeniyle daha avantajlıdır. Epitelyum ile vokal ligament arasında bir saha oluşturulur. Tümörün lamina propriadan daha derine yayılıp yayılmadığı da gözlenebilir. Bu teknik uygulanırken mutlaka işlem mikroskop eşliğinde yapılmalıdır. Vokal korddaki karsinoma insitunun ya da minimal invaziv tümörün bu teknikle çıkarılması küratiftir.

Laser

a. Laser vestibulektomi:

Yalancı kord vokaller mikrolaringoskopi karbondioksit laser ile rezeke edilebilir. Bu yöntem laser vestibulektomi denmektedir.

b. Laser kordektomi:

CO₂ Laser ilk kez 1972 yılında Strong ve Jako tarafından kanser rezeksiyonunda kullanılmıştır. Takip eden yıllarda laser ile yapılan kanser cerrahilerin sonucunun daha kötü olduğu görülmüştür. Ancak teknolojinin ilerlemesiyle ve endikasyonun iyi konulduğu hastalara bazen daha iyi olduğunun görülmesi bu yöntemin uygulanmasını arttırmıştır. En iyi sonuçlar erken glottik kanserlerinin tedavisinde kullanıldıklarında görülür. Seçilmiş

erken vakalarda bu teknikle elde edilen tedavi sonuçları laringofissürle kordektomi , hemilarinjektomi ve radyoterapiyle aynıdır.(7,10,)

Bu teknik kordun serbest kenarındaki küçük ve kord mobilitesini bozmamış olan lezyonlar için uygulanır. Sonuç olarak T₁ ve T₂ glottik tümörler bu yolla tedavi edilebilir.(8)

Bu yöntemin hem morbiditesi düşüktür., hem de ucuz bir yöntemdir. Tümörün kontrol altına alınma oranı %89-96' dır.

Parsiyel Larinjektomi Endikasyonları:

Rekonstruktif larenjektomilerin yapılmaya başlanmasıyla birlikte parsiyel cerrahi tekniklerinin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Bununla beraber cerrahi endikasyonu kolay, tartışmasız, hemen konan lezyonların yanı sıra, endikasyonu tartışmalı ve güç olan durumlar da vardır.

A-Kolay Endikasyonu konanlar:

Hareketi bozulmamış kord vokal kanserleri

1. 1/3 orta parçanın kanserleri (laringofissürle basit kordektomi= vertikal parsiyel larinjektomi)
2. Ön kommissüre değen tümörler (frontolateral larinjektomi uygulanabilir/karşı korddan da rezeksiyon yapıldıysa frontoanterior rekonstruktif larenjektomi= Tucker ameliyatı)
3. Arytenoide doğru yayılan tümörler (Kordektomi+arytenoidektomi= Gurerrier tipi hemiglottektomi)
4. Gerçek ön kommissür tümörleri (total larinjektomi / near total larinjektomi / suprakrikoid parsiyel larinjektomi ,frontoanterior larinjektomi)

B. Endikasyonu zor konan durumlar

1. Her iki kordu tutan tümörler (Tucker tipi rekonstruktif frontoanterior rekonstruktif larinjektomi)
2. Hareketi kısmen azalmış vokal kord kanserleri (kordektomi / frontolateral larinjektomi)
3. Vokal kord fiksasyonu mevcut ise (Total larenjektomi ,Neartotal larinjektomi+çeşitli tiplerde boyun diseksiyonu)

Laringofissür + Kordektomi:

Bu yöntem endoskopik yolla çıkartılamayacak kadar büyük olan T₁ glottik tümörlere uygulanır. Bu yolla hem tümör güvenle sınırlar içinde çıkartılabilmekte hem de frozen'e araştırmaya gönderilebilmektedir. Bu yolla gerekirse eksizyon genişletilebilir. Yöntemin dezavantajı ise trakeotomi gerektirmesi ve glottisteki kapanma problemleri sonucunda yutma, konuşma ve solunumda sorun yaratabilmesidir. Bu yöntem için en uygun endikasyon bir vokal kordun orta 1/3'ündeki eksofitik ve kord vokal mobilitesini bozmmamış olan lezyonlardır.

Endikasyonları;

- Vokal kord 1/3 ortasını tutan tümör
- Tümörün tek bir vokal kordu tutması
- Tümörün anterior kommissür ve arytenoidin vokal proçesine uzanmamış olması

Kontrendikasyonları;

- Bozulmuş kord mobilitesi
- Ön kommissür ya da vokal proçesin tutulması

Vertikal parsiel Larenjektomi:

Arytenoid ön yüzü ile vokal proçesi tutan veya tiroarytenoid kas ile ventrikül tabanına yayılım gösteren glottik tümörlerde uygulanan bir yöntemdir. Klasik hemilarenjektomi seçiminde en önemli kriter subglottik yayılım miktarıdır. Ön kısımda 8-9 mm, arkada 3-4 mm'yi geçmeyen subglottik yayılma durumlarında uygulanabilir. Anlamlı miktarda subglottik yayılım, yukarıya doğru transglottik yayılım, krikoadarytenoid tutulum, interarytenoid bölge veya postkrikoid mukosa yayılımı olduğunda kontrendikedir. Bu tekniğin pek çok modifikasyonu olup, bunlar arasında ;

- frontolateral larinjektomi
- krikoid rezeksiyonlu genişletilmiş vertikal hemilarenjektomi sayılabilir.

Frontolateral larinjektomi, anterior kommissürün tümör tarafından 1-2 mm kadar tutulmuş olduğu T1a ve T1b olgularda uygulanmakta olup posteriora yayılım en önemli kontrendikasyondur.

Vertikal hemilarinjektomi, subglottik yayılım olan olgularda krikoid kartilajın üst kısmının da spesmene dahil edilmesiyle uygulanabilmektedir, ancak bu olguda aritenoid çıkartılacağı için glottik mesafede daralma olacak bu da hava yolunda obstruksiyona sebep olacaktır. Hemilarinjektomi sonrasında ses kalitesi, yapılan restorasyon çalışmalarına rağmen kötü, zayıf ve çatalıdır. Ancak rehabilitasyonu total larinjektomiye göre çok daha iyidir. Vestibülün ve posterior larinksin rekonstriksiyonu, postoperatif aspirasyonu azaltarak yaşlı grup hastalarda da uygulanabilmesine olanak sağlar. Rekonstriksiyonda kullanılan en eski yöntem defektin bir stent ile doldurulmasıdır. Fibrozis nedeniyle bu teknikle sağlanan ses restorasyonu çok başarılı değildir. Ancak stent kullanımı anterior kommissür rezeksiyonu sonrasında stenozun engellemesi açısından oldukça başarılıdır. Rekonstriksiyonda kullanılan diğer teknikler ise;

servikal cilt flebi

serbest mukosa ve cilt grefti

hipofaringeal mukosal kaydırma flebi

bipedikül veya unipedikül strep kas transpozisyon flepleri

Tiroid kartilaj flebi gibi tekniklerdir.

RADYOTERAPİ

Rudoltz, Benammar ve Mohiuddin (29)erken glottik kanserlerin tedavisinde ve lokal kontrolünde radyoterapinin kullanılabileceğini ortaya atan ilk kişilerdir. T₁ – T₂ lezyonların tedavisinde pek çok merkezde ilk seçenek radyoterapidir. Cerrahiye göre en büyük avantajı ses kalitesinin daha iyi olmasıdır.

Radyoterapi uygulanan hastalarda uzak metastaz ya da regional lenf nodu tutulumundan daha çok lokal rekürrens görülmektedir.(5) RT sonrasında rekürrens görülen bu hastalara parsiyel larenjektomi ya da endoskopik laser eksizyonu, near-total larinjektomi,total larinjektomi gibi kurtarma cerrahileri yapılabilir.

SES REHABİLİTASYONU

Crayle ve Brandenburg 'un yaptığı bir çalışmada erken glottik kanser tedavisinde RT ve laser kardektomi yapılarak benzer ses kalitesinin elde edildiği ortaya konmuştur.(7)

Ancak pek çok çalışmacı RT ile tedavi edilenlerde cerrahi ile tedavi edilenlere göre çok daha iyi bir ses kalitesi elde edildiğini savunmaktadır. (4, 11, 20, 30, 36)

Ayrıca RT sonrasında rekürrens görülen hastalarda daha sonra total larinjektomiye gidilme olasılığının yüksek olması nedeniyle bazen daha kötü ses kalitesine yol açmasına rağmen cerrahinin tercih edilmesi gerektiğini savunan otörler de mevcuttur.



GEREÇ VE YÖNTEM

Gerecimizi Ağustos 91-Şubat 2002 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ve erken glottik evre larinks kanseri tanısı olarak çeşitli tipte cerrahi tedaviler uygulanan 29 olgu oluşturmaktadır.

Olgularla ilgili kayıtlara hasta dosyalarından ve Baş-Boyun Tümörleri Hasta Takip formlarından ulaşıldı. Postoperatif dönemde düzenli kontrollere gelmeyen hastalara telefon bilgilerinden ulaşılarak hastalar polikliniğimize davet edilip kontrol muayenesinden geçirildi. Tümörlerin TNM sınıflaması AJCC (Amerikan Joint Comminettee on Cancer) 1992'ye göre yapıldı. Elde edilen sonuçlar χ^2 T testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

1991-2002 yılları arsında kliniğimizde erken evre glottik tümör tanısı konan, tedavileri cerrahi olarak yapılan yaşları 47 ile 73 arsında değişen (ortalama yaş 59, 31) 29 hasta (28 Erkek, 1 Kadın) retrospektif olarak değerlendirildi.

Olguların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo-1	HASTALARIN YAŞ DAĞILIMI	
Yaş aralığı	Olguların Sayısı	%
40-50	4	13,8
51-60	12	41,4
61-70	10	34,5
71-80	3	10,3
Toplam	29	100,0

Retrospektif değerlendirmemizde, erken evre glottik kanser, vokal kordda sınırlı kas veya kartilaj invazyonu yapmamış subglottik bölgeye yüzeysel ve kısmi yayılım göstermiş, biyolojik olarak da yüzeysel olduğundan ciddi bir metastatik potansiyeli bulunmayan lezyonlar olarak kabul edildi.

İndirekt laringoskop ve fiberoptik laringoskop ile muayene, rutin fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden sonra tümör şüphesi olan hastalarımıza genel anestezi altında direkt laringoskopi yapıldı. Tümörlerin tam olarak

yerleşim yeri, yayılımı belirlendi ve biyopsi materyali alındı. Hastaların 26 tanesinde (% 89,7) patolojik tanı, squamöz hücreli karsinom, 2 tanesinde karsinoma insitu, 1 tanesinde verrüköz karsinom idi.

Hastalarımızın hitsopatolojik tanı sonuçlarına göre dağılımı Tablo 2’de görüldüğü gibidir. Squamöz hücreli karsinom tanısı olan hastalardan 14 tanesinin differansiyasyonu belirlenememiştir.

TABLO 2	Hastaların Histopatoloji Sonuçlarına Göre Dağılımı	
	Histopatolojik Tanı	Olgu sayısı
Az differansiye squamöz cell CA	1	3,4
Orta differansiye squamöz cell CA	4	13,8
İyi differansiye squamöz cell CA	7	24,1
Differansiyasyonu belli olmayan squamöz cell CA	14	48,3
Karsinoma insitu	2	6,9
Verrüköz karsinom	1	3,4
Toplam	29	100,0

29 olgunun 22 tanesinde (% 75,9) kliniğimize başvurma şikayeti sadece ses kısıklığı iken, 7 tanesinde (% 25,1) ses kısıklığına ek semptomlar mevcut idi. Hastaların semptomlara göre dağılımı Tablo 3’de verilmiştir.

TABLO 3	Hastaların Semptomlara Göre Dağılımı	
	Semptomlar	Olgu sayısı
Ses kısıklığı	22	75,9
Ses kısıklığı + boğaz ağrısı	4	13,8
Ses kısıklığı + öksürük-balgam	1	3,4
Ses kısıklığı + nefes darlığı	2	6,9
Toplam	29	100,0

Hastalardan edinilen bilgilere göre toplam 29 olgunun belirttiği semptomların süresi 2 ay ile 5 yıl arasında değişmekteydi.

Tablo 4'te semptom sürelerine göre hasta dağılımı verilmiştir. Semptom süresi 1 yıldan daha az olan 19 olgunun 8 tanesinde bu süre 2 ay iken, 6 tanesinde 3 ay, 5 tanesinde 6 ay idi.

TABLO 4	Hastaların Semptom Sürelerine Göre Dağılımı	
	Semptomlar	Olgu sayısı
0-1 yıl	19	65,5
2 yıl	6	20,7
3 yıl	2	6,9
4 yıl	2	6,9
Toplam	29	100,0

Çalışmamızda yer alan 29 erken evre glottik tümör tanısı olan hastanın 1 tanesinin (% 3.4) özgeçmişinde sigara kullanımı mevcut değildi. 4 tanesinin ise sigara kullanımıyla ilgili bir kayda rastlanmamıştır.

Sigara kullanmış olan 24 olgunun sigara kullanım süresi 30-50 yıl arasında değişmekteydi.

Tablo 5'te hastalarımızın mesleklerine göre dağılımı mevcut olup, yüzde olarak birinci sırada yer alan mesleğin çiftçilik olduğu görüldü.

TABLO 5	Hastaların Mesleklerine Göre Dağılımı	
	Meslek	Olgu sayısı
Çiftçi	8	27,6
Şoför	4	13,8
İşçi	2	6,9
Memur	3	10,3
Terzi	1	3,4
Koltuk döşemecisi	1	3,4
Esnaf	1	3,4
Elektrikçi	1	3,4
Tenekeci	1	3,4
Evhanımı	1	3,4
Kayıtlı bulunmayan	6	20,7
Toplam	29	100,0

Tümörlerin TNM sınıflandırması AJCC (American Joint Committee on Cancer) 1992'ye göre yapıldı.

Burada Őu an için tam olarak yaygınlık kazanmıŐ T₁₋₂ a-b ayırımına gidilmedi. Preop T₁ olarak değerlendirilen 5 olgu (% 25), postop T₂ durumuna, preop T₂ olarak değerlendirilen 1 olgu (% 14.2) ise postop T₄ durumuna geçti.

Hastaların TNM sınıflamasına ait bilgiler Tablo 6'da mevcuttur.

TNM	Hastaların Tnm Sınıflamasına Ait Bilgiler	
	Olgu sayısı	%
T _{is} N ₀	2	6,9
T ₁ N ₀	20	69
T ₂ N ₀	7	24,1
Toplam	29	100,0

Olgularımız tümörün yerleşim yeri yayılımına göre sınıflandırıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 7'de verilmiştir

Tümörün Yerleşim Yeri	Tümörün Yerleşim Yerine Göre Hastaların Dağılımı	
	Olgu sayısı	%
Tek kord 1/3 orta kısım	18	62,1
Tek kordu tutan, n kommissüre uzanan	10	34,5
Tek kordu ve n kommissr tutan, karşı tarafa geçen	1	3,4
Toplam	29	100,0

Hastalarımıza uygulanan cerrahi tedavilerin dağılımı Tablo 8'deki gibidir.

Yapılan Operasyon	Tümörün Yerleşim Yerine Göre Hastaların Dağılımı	
	Olgu sayısı	%
Laringofissür + kordektomi	9	31,0
Frontolateral Larinjektomi	18	62,1
Vertikal Larenjektomi	2	6,9
Toplam	29	100,0

Frontolateral larinjektomi uygulanan 18 hastanın 3 tanesinde (% 16,6) tümörün olduğu tarafa elektif boyun disseksiyonu uygulandı.

Boyun disseksiyonu özellikle tümörün ventrikül tabanını tuttuğu ve fizik muayenede vokal kord hareketlerini azaltan seçilmiş T₂ olgulara eklendi. Elektif boyun disseksiyonu uygulanan olgularda boyunda karsinom metastazı belirlenmedi.

Çalışmamızda tüm olgulara ameliyat esnasında cerrahi sınırların kontrolü için frozen section ile histopatolojik incelemeler yapılmış ve tüm olgularda sonuçlar tümör (-) gelmiştir.

Ancak postop hitopatolojik incelemelerde 29 olgunun 10 tanesinde (% 34,4) cerrahi sınırdaki tümörün devam ettiği, bunlardan 3 tanesinde (% 10,3) sadece karsinoma insitu şeklinde tümör devamlılığı belirlenmişti. X² ve t testleri ile istatistiksel olarak değerlendirilen olgularımızda cerrahi sınır pozitifliği ile rekürens arasında bağımlı ilişki saptanmadı.

Ameliyat sonrası hastalar düzenli olarak tümör-takip programına alındı. Hastaların ortalama takip süresi 4 yıl idi.

Postop biopsi sonuçlarında cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği saptanan ve takibe alınan 10 hastanın 3 tanesinde (% 30) postop dönemde herhangi bir sorunla karşılaşmazken, bir tanesinde postop komplikasyon olarak fistül gelişti ve tedavi sonrası fistül kapandı, hastanın takibinde ek bir sorun saptanmadı. Tümör(+) değerlendirilen diğer 4 (% 40)'ü postop dönemde radyoterapiye gönderildi ve hastaların radyoterapi sonrası kontrollerinde patoloji saptanmadı. Cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği saptanan diğer 2 (% 20) hastada ilk 3 ay içinde lokal rekürens gelişti ve her ikisine de kurtarma cerrahisi olarak total larenjektomi uygulandı. Ancak bu olgulardan birinin takibinde 6 ay sonra bölgesel rekürens de gelişmesi üzerine hastaya boyun disseksiyonu uygulandı ve sonrasında radyoterapiye gönderildi. Takipte olan ve postop biopsi sonucunda cerrahi sınırların intakt olduğu 19 hastanın 1 tanesinde (% 5,2) 3 yıl sonra rekürens gelişti.

Lokal rekürens gelişen toplam 3 hastamızdan 2 tanesine rekürens öncesi frontolateral larenjektomi yapılmışken, 1 tanesine laringofissür + kordektomi yapılmıştı. Kurtarma cerrahisi olarak bu olguların 1 tanesine total larenjektomi, ikisine total larenjektomi + radikal boyun disseksiyonu uygulandı.

29 olgudan oluşan serimizde 4 vakada (% 13,8) postop komplikasyon gelişti.

Laringofissür + kordektomi yapılan ve sonrasında lokal rekürens nedeniyle kurtarıcı operasyon olarak total larenjektomi uygulanan ve bu ameliyattan 6 ay sonra da bölgesel rekürens gelişmesi nedeniyle radikal boyun disseksiyonu uygulanan bir olguda boyun disseksiyonunu takiben postop 4. günde fistül geliştiği görüldü. Bu vakada operasyon esnasında boyundaki tümöral kitlenin özefagusa infiltre olduğu görülmüştü ve postop patolojik incelemede özefagus submukozasına tümörün infiltre olduğu belirtilmişti. Fistül gelişiminin tümör invazyonuyla ilişkili olduğu düşünüldü. Fistül, açık yara pansumanı ile 20 günde kapandı. Ve bu olgu, daha sonra radyoterapi görebileceği bir merkeze sevk edildi. Radyoterapi sonrası takiplerde bir problemle karşılaşmadı.

Frontolateral larenjektomi + boyun disseksiyonu yapılan bir olguda boyun orta hattında inzisyon yerinde postop 5. günde fistül saptandı, ancak oral alımın kesilmesi ile 1 hafta sonra fistül kapandı. Aynı olguda postop 11. günde pnömoni gelişti ve medikal tedavi ile sekel bırakmadan iyileşti.

Frontolateral larenjektomi yapılan bir olguda ise postop 3. ayda cilt altı enfeksiyon gelişti. Enfeksiyonun iplik reaksiyonuyla ilişkili olduğu düşünüldü ve tedavi ile enfeksiyon 1 hafta sonra geçti.

Vertikal larenjektomi yapılan bir olguda ise postop 4. gün kanülü çıktı ve hastanın kendi gümüş trakeatomi kanülü takılamayınca entübasyon kanülü takıldı.

Hasta takip formlarından edinilen bilgilere göre toplam 29 olgumuzun 3 tanesinin (% 10.3) ex olduğu öğrenildi. Her üç olgunun da ölüm nedeni hastalık dışı nedenlerdir. Bu sonuçlar ışığında sağkalım oranımız % 89.7 olarak saptanmıştır.

TARTIŞMA

Glottis, vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürden oluşan bir yapıdır. Ancak sınırları konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

AJCC'nin 1988'deki raporunda glottisin alt sınırı olarak ventrikül apeksinin horizontal planından 1 cm aşağısı; üst sınırı olarak ise ventrikül apeksi bildirilmiştir.(9,41) Vaughan ise glottisi önde ön kommissür, arkada vokal prosesler ve aritenoidin serbst kenarları da dahil olmak üzere arka kommissür, ortada vokal kordlar olarak tanımlamıştır.(9,41) Üst sınır ventrikül tabanı, alt sınır çok katlı yassı epitel ile respiratuar epitel arasındaki geçiş sınırı olan "linea arcuata inferior"dur. Biz de tümörün yerleşimini ortaya koyarken glottisi, önde ön kommissür, arkada arka kommissür, yanlarda vokal kordlar, üstte ventrikül tabanı, altta ise önde ön kommissürden 10 mm arkada, arka kommissürden 5 mm aşağısı olarak kabul ettik ve lezyonları bu sınırlar içinde değerlendirdik.

AJCC 1992'ye göre evre I ve II içinde yer alan T_1N_0 ve T_2N_0 lezyonlar erken evre glottik tümörler olarak tanımlanır.(1) Bu konuda Vaughan gibi kimi araştırmacılar, erken glottik kanser tanımlamasını sadece T_1 lezyonlar için kullanmaktadırlar. Ferlito'ya(12) göre ise, vokal kordda sınırlı, kas veya kartilaj invazyonu yapmamış, subglottik veya supraglottik bölgeye yüzeysel ve kısmi yayılım göstermiş tümörler bu gruba girmektedir. Biyolojik olarak da yüzeysel tümörler ciddi bir metastatik potansiyel oluşturmaktadır. Çalışmamızda, tümör biyolojisine daha yakın olması nedeniyle Ferlito'nun tanımlamasını kullandık. Glottisten kaynaklanan kanserlerin TNM sınıflamasında önemli sorunlar mevcuttur. Bunlardan en önemlileri, ön kommissürü tutan lezyonlar, çok hacimli ekzofitik tümörler ve kord hareketlerini azaltan lezyonlardır.

Erken evreli glottik kanserler, insitu karsinomlardan glottik fiksasyon yapmadan her iki kord vokali tutan bilateral tümörleri de içeren heterojen bir yelpazeye sahiptir.

Olgularımızın TMN sınıflaması indirekt ve direkt laringoskopik bulgulara göre yapılmıştır. 29 olgunun 20 tanesi (% 69) T_1N_0 , 2 tanesi (% 6,9) $T_{is}N_0$, 7 tanesi (% 24,1) T_2N_0 idi.

Bir çok sayıdaki çalışmada da gösterildiği gibi larinks kanseri ileri yaşlarda daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur.

Bütün dünyada en fazla larinks kanserinin görüldüğü yaş grubu 55-65'dir. Yaşama süresinin artışıyla görülme sıklığı 75'e kadar çıkmaktadır. Çocuk ve gençlerde çok nadir görülür. Erken evre glottik kanserler için de bu sonuçlar geçerlidir.

Bizim serimizde de olguların ortalama yaşı 59,1 olarak bulundu. En genç olgu 47, en yaşlı olgu 73 yaşındaydı.

Larinks kanserinin cinsiyetle ilişkisi üzerinde durulmuş ve çeşitli çalışmalarla erkeklerde daha fazla görüldüğü ortaya konmuştur. Fakat bir çok ülkede (örneğin Belçika, Amerika Birleşik Devletleri) kadınlarda görülme sıklığında giderek artış görülmektedir. Dahası erkek/kadın oranının lokalizasyona göre değiştiği de bildirilmiştir.

Silvestri ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada İtalya'da glottik kanserler için erkek/kadın oranı 21.4 bulunmuştur. Daly ve Strong yaptıkları bir çalışmada Amerika Birleşik Devletleri'nde glottik kanserlerde erkek/kadın oranını 14.3 olarak bildirmişlerdir.(38)

Bizim çalışmamızda da erkek/kadın oranı 28 bulunmuştur. Bu oranın yüksek olmasını ülkemizde kadınların gelişmiş ülkelere oranla oldukça az düzeyde sigara ve alkol kullanmalarına bağlamaktayız.

Yapılan çeşitli epidemiyolojik araştırmalarda larinks kanserlerinin sigara ve alkol tüketimiyle ilişkisi açıkça ortaya konmuştur. Cattaruzza, Maier, Muscat sigara ve alkol tüketiminin larinks kanseri riskini arttırdığını, sigaranın bırakılmasıyla zamanla bu riskin azaldığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da 29 hastadan 24'ünün (% 82,8) sigara içtiği, 1'inin ise içmediği saptanmıştır. Geri kalan 4 hastanın (% 13,8) sigara kullanımıyla ilgili bir kayda rastlanmakla beraber, bunların çoğunun da sigara içtiği düşünülmektedir.

Etyolojik faktörlerle ilgili yapılan çalışmalarda özellikle kirli havalı yerlerde oturan veya çalışanlarda larinks kanseri sıklığı araştırılmıştır. Wortley ve arkadaşlarının Washington'da yaptıkları vaka kontrollü bir çalışmada inşaat işçilerinde, metal ve plastik sanayiinde çalışanlarda, dokuma sanayiinde çalışanlarda larinks kanseri riskinin arttığı bulunmuştur. Bizim serimizde 1 hastamızın barut imalathanesinde (memur olan 3 olgudan biri)

çalıştığı, bir tanesinin koltuk döşemeciliği, bir tanesinin de tenekecilikle uğraştığı belirtilmiştir.

Literatürde yayınlanmış çeşitli serilerde hastaların ilk başvuru anındaki şikayetleri de araştırılmış ve larinks kanserinin temel semptomunun ses kısıklığı olduğu bildirilmiştir. Supraglottik lezyonlarda boğuk seslilik, yutkunmayla ilgili semptomlar, otalji, odinofaji ve boğazda kitle hisse ses kısıklığından önce görülebilir. Glottik lezyonlarda temel semptom ses kısıklığı iken, subglottik lezyonlarda ise nefes darlığı ilk semptom olabilir. Lokalizasyonu ne olursa olsun tümör büyüklüğü arttıkça diğer semptomlarında tabloya eklenmesi kaçınılmazdır.

Bizim serimizde en sık görülen semptom da literatürle uygun şekilde ses kısıklığı olarak bulunmuş olup, olguların % 100'de görülmüştür. Laringeal kanserler içinde glottik kanserler en erken semptom veren grubu oluşturur; bu da tümör kitlesi henüz küçükken tanı konabilmesini sağlar. Bizim çalışmamızda da 1 yıldan daha kısa sürede semptom veren olgu sayısı 19 olup, toplam olgu sayısının % 65,5' ini oluşturur.

Erken evre glottik kanserlerde yeterli bir tedaviyi takiben, primer alanda ve boyunda tümör rekürensisi olasılığı oldukça düşüktür. Bu da yüksek oranda sağkalım elde edilmesini sağlamaktadır. Literatürde geniş olgulardan oluşan serilerde erken glottik kanserlerin lokal rekürens oranı, Thomas(40) ve arkadaşlarının 159 hastadan oluşan serilerinde % 6.5, Kowalski(24) ve arkadaşlarının 145 olgudan oluşan serilerinde, % 5,9 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda 29 hastanın 3'ünde (% 10,3) lokal rekürens gelişmiştir. Bunların sadece birinde lokal rekürens, ikisinde ise lokal ve bölgesel rekürensisi birlikte görülmüştür.

Lokal rekürens gelişimini en güçlü düşüncelerden biri, “alan kanserizasyonu” tanımlamasıdır. (24,40) Buna göre üst aerodigestif yol, kanseri başlatan etkenlere bir bütün olarak açıktır. Ameliyat sırasında tümöre komşu mukozada lökoplazik veya displazik alanlara sıklıkla rastlanmaktadır. İşte tümöre komşu bu alanlardan çeşitli zamanlarda, hatta aynı zamanda karsinom gelişmesi ihtimali mevcuttur. Serimizde 10 olgu (% 34,4) “cerrahi sınır pozitifliği” nedeniyle takip edilmiştir. Bunların 4 tanesine postoperatif radyoterapi uygulanmış ve takiplerinde herhangi bir rekürensle karşılaşmamıştır. 1 olguda ise ilk üç ay içinde lokal rekürens saptanmış, kurtarma cerrahisi uygulanmış, altı ay sonraki kontrolünde de bölgesel

rekürens gelişmesi üzerine boyun disseksiyonunu takiben hasta radyoterapiye gönderilmiştir. İstatistiksel olarak değerlendirilen olgularımızda cerrahi sınır pozitifliği ile rekürens arasında bağımlı ilişki saptanmadı.

Lokal rekürenslerin gelişimini açıklayabilecek diğer bir çalışma ise Vaughan(9), normal vokal kord hareketlerine sahip olguların % 20'sinde konus elastikus ya da altındaki vokal kasın tutunabileceğini belirtmiştir. Bu invazyon şekli, tümörün lokal sahada görüldüğünden daha derin bir yayılım ile lenfatik sisteme geçip bölgesel metastaz yapma olasılığını arttırır. Öte yandan, erken evre glottik kanserlerin (T_1 için) konus elastikusu ya da vokal kası tutmayacağı da ileri sürülmüştür. Biz, kimi erken evreli kanserlerin görüldüğünden daha ileri bir evre gösterebileceğini, bunun da lokal ve bölgesel rekürensi etkileyeceğini düşünürüz.

Erken evre glottik tümörlerde, glottisin lenfatik yönünden zengin olmaması nedeniyle, boyun metastazının nadir olduğu kabul edilir. Bu konuda literatürde bildirilen oranlar T_1 için % 5-10, T_2 için % 10-20, şeklindedir. Bu nedenle de genellikle tedavi protokolleri içinde boyuna yaklaşım yer almamaktadır. Kliniğimizde ise, uzun yıllardan beri, seçilmiş T_2 tümörlerin cerrahi tedavisinde boyun disseksiyonunda dahil edilmektedir. Seçilmiş T_2 kavramı içinde en önemli grubu ventrikül tabanını tutan lezyonlarla, vokal kas tutulumu şüphesi olan olgular oluşturmaktadır.

29 olgudan oluşan serimizde T_1 olan iki olguda lokal ve bölgesel nüks birlikte görülürken, T_1 olan bir diğer vakada sadece lokal nüksle karşılaşıldı.

Boyun metastazlarının gelişimi, lokal rekürenslerin gelişimine benzer bir şekilde açıklanabilir. Burada Vaughan'ın konus elastikus ve vokal kas tutulumu ile ilgili bildirdiği mekanizma biraz daha önem kazanmaktadır; çünkü böylece bir invazyon özelliği gösteren tümör, üç yönde yayılım yapabilir: önde krikotiroid membrandan Delfian ve paratrakeal nodlara, yukarıda tirohiyoid pmembrandan üst derin juguler zincire (II. ve III. düzey) ve arkada krikotiroid eklemin arkasından alt derin juguler zincire (IV. Düzey).

Lokal veya bölgesel nüksler sonrasında, kurtarma cerrahisi ile sağkalımı arttırma şansı hala devam eder. Bu amaçla takiplerinde lokal nüks gelişen 3 vakaya total larenjektomi uygulanarak sağkalım uzatılmaya çalışıldı. Bu vakaların 2 tanesine sonradan bölgesel rekürens de gelişmesine bağlı radikal boyun disseksiyonu da eklendi.

Erken evre glottik kanserlerde cerrahi ile elde edilen sağkalım oranları % 80-95 arasında değişmektedir. Hasta takip formlarından edinilen bilgilere göre toplam 29 olgumuzun 3 tanesinin (% 10.3) ex olduğu öğrenildi. Her üç olgunun da ölüm nedeni hastalık dışı nedenlerdir. Bu sonuçlar ışığında sağkalım oranımız % 89.7 olarak saptanmıştır.

Günümüzde erken evre glottik kanserlerin tedavisinde iki ana yaklaşım bulunmaktadır: Radyoterapi ve cerrahi girişim. Cerrahi tedavi ise transoral yolla lazerle veya mikrolarengoskopi ile tümörün çıkarılması ve açık cerrahi (larengofissürle kordektomi, vertikal hemilarenjektomi, frontolateral larenjektomi, anterior komissür yaklaşımı, subtotal larenjektomi) girişimlerinden oluşur. Bu olgulara genel yaklaşımımız, uygun açık cerrahi tekniklerinden biri ile tedavi şeklindedir. Radyoterapiyi sınır pozitifliği veya rekürens görülen olgularda cerrahi tedaviye yardımcı olarak tercih etmekteyiz.

Elde ettiğimiz tecrübe ve literatür bilgileri ışığında, erken evre glottik tümörlerin tedavisinde başarılı olmak için gerekli önemli noktalar aşağıdaki şekilde özetlenebilir: 1) Tümör sınırlarının ameliyat öncesinde direkt mikroskop altında dikkatle değerlendirilmesi (evreleme endoskopisi); 2) bu değerlendirme sırasında tümör dışında şüpheli görünen alanlardan da biopsi alınması; 3) ameliyat sırasında sınır güvenliği için frozen kesit yapılması; 4)metakron ve senkron tümörleri atlamamak için tüm aerodigestif yolun dikkatle muayenesi ; 5) lezyonun derinliği ve malign potansiyeli konusunda patolojla işbirliği; 6) ameliyat sonrası dönemde hastaların düzenli takipleri (özellikle ilk yıl) ve displastik gelen alanların aralıklarla mikrolarengoskopi ile kontrolü.

SONUÇ

Bu çalışmada Ağustos 1991-Şubat 2002 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Eğitim ve Uygulama Hastanesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran ve erken glottik evre tanısı alan hastaların yaş, cinsiyet ve meslek özellikleri, sigara alışkanlıkları, tümörün larinks içindeki yerleşimi, TNM sınıflaması, histopatolojik bulguları, tedavi ve takip seyirleri bilgisayar veri tabanına aktarılmış, buradan alınan bilgiler literatürle tartışılmış ve büyük oranda uyum gösterdiği tespit edilmiştir.

Larenks kanseri, hasta kayıtlarının iyi tutulduğu Kuzey Amerika verilerine göre % 50-75 oranında glottik bölgeden kaynaklanmaktadır.

Uygun bir şekilde değerlendirildiğinde, üst aerodigesif yolun en iyi tedavi edilebilir malignitelerinden biridir. Erken evre glottik kanserlerin özellikle erken dönemde ses kısıklığı yaratması larinksin diğer bölgelerinde gelişen malignitelere göre daha kolay tanınmasına imkan verir.

Bu dönemde tanısı konup, cerrahi ya da radyoterapi ile uygun bir şekilde tedavi edildiğindeki sağkalım oranı % 90 ya da daha fazladır.

ÖZET

Larinks kanserlerinin özellikle de glottik kanserlerin erken belirti vermesi, erken tanı ve tedaviyi, bu da 5 yıllık yaşam süresinin uzun olmasını sağlamaktadır.

Larinks kanserlerinin etiolojisinde en önde yer alan sigara alkol alışkanlığının önüne geçilebilir olması bir şans olarak değerlendirilmeli ve toplumumuzun bu yönde eğitimi sağlanmalıdır. Klinik olarak bizler de takipteki larinks kanserli hastalarımızı bu dönemde bilgilendirmekteyiz. Larinks kanseri etiolojisinde çeşitli meslek gruplarının saptanması, böyle mesleği olanların hiçbir şikayetleri olmasa bile belli aralıklarla larinks muayenelerinin yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda Ağustos 91-Şubat 2002 tarihleri arasında cerrahi yolla tedavi ettiğimiz erken evre glottik kanserli olgular incelenerek, hastalığın yaş, cinsiyet, meslek dağılımı, etiolojisi araştırılmış, tedavi ve takip sonuçlarımız saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. American Joint Committee on Cancer: Manuel for Staging of cancer, 4 th ed. Philadelphia: JB Lippincott; 1992
2. Bradford CR and others: Squamous carcinoma of the head and neck in organ transplant recipients: possible role of oncogenic viruses, Laryngoscope 100; 190, 1990
3. Burgess LPA: Laryngeal reconstruction following vertical partial laryngectomy, Laryngoscope 103; 109, 1993
4. Casiona RR and others: Laser Cordectomy for T₁ glottik cancer: a 10 year experience and videostroboscopic findings, Otolaryngol Head Neck Surg 104: 831, 1991
5. Cellai E, Chiavacci A, Olmi P: Causes of failure of curative radiation therapy in 205 early glottik cancers, Int J Radiat Oncol Biol Phys 19: 1139, 1990
6. Cevanşir B, Kiyak E, Başarer N, Yazıcıoğlu E, Güldiken Y, Üstündağ E, Hafız F: Near total larenjektomide 3 yıllık deneyimimiz ve tedavi sonuçlarımız. Baş Boyun Cerrahisinde Yeni Gelişmeler sempozyumu Kitabı, 114-117, 13-15 Mayıs 1992, İstanbul
7. Cragle s, Brandenburg J: Laser cordectomy or radiotherapy cure rates, communication and cost, Otolaryngol Head Neck Surg 108: 448, 1993
8. De Santo LW, Olsen KD: Early glottik cancer, Am J Otolaryngol 15: 242, 1994
9. De Santo LW, Vaughan CW: Early carcinoma of the larynx In: Silver CE, editör. Laryngeal cancer. 8 th ed. New York: Thieme, 1991, p. 151-61
10. Eckel HE, Thumfort WF: Laser sugery for the treatment of larynx carcinomas: indications, techniques, and preliminary results, ,ann Otol Rhinol Laryngol 101: 49, 1992
11. Epstein BE and others: Stage T₁ glottik carcinoma; results of radiation therapy or laser excision, Radiology 175: 667, 1990
12. Ferlito A, Carbone A, Rinaldo A, Ferlito A, De Santo LW, D' Angelo L, et al. "Early" cancer of the larynx: the concept as defined by clinico ns, pathologists, and biologists. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996; 105: 245-50

13. Ferlito A: Histological classification of larynx and hypopharynx cancers and their clinical implications; pathologic aspects of 2052 malignant neoplasms diagnosed of the ORL department of Padua University from 1966 to 1976, *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1 (suppl 342): 1976
14. Fliss DM and others: Laryngeal verrucous carcinoma a clinical pathologic study and detection of human papilloma virus using polymerase chain reaction, *Laryngoscope* 104: 146, 1994
15. Giron J and others: CT and MR evaluation of Laryngeal carcinomas, *J Otolaryngol* 22: 284, 1993
16. Hagen P, Lyons DG, Haindel C: Verrucous carcinoma of the larynx: role of human papilloma virus, radiation and surgery-*Laryngoscope* 13: 253, 1993
17. Harrison DFN: Laryngeal cancer: a preventable disease. In Ferlito A, editor: *Neoplasms of the larynx* Edinburgh, 1993, Churchill Livingstone.
18. Harwood AR, De Boer G: Prognostic factors in T₂ glottic cancer, *Cancer* 45: 991, 1980.
19. Hoshikawa T and others: Detection of human papilloma virus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas by polymerase chain reaction, *Laryngoscope* 100: 647, 1990
20. Hoyt DJ and others: The effect of head and neck radiation therapy on voice quality, *Laryngoscope* 102: 447, 1992
21. Kashima HK, Lee DJ, Zinreich S: Early cancer of the larynx: vestibulectomy in early vocal fold carcinoma. In Johnson JJ, Didolkar MS, editors: *Head and neck cancer: proceedings of the Third International Conference on Head and Neck Cancer*, San Francisco, July 26-30, 1992, vol 3, Amsterdam, 1993, Elsevier, Science Publishing.
22. Kerrebiyn JD, De Boer MF, Kneigt PP: CO₂ Laser Treatment of recurrent glottic carcinoma. *Clin Otolaryngol* 17: 430, 1992
23. Kirchner JA: One hundred laryngeal cancers studied by serial section, *Ann Otol Rhinol Laryngol* 78: 689, 1969
24. Kawalski LP, Batista MB, Santos CR, Scopel AA, Salvajoli JV, Navoes PE, et al. Prognostic factors in glottic carcinoma clinical stage I and II treated by surgery or radiotherapy. *Am J Otolaryngol* 1993,14; 122-7.
25. Lavey RS, Calcaterra TC: Partial laryngectomy for glottic cancer after high-dose radiotherapy, *Am J Surg* 162: 341, 1991.

26. Nakayoma M, Brandenburg JH: Clminal underestimation of laryngeal cancer: predictive indicators, Arch Otolaryngol Head Neck Surg 119: 950, 1993.
27. Ömür M: Larenks Kanseri ve Boyun, Haseki Hastanesi Vakfi.
28. Rothfield RE and others: Hemilaryngectomy for salvage of radiation therapy failures, Otolaryngol Head Neck Surg 103: 792, 1990.
29. Rudaltz MS, Benammer A, Mohiuddin M: Prognostic factors for local control and survival in T₁ squamous cell carcinoma of the glottis, Int J Radiat Oncol Biol PHYS 26; 767, 1993.
30. Rydeel R and others: Voice evaluation before and after laser excision vs. Radiotherapy ofr T_{1a} glottic carcinoma, Acta Otolaryngol (Stockh) 115, 50, 1995.
31. Sasaki CT, Carlson RD: Malignant neoplasms of the Larynx. In Cummings CW et al editors: Otolaryngology Head and Neck Surgery Vol 3, Mosloy Year Book, second edition 1993.
32. Sessions RB: Minimal glottic cancer. In Johnson JT, Didolkar MS, editors, Head and neck cancer, vol 3, 1993, Amsterdam, Elsevier Science Publishing.
33. Shah and others: Patient care evaluation report: Laryngeal cancer (in press).
34. Shapshoy SM: Laser technology in the dagnosis and treatment of head and neck carcinoma of the glottic Larynx, Head Neck 12; 326, 1990.
35. Shevero J and others: T₁ glottic carcinoma involving the anterior commissure, Eur J Surg Oncol 20: 557, 1994.
36. Smitt MC, Goffinet DR: Radiotherapy for carcinoma –in situ of the glottic larynx, Int J Radiat Oncol Biol Phys 28: 251, 1994.
37. Stevenson JM, Juillard GJ, Selch MT: Stages 1 and 2epidermoid carcinoma of the glottic larynx: involvement of the anterior commisure, Radiology 182: 797, 1992.
38. Strong MS, Jako GJ: Laser surgery in the Larynx: early clinical experience with continuous CO₂ laser, Ann Otol Rhinol Laryngol 81; 791, 1972.
39. Tharp ME, Shidnia H: Radiotherapy M the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck, Laryngoscope 105: 391, 1995.
40. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB 3rd, De Santo LW, Suman VJ. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. Arc Otolaryngol Head and Neck Surg 1994; 120: 264-8.

41. Vaughan CW: Glottic cancer. In Gates GA, editor: Current Therapy in Otolaryngology, Head and Neck Surgery, ed 5, St Louis, 1993, Mosby.
42. Vaughan CW: Glottic carcinoma. In: Gates GA, ed. Current Therapy in Otolaryngology, Head and Neck Surgery. Fifth edition, Mosby, 1994: 228-98
43. Word PH, Honson DG. Reflux as an etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx, Laryngoscope 98: 1195, 1988.
44. Wingo PH, Tong T, Bolden S: Cancer statistics 1995, CA Cancer J Cim 45: 8, 1995.
45. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. Nodal disease in purely glottic carcinoma; is elective neck treatment wrthwhile? Laryngoscope 1998 1998; 108; 1006-8.