

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ LARİNGS KANSERLİ OLGULARDA NEOADJUVAN
TEDAVİYE YANITI BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Dr.Murat DİNÇER

TIBBİ ONKOLOJİ
UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2007

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ LARİNGS KANSERLİ OLGULARDA NEOADJUVAN
TEDAVİYE YANITI BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

Dr.Murat DİNÇER

TIBBİ ONKOLOJİ

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlamıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. M. Kadri Altundağ

ANKARA

2007

TEŞEKKÜR

Yazar,

Eđitimi süresince her konuda değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığı, başta Medikal Onkolji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gülten Tekuzman olmak üzere bütün hocalarına,

Tezinin tüm aşamalarında değerli bilgilerini aktaran, her konuda destek olarak, yol gösteren tez danışmanı Sayın Doç. Dr. M. Kadri Altundağ'a,

Olgulara ait patoloji preparatlarının değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Arzu Sungur'a,

Başta Prof.Dr.Şefik Hoşal olmak üzere Baş-boyun Onkoloji Konseyinde yer alan Hocalarına ,

Dostluk ve yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarına içten teşekkürlerini sunar.

ÖZET

Dinçer M.D, Lokal ileri larinks kanserli olgularda neoadjuvan tedaviye yanıtı belirleyen faktörler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Tezi, Ankara, 2007

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde Nisan-1999 ile Mayıs-2006 yılları arasında lokal ileri evre (evre III-IV) larinks kanseri tanısı almış 84 hastada indüksiyon kemoterapisine yanıtı belirleyen klinik, patolojik ve moleküler faktörler ile bu faktörlerin hastalısız ve genel sağkalıma etkileri incelendi. Çalışmaya 73 erkek, 11 kadın hasta olmak üzere toplam 84 hasta dahil edildi. Ortalama yaş 59 olup, 33 yaş ile 75 yaş arasında değişiyordu. TNM evrelemesine göre 42 olgu evre 3, 39 olgu evre 4a, 1 olgu evre 4b idi. Kemoterapi sonrası yan etki gelişme sıklığı incelendiğinde, 56 hastada birinci yada ikinci derecede bulantı kusma geliştiği gözlemlendi. 5 Olguda herhangi bir kemik iliği toksisitesi bulgusuna rastlanmadı. 24 olguda 1. derece nötropeni 16 olguda ikinci derece nötropeni, 16 olguda 3. derece nötropeni, 13 olguda 4. derecede nötropeni saptandı. Otuzdört olguda 1. derecede trombositopeni, 9 olguda ikinci derecede trombositopeni, 15 olguda 3 yada 4. derecede trombositopeni geliştiği saptandı. 31 Olgu son kontrol tarihinde hastalısız olarak saptandı. 13 olgunun lokal nüksü olduğu, 2 olgunun metastaz geliştirdiği lokal hastalığının kontrolde olduğu, 16 olguda lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğunu tespit edildi. Evre III hastalarda evre IV hastalara göre daha yüksek oranda tam yada kısmi yanıt gözlemlendiği saptandı (P=0.006). Kemoterapi sonrası nötropeni, trombositopeni (p=0.001) ve anemisi gelişen olgularda (P=0.007) istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek oranda tam yanıt ve kısmi yanıt gözlemlendiği saptandı. Olguların patoloji preparatları lenfo-vasküler ve peri-nöral invazyon varlığı ile heparanaz ekspresyonu açısından değerlendirildi. Lenfo-vasküler ve peri-nöral invazyonu olmayan (p=0.01) ve heparanaz ekspresyonu gösteren grupta (P=0.04) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek tam ve kısmi yanıt oranları saptandı. Heparanaz pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi araştırıldığında genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Olguların ortanca takip süresi 23.8 ay, ortanca genel sağkalım 38.2±9.53 ay olarak saptandı.

Anahtar kelimeler: Larinks kanseri, Neoadjuvan, Kemoterapi, Heparanaz

ABSTRACT

Dinçer M.D., Factors determining response to neoadjuvant treatment in patients with advanced local larynx cancer. Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine, Medical Oncology Thesis, Ankara, 2007. The effects of clinical, pathological and molecular factors as predictors of response to induction chemotherapy on the disease-free interval and overall survival of 84 patients diagnosed with advanced stage local larynx cancer (stage III-IV) between April 1999 and May 2006 in the Department of Medical Oncology at Hacettepe University Faculty of Medicine were investigated. Seventy-three men and 11 women were included in the study. Mean age was 59 years, ranging from 33 to 75 years. Based on the TNM staging system, 42 patients had Stage III, 39 patients had Stage IVa, and 1 patient had Stage IVb disease. On evaluation of the frequency of the side effects of chemotherapy, it was observed that 56 patients developed mild or moderate nausea and vomiting. Five patients did not have any signs of bone marrow toxicity. Grade I and IV neutropenia occurred in 24 and 13 patients, respectively, while 16 patients each developed grade II and III neutropenia. While 15 patients did not develop any thrombocytopenia, 34 patients developed grade I, 9 patients grade II, and the remaining 15 patients developed grade 3 and 4 thrombocytopenia. Twenty-six patients became anemic, while 38 patients remained unaffected. Thirty-one patients were found to be disease-free on the last date of contact. Thirteen patients had local recurrence, 2 patients had metastasis despite local disease being under control, and 16 patients had signs of both local recurrence and metastasis. A complete or partial response occurred at a higher rate in patients with stage III disease than those with stage 4 disease. Statistically, patients who developed neutropenia, thrombocytopenia and anemia had a significantly higher rate of complete or partial response to treatment, when compared to those who did not. The pathology specimens showing lymphovascular and perineural invasion were investigated for heparanase expression. Patients without lymphovascular and perineural invasion and those who showed heparanase expression had significantly higher complete and partial response rates. No association between heparanase positivity and overall survival could be ascertained.

Key words: Larynx cancer, Neoadjuvant, Chemotherapy, Heparanase

İÇİNDEKİLER

<u>TESEKKÜR</u>	iii
<u>ÖZET</u>	iv
<u>ABSTRACT</u>	v
<u>İÇİNDEKİLER</u>	vi
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR</u>	viii
<u>SEKİLLER</u>	ix
<u>TABLolar</u>	x
<u>GİRİŞ</u>	1
<u>GENEL BİLGİLER</u>	2
2.1. Larinks Anatomisi	2
2.2. Larinks Kanserlerinde Patoloji	3
2.3. Larinks Kanserlerinde Semptomlar	3
2.4. Larinks Kanserlerinde Tanı	4
2.5. Larinks Kanserlerinde Evrelendirme	6
2.6. Larinks Kanserlerinde Tedavi	8
2.6.1. Genel Tedavi Yaklaşımları.....	8
2.6.2. Larinks kanserlerinde radyoterapi.....	11
2.6.3. Konkomitan kemoradyoterapi.....	12
2.6.4. Organ Koruyucu Cerrahi.....	13
2.6.5. Larinks Kanserlerinde Kemoterapi.....	14
2.6.6. İndüksiyon kemoterapisi ve organ korunması.....	15
2.7. Larinks Kanserlerinde prognoz	17

2.8. Larinks kanserinde tedaviye yanıtı belirleyen faktörler.....	18
2.9. Heparanaz	19
<u>BİREYLER ve YÖNTEM</u>	20
3.1. Olguların neoadjuvan kemoterapiye uygunluk kriterleri.....	20
3.2. Neoadjuvan kemoterapi için Dışlanma Kriterleri	20
3.3. Evrelendirme ve Takip	21
3.4. Kemoterapi Protokolü	22
3.5. Patolojik değerlendirme	22
3.6. İstatistiki Yöntem	23
<u>BULGULAR</u>	24
4.1. Olgu Özellikleri	24
4.2. Olguların evreleri.....	24
4.3. Tedavi.....	26
4.3.1. Tedavi Yan etkilerinin Değerlendirilmesi.....	26
4.4. Son değerlendirme tarihindeki hastalık durumu.....	27
4.5. Hastalık evresini etkileyen Faktörler	29
4.6. Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Belirleyen Faktörler	29
4.7 Sağkalım analizleri.....	33
<u>TARTIŞMA</u>	36
<u>SONUÇLAR</u>	42
<u>KAYNAKLAR</u>	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	5-Fluorouracil
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARK	Arkadaşları
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CF	Sisplatin, 5-fluorouracil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GETTEC	Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete du Cou
Gy	Gray
HS	Heparan Sulfat
HSP	Heparan Sulfat Proteoglikan
KC	Kısmi Cevap
kDa	Kilo Dalton
KT	Kemoterapi
LVI	Lenfo Vasküler İnvazyon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PH	Progresif Hastalık
PNI	Peri Nöral İnvazyon
RT	Radyoterapi
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SH	Stabil Hastalık
Tbc	Tüberküloz
TC	Tam cevap

ŞEKİLLER

Şekil 3.1 İmmüno histokimyasal tetkik ile heparanazın görüntülenmesi.....	23
Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi	33
Şekil 4.2. Hastaliksız sağ kalım eğrisi	34
Şekil 4.3. Heparanaz ile genel sağkalım arasındaki ilişki.....	35

TABLolar

Tablo 2.1. Farklı Anatomik lokalizasyonlardaki tümörlerin tariflemesi	6
Tablo 2.2. Lenf nodu ve metastatik klasifikasyon ve tümörün evrelemesi.....	7
Tablo 3.1. ECOG Performans Kriterleri.....	21
Tablo 3.2. ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri	22
Tablo 4.1. Hastaların Genel Özellikleri	25
Tablo 4.2. Hastaların Evreleri.....	25
Tablo 4.3. Vakaların neoadjuvan tedavi yanıtına göre dağılımları.....	28
Tablo 4.4. Kemoterapi sonrası görülen yan etkilerin dağılımı	28
Tablo 4.5. Son değerlendirme tarihindeki hastalık durumu	28
Tablo 4.6. Metastaz Bölgelerinin Dağılımı	28
Tablo 4.7. Neoadjuvan kemoterapi cevabının hastalık evrelerine göre dağılımı	30
Tablo 4.8. Neoadjuvan tedavi ile nötropenisi gelişenlerin tedavi yanıtına göre dağılımı....	31
Tablo 4.9. Neoadjuvan kemoterapi cevabının hastalık evrelerine göre dağılımı.....	31
Tablo 4.10. Neoadjuvan kemoterapi cevabının heparanaz varlığına göre dağılımı	32

GİRİŞ

Larinks yassı hücreli kanseri yüksek ölüm ve morbidite oranına sahip olup, dünyada,yılda 500.000 yeni olguya rastlanmaktadır. Görülme oranı erkeklerde 100,000 de 6.7 iken kadınlarda 100.000 de 1.4 tür. Olguların büyük bir kısmı lokal ileri evrede tespit edilmektedir. Larinks kanserinde lokal kontrolü sağlamaya yönelik pek çok tedavi seçeneği bulunmasına karşın bir kısım primer ve pek çok metastatik kanser halen tedaviye yanıtıdır. Cerrahi, radyoterapi yada bu iki tedavinin ardışık uygulanmasına rağmen hastaların ancak %45'i iki yıl sonunda hastalısız sağ kalabilmektedir. Tedaviye kemoterapi eklenmesi organ koruyucu cerrahiye olanak tanınması, lokal kontrolü artırıp uzak bölgelere yayılımı azaltması nedeniyle genel sağkalımı arttırmaktadır.

Neoadjuvan kemoterapi uygulaması sonrası hastaların bir bölümünde kısmi yada tam yanıt sağlanabilirken bir bölümünde stabil hastalık oluşmakta, bir grup hastada da kemoterapiye yanıtıdır görülmektedir. Larinks kanserinde pek çok klinik ve moleküler prognostik parametreler ile genel sağkalım ve hastalısız sağkalım ilişkisi araştırılmaktadır. Neoadjuvan tedavi alan larinks kanserli olguların tedaviye yanıtını belirleyen klinik ve moleküler parametrelerin neler olduğu halen kesin olarak bilinmemektedir. Bu konudaki klinik ve deneysel çalışmalar devam etmektedir. Lokal ileri evre larinks kanserinde indüksiyon tedavisine yanıtı belirleyen klinik patolojik ve moleküler faktörleri inceleyen bir çalışma yapıldı. Primer amaç yanıtı belirleyen faktörlerin irdelenmesi olmakla birlikte bu faktörlerin hastalısız ve genel sağkalımla ilişkileri de araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Laringofaringeal kanserler, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin yaklaşık % 1'ini oluşturmaktadır [1]. Amerikan Kanser Birliği her yıl yaklaşık 9500 yeni larinks kanser vakasının geliştiğini belirtmiştir. Larinks kanserinin başlangıç yaşı 60-65 arasında değişir. Yaşa bağlı insidansı kadınlarda yaklaşık 100.000'de 8 iken, erkeklerde 0.9'dur [2]. Epidemiyolojik çalışmalar larinks kanseriyle sigara ve alkol alımı arasındaki sıkı ilişkiyi göstermiştir. Ağır sigara içicilerin çoğunda larinks epitelinde displastik değişiklikler gösterilmiştir. Bu histolojik değişikliklerin derecesi, sigara içiciliğinin derecesi ile ilişkilidir [3, 4]. Bazı çalışmalarda sigara içenlerde asbest maruziyetinin larinks kanseri riskini artırdığı gösterilmesine rağmen bazılarında gösterilememiştir.[5] Virüslerle larinks kanserleri arasında ilişki varlığı gösterilmiştir. Supraglottik larinks kanserli bazı vakalarda Epstein-Barr virüs ilişkisi saptanmış. Çeşitli çalışmalarda human papilloma virusünün larinks kanseriyle ilişkisi gösterilmiştir [6-8]. Evrelendirme ve tedavi noktasında larinks; supraglottik, glottik ve subglottik bölgeler olarak üç bölgeye ayrılır.

2.1 Larinks Anatomisi

Larinks, bağ dokusu ve kıkırdak planlarla kompartmanlara ayrılır ve bu planlara göre kanser yayılımı mevcuttur. Larinkste bazı majör alt bölümler bulunur ve bu her bölümden gelişen kanserlerin davranış ve prognozları farklıdır. Evrelendirme ve tedavi noktasında larinks; supraglottik, glottik ve subglottik bölgeler olarak üç bölgeye ayrılır. Supraglottik bölge; epiglot, aritenoid kıkırdaklar ariepiglottik katlantılar, yalancı kordlar ve laringeal ventriküllerden oluşur. Glottis, gerçek vokal kordları ve anterior ve posterior komissürleri içerir. Subglottis ise glottisin alt sınırından krikoid kartilajın alt ucuna kadar uzanır. Transglottik olarak adlandırılan tümörler ise glottik bölgeyi tutan ve diğer bölgelere uzanan tümörlerdir. Tipik olarak bir transglottik tümör, laringeal ventriküle hem supraglottik hem glottik düzeyleri tutarak uzanır [9].

2.2. Larinks Kanserlerinde Patoloji

Larinks kanserlerinin % 95'ten fazlası skuamöz hücreli karsinomlardır. Vokal kordlar ve larinksin iç bölümlerinden kaynaklanan tümörler iyi diferansiye iken, hipofarinks kanserleri daha az diferansiyedirler. Genelde, iyi diferansiye tümörler ekzofitik olup, iyi sınırlı iken, kötü diferansiye tümörler genellikle ülseratif olup submukozal yayılıma meyil gösterir.

Karsinoma in situ, karakteristik olarak vokal kord epitelinden kaynaklanır ve çevresinde displastik değişiklikler gösteren hiperkeratotik bölgelerle çevrilmiştir [10]. Sarkomlar ve minör tükruk bezi tümörleri diğer primer larinks tümörlerini oluşturur. Sarkomlar; fibrosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom ve leiomyosarkomu içerirler. Minör tükruk bezlerinden kaynaklanan tümörler; adenokarsinom, adenoid kistik karsinoma ve mukoepidermoid karsinomlardır. Tüm laringeal kanserlerin % 1'ini oluştururlar [11]. Bölgesel servikal metastazlar, tümörün anatomik lokalizasyonu ve diferansiasyonu ile ilişkilidir. Verrüköz kanserler gibi yüksek derecede diferansiye tümörler, metastaz yapmazlar. Tümörün diferansiasyon derecesi azaldıkça metastaz oranı artar. Vokal kord bölgesinde lenfatiklerin yokluğu nedeniyle glottik larinks kanserleri supraglottik, subglottik larinks ve hipofarinks kanserlerine oranla çok daha az oranda lenf nodu metastazı yaparlar. Glottik kanserlerdeki bu düşük metastaz oranına rağmen inferior hipofarinks kanserlerde bu oran %80'lere kadar ulaşabilir. Primer tümörle metastazların tespit edildiği süre arasındaki süre uzun olabilir. En sık uzak metastaz bölgeleri mediasten ve akciğerdir. Karaciğer, kemik ve beyin metastazları daha nadirdir [12]. Larinks kanserleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından patolojik değerlendirme dahilinde üç derecede incelenir. 1) Derece 1 (iyi farklılaşmış) 2) Derece 2 orta derecede farklılaşmış 3) Derece 3 kötü farklılaşmış yada farklılaşmamış.

2.3. Larinks Kanserlerinde Semptomlar

Larinks kanserinde en sık semptom ses kısıklığıdır. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkilidir. Vokal kord sınırındaki küçük irregülaritelerde bile sesin kalitesi etkilenebilir ve glottik kanserler erken dönemde semptomatik olurlar. Vokal kordlardan uzak olan tümörler, semptomatik olana kadar

büyük çaplara ulaşabilirler. Supraglottik kanserler, aritenoid kartilajlarda fiksasyona yol açıp, ses kısıklığına neden olabilirler, fakat ses tipik olarak hala belirgin olarak temizdir. İnfraglottik tümörlerde ise rekürren sinirin invazyonuna bağlı paraliziler ses kısıklığına yol açar. Dispne ve stridor, glottik ve infraglottik tümörlerin geç semptomlarıdır [9].

Ağrı hipofarinks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristiktir ve ülseratif büyüme paterni ile ilişkilidir. Hastalar sıklıkla ilk önce tümörün yan tarafındaki hava bölgesinde ağrı hissederler. Bu yansıyan ağrı arkı vagus siniri tarafından iletilir. Disfaji, postkrikoid bölge ya da inferior hipofarinks kanserlerinde yiyecek transferindeki basit mekanik bozukluktan kaynaklanır. Belirgin hemoptizi nadirdir ve büyük ülseratif tümörlerde kanla karışık tükürük sekresyonu görülebilir. Asemptomatik metastatik boyun kitlesi, priform sinüs kanserlerinde tipiktir [13].

2.4. Larinks Kanserlerinde Tanı

Larinksin inspeksiyon ve palpasyonu önemli muayene yöntemleridir. Laringeal kartilajlarda hassasiyet ya da irregülarite kartilaj invazyonunu ya da muhtemel perikondriti düşündürür. Larinksin normalde lateral hareketinde krepitasyon oluşur. Bu krepitasyonun kaybolması, krikoid kıkırdağa yakın bir tümörü ya da retrofaringeal lenf nodlarının metastatik tutulumunu düşündürür. Metastatik lenf nodunun tespiti için boyun palpasyonu önemlidir. Larigeal ve hipofaringeal metastazlar, hyoid kemiğin karşısında anterior servikal üçgende görülürler.

Endolarinks muayenesinde hipofarinks izlenebilir, dil tabanı ve larinks sistematik olarak taranır, vokal kord hareketleri direk olarak görülür ve subglottik boşluğun bir kısmı, aritenoid kartilajların simetrisi ve krikofaringeal giriş izlenir [13].

Diğer larinks muayene yöntemi, transnazal fiberoptik laringoskopidir. Bu görüntüleme yöntemi büyütme yapmamasına rağmen larinksin uygun görüntülemesini sağlar ve video dokümantasyonu için uygundur.

Larinks ve hipofarinks kanserlerinin biyopsisinden önce bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinin yapılması tavsiye edilir [12, 14, 15]. Bu tekniklerle tümörün yayılımı tespit edilir ve

radoterapi planlamasında önemli bir bilgi oluşturur. BT hastalığın submukozal yayılımının belirlenmesinde en yararlı tekniktir. Bu teknikle tümörün larinks kartilajını tutup tutmadığı veya larinks kas invazyonunun derinliği tespit edilebilir. Fizik muayene ile fark edilemeyen derin servikal lenf nodu tutulumları BT ile görüntülenebilir. BT veya MRG teknikleriyle tümörün kesin anatomik boyutlarının tespiti parsiyel organ cerrahisi için de önemli bir bilgidir [9].

Direk laringoskopi tanı için gerekli dokunun alınmasını sağlar. Lokal veya genel anestezi ile yapılabilir. Lokal anesteziye dile, priform fossaya ve larinks vestibülüne % 4 kokain solüsyonu topikal olarak uygulanır. Buna ek olarak % 2'lik lidokainin direk enjeksiyonu ile glossofaringeal ve süperior larinks sinirlerinin bölgesel blokajı sağlanır [16]. Genel anestezi daha sıklıkla uygulanır ve larinks kaslarının maksimal relaksasyonunun gerektiği durumlarda endikedir. Genel anestezi uygulandığında küçük endotrakeal tüp (5.5, 6.5F) ventilasyon için posterior komissüre yerleştirilir. Tüpün fleksibilitesi ve darlığı bütün solunum ve sindirim sisteminin muayenesine izin verir.

Tedaviye geçmeden önce biyopsi tanısı konulması gereklidir. Çünkü larinksin ve farinksin çoğu lezyonları kansere benzeyebilir. Tüberküloz, coccidiomycosis, blastomycosis gibi larinksin granümatöz enfeksiyonları kansere benzemekle birlikte bu lezyonların çoğu posterior komissüre yerleşmektedir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde alınan doku biyopsisi rutin boyamaların yanında özel boyamalarla boyanmalı ve kültür alınmalıdır. Papillomalar tek olabilir ve yetişkinde de novo başlayabilir; karakteristik mikroskopik özelliklerinden dolayı nadiren kanserle karışabilir. Vokal kordun kronik travma tik lezyonlarında (kontakt ülserler, vokal nodüller ve polipler) biyopsi alınmalıdır. Özellikle de ses istirahatına cevap vermeyen ve sigara içen hastalarda bu daha önem taşır.

Biyopsi spesimeni yeterli olmalıdır ve submukozayı içermelidir. Ekzofitik iyi diferansiye kanserden alınan küçük yüzeysel biyopsi örnekleri tanı için yeterli değildir. Histolojik invazyonun anlaşılması için bazal membranın penetrasyonunun gösterilmesi gereklidir. Çok derin biyopsiler alınmasına rağmen verrüköz karsinomlarda bu durum gözükmeyebilir. Tanı, tümörün görünümüne ve büyüme şekli temel alınarak konulur [17].

2.5. Larinks Kanserlerinde Evrelendirme

Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Evrelendirme sistemi Tablo-2.1 ve 2.2’de belirtilmiştir. Tablo-2.1, bu anatomik lokalizasyondaki tümörlerin tümör tanımlamasının detaylarını göstermektedir. Tablo-2.2 ise lenf nodu ve metastatik klasifikasyonu ve önerilen evreleme gruplarını anlatmaktadır [18, 19].

Tablo-2.1: Farklı Anatomik lokalizasyonlardaki tümörlerin tariflemesi

PRİMER TÜMÖR (T):

T_x Primer tümör değerlendirmesi yapılamamış

T₀ Primer tümör kanıtı yok

T_{is} Karsinoma in situ

Supraglottis:

T₁ Tümör supraglottisin bir bölümünde sınırlı ve vokal kord hareketleri normal

T₂ Larinks fiksasyonu olmaksızın supraglottisi saran bölgelerden birden fazlasında mukoza invazyonu ya da glottis ya da subglottisin dış bölgesinin invazyonu (örneğin; dil tabanı mukozası, vallekula, priform sinüsün medial duvarı)

T₃ Tümör larinkste sınırlı ve vokal kord fiksasyonu var ve/veya postkrikoid bölge veya preepiglottik dokulardan birine invazyon var

T_{4a} Tiroid kartilajına tümör invazyonu ve/veya boyun yumuşak dokularına (tiroid ve/veya özofagus) invazyon

T_{4b} Prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu

Glottis:

T₁ Tümör vokal kordlarda sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir), vokal kord hareketleri normaldir

T_{1a} Tümör bir vokal kordda sınırlıdır

T_{1b} Tümör her iki vokal kordu da tutar

T₂ Tümör, supraglottis ve/veya subglottise yayılır veya bozulmuş vokal kord hareketleri söz konusudur

T₃ Vokal kord fiksedir, tümör larinkse sınırlıdır

T_{4a} Tümör tiroid kartilajına invazedir ve/veya trakeaya, boyun yumuşak dokularına (tiroid, farinks gibi) invazyon vardır

T_{4b} Prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu

Subglottis:

T₁ Tümör subglottise sınırlıdır

T₂ Tümör vokal kordlara yayılır, kord hareketleri normal ya da bozulmuştur

T₃ Tümör larinkse sınırlıdır ancak vokal kord fiksedir

T_{4a} Tümör krikoid ya da tiroid kartilajını invaze eder ve/veya diğer (örn: trakea, tiroid ve larinksi içeren boyun yumuşak dokularında) bölgelerde invazyon

T_{4b} prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu

Tablo-2.2: Lenf nodu ve metastatik klasifikasyon ve tümörün evrelemesi

BÖLGESEL LENF NODLARI (N):

N_x Değerlendirme yapılamamış

N₀ Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N₁ Büyük çapı 3 cm'nin altında ipsilateral tek lenf nodu metastazı

N₂ Büyük çapı 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya büyük çapı 6 cm'den fazla olmayan multipl ipsilateral lenf nodları ya da büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları

N_{2a} Büyük çapı 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük ipsilateral tek lenf nodu metastazı

N_{2b} Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan multipl ipsilateral lenf nodları

N_{2c} Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları

N₃ Büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı varlığında

UZAK METASTAZ (M):

M_x Değerlendirme yapılamamış

M₀ Uzak metastaz yok

M₁ Uzak metastaz var

EVRELENDİRME:

Evre 0	$T_{is} N_0 M_0$
Evre I	$T_1 N_0 M_0$
Evre II	$T_2 N_0 M_0$
Evre III	$T_3 N_0 M_0$
	$T_1 N_1 M_0$
	$T_2 N_1 M_0$
	$T_3 N_1 M_0$
Evre IVA	$T_4 N_0 M_0$
	$T_4 N_1 M_0$
	Herhangi T $N_2 M_0$
Stage IVB	Herhangi T $N_3 M_0$
Stage IVC	Herhangi T Herhangi N M_1

2.6. Larinks Kanserlerinde Tedavi

Larinks kanserinin tedavisinde radyoterapi ve cerrahinin yeri tartışmasıdır. Radyoterapi, primer küratif modalite olarak tek başına yada kemoterapi ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir gibi palyasyon amacıyla da kullanılabilir. Spesifik tedavi seçimi cerrah, radyoterapist ve medikal onkologdan oluşan bir konsey tarafından belirlenmelidir. Göz önüne alınması gereken özellikler: Hastanın yaşı, sesin korunması için mesleki ve çevresel faktörler, larinks değerlendirilme kolaylığı, kişisel özellikler (sigara içimi ve alkol kullanım derecesi, hastanın genel sağlığı), aile desteği ve diğer faktörlerdir. Tedavi seçenekleri hastaya sunulmalı ve son kararı hasta vermelidir.

2.6.1. Genel Tedavi Yaklaşımları*a) Glottik Kanserlerde Tedavi*

Glottisin tümörleri iyi diferansiye ve yavaş büyüyen tümörlerdir. Genellikle membranöz vokal kordun anterior kısmından köken alırlar. Anterior komissüre doğru uzanıp diğer vokal kordu işgal edebilir veya posterior olarak vokal proçese ve aritenoid kartilaja uzanabilir. Anterior komissüre doğru uzandığında larinks kartilaj invazyonu sıklığı artabilir. Buna karşılık posterior uzanımda krikoid lamina

invazyonuna yol açabilir. Vokal kord kanserlerinin progressif büyümesi vokal ve tiroaritenoid kas invazyonuna yol açarak vokal kordun hareketlerini kısıtlar. Kord fiksasyonu, bu glottik kasların invazyonundan tümör kitlesinin tiroid laminaya uzanmasından ve tümörün rekürren siniri invazyonundan gelişebilir[20, 21]. Tümörün glottisin 1 cm altına uzanması krikotiroid zarın ve krikoid kartilajın gövde kısmının invazyonuna yol açar. Glottis lenfatik yönünden fakirdir. T1 tümörlerin metastaz insidansı düşüktür (% 2). Aritenoid kartilaja ve subglottik bölgeye uzanım gösteren T2, T3 tümörlerde % 13 lenf nodu tutulumu görülür. En sık tutulan lenf nodu, krikotiroid zarın üzerinde bulunan Delphian noddur. Radyoterapi, invaziv T1 ve seçilmiş T2 vokal kord kanserlerinin primer tedavisinde standart bir uygulamadır. Larinkse hasarı en aza indirmek için küçük tedavi alanları uygulanır. 65 grylik doz 6.5-8 haftada verilir. Bu glottik tümörlerin radyoterapi ile kür oranları % 90 olup tedaviye yanıtız durumlarda parsiyel larinjektomi yapılır.

Anterior komissüre veya aritenoid kartilaja uzanan vakalarda, hem cerrahi, hem de radyoterapinin başarıları azdır. Bazı klinisyenler bu lezyonlar için cerrahi önermekte diğerleriye özellikle de kordun tam olarak hareketli olduğu vakalarda primer radyasyon tedavisini seçmektedirler [22, 23] Kord fiksasyonu ile beraber ekstensif T2, T3 tümörü olan hastalarda cerrahi endikasyonu mevcuttur ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir. Glottik kanser, ventrikülü (transglottik) invaze ettiğinde veya krikoid kartilaj seviyesinin altına uzandığında total larinjektomi gereklidir. Transglottik tümörler genellikle larinks kartilajını tuttuğundan parsiyel laringeal cerrahiler tümörün ortadan kaldırılmasında yetersiz kalmaktadır. Parsiyel larinjektomi yapmak için, krikoid kartilajın önemli bir kısmının rezeksiyonu solunumun yetersizliğine neden olan kalıcı subglottik stenoza yol açar. Postoperatif radyoterapi eğer kanser larinks dışına uzanmışsa veya radikal boyun diseksiyonunda çok sayıda lenf nodu tutulumu varsa uygulanmalıdır.

b) Supraglottik Kanselerde Tedavi

Supraglottik tümörler sıklıkla ekzofitiktir ve büyük boyutludur. Zaman zaman vokal kordun üzerine doğru uzanırlar ve obstrüksiyona neden olurlar. Glottise yayılımına doğal bir engel bulunmasına rağmen sıklıkla preepiglottik bölgeyi invaze

ederler. Tümör larinksin dışına uzandığında ve vallekula, epiglot, dil kökü veya priform sinüsü invaze ettiğinde hipofarinks kanserleri gibi davranırlar.

Supraglottik kanserlerin tedavisi genellikle cerrahidir. Buna karşılık T1 epiglottik tümörleri ve hyoid kemiğin üzerindeki ariepiglottik fold tümörleri radyoterapiyle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Bu kanserlerin çoğunda uygulanan cerrahi supraglottik larinjektomidir[24]. Bu cerrahide vokal kord korunmaktadır. Larinks vestibül ve hipofarinksin değişik kısımlarındaki tümörlerin rezeksiyonuyla bu operasyon modifiye edilebilir. Yalancı vokal kordlar, epiglot ve tüm preepiglottik mesafe rezeksiyonda yer almaktadır. Oluşan defekt tiroid kartilajdan alınan perikondrial flep ile kapatılır. Servikal metastaz insidansı % 30'dan fazla olduğu için, spinal aksesuar sinirler ve internal jugular ven korunarak bilateral modifiye boyun diseksiyonu konkomitan olarak uygulanır. Hastanın primer postoperatif komplikasyonu aspirasyona meyilin artmış olmasıdır [25]. Suprakrikoid larinjektomi ses koruma cerrahisidir. Parsiyel larinjektomi ile tedavi edilemeyen seçilmiş supraglottik ve transglottik kanserli hastalarda kullanılır[26]. Bu prosedürün endikasyonları, glottisi ve anterior komissürü içeren supraglottik karsinomlar, ventrikül invazyonu, gerçek vokal kord mobilitesinin belirgin sınırlı olması veya tiroid kartilaj invazyonudur. Bu cerrahi bütün tiroid kartilajın ve paraglottik bölgenin rezeksiyonunu ayrıca epiglottis ve tüm preepiglottik mesafenin rezeksiyonunu içerir. Krikoid kartilaj, hyoid kemik ve en azından bir aritenoid kartilaj korunur. Oluşan defekt krikoid kartilajın hyoid kemiğe yapıştırılmasıyla onarılır.Preoperatif veya postoperatif radyoterapi, supraglottik karsinomlu hastalarda sıklıkla kullanılır. Postoperatif radyoterapi, cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda veya reyonel metastazı olan hastalarda endikedir. Tam doz radyoterapi sonrasında yapılan supraglottik larinjektomi komplikasyonludur. Yan etkileri fazladır. Çünkü yara yapışması insidansı ve iyileşen yaraya bağlı karotid arter rüptürü sık görülür. Bu yüzden radyoterapi sonrası rekürrens gelişen hastalarda total larinjektomi gereklidir . Prognoz bölgeye, tümör büyüklüğüne, gros konfigürasyona ve histolojik tipe göre değişir. Cerrahi sınırı temiz, 2 cm'den küçük epiglottik tümörlerin 5 yıllık sağkalımı % 80'den fazladır[27]. İnfiltratif ve daha az diferansiye (özellikle tiroid kartilaja, dil köküne ve priform sinüse uzanan) tümörlerde prognoz daha kötüdür. Beş yıllık sağkalım % 35 ile 50 arasında değişir.

c) Subglottik Kanserlerde Tedavi

Subglottik tümörler tüm larinks kanserlerinin % 1- 1.5'ini oluşturur[28, 29]. Semptomatik olmadan önce büyük boyutlara ulaşabilirler. Stridor genellikle hastanın ilk şikayetidir. Paratrakeal lenf nodu metastaz riski çok yüksektir. (% 60). Subglottik kanserlerin tedavisi total larinjektomi ve takiben radyoterapidir. Cerrahide önemli olan nokta trakeanın tümörden diseke edilmesidir. Çünkü mukozal lenfatikler aşağıya, trakeaya doğru yayılım gösterirler. Cerrahi rezeksiyon 6. trakeal halkaya kadar uzanabilir ve manubrium amputasyonunu da içerebilir. Böylelikle trakeal stoma rahatlıkla dışarıya açılabilir .Servikal lenf nodu diseksiyonu ve postoperatif radyoterapi paratrakeal lenfatiklerine yöneliktir. Paratrakeal lenfatikler rekürren hastalığın primer kaynağıdır. Seçilmiş aşağı subglottik kanserlerde ve stomadaki rekürren tümörlerde mediastinal rezeksiyon bir miktar başarı sağlamakla birlikte bu hastalarda prognoz kötüdür[30-32].

2.6.1 Larinks kanserlerinde Radyoterapi

İleri evre larinks kanserlerinde diğer bir seçenek definitif radyoterapidir. Genellikle ileri evre larinks kanserlerinde tek başına radyoterapi sonuçları kötüdür. Aynı şekilde klinik olarak boyun metastazı gösteren larinks kanserli hastalarda da sonuçlar kötüdür[33]. Konzervasyon cerrahisi için uygun olan küçük primer tümürlü bazı hastalara nadiren primer bölgeye radyoterapi ile beraber boyun diseksiyonu uygulanır. Yüksek doz radyoterapinin uzun süreli toksisiteleri nadir değildir. Kronik fibrozis, ödem, doku nekrozu ve disfaji gelişebilir. Bu oranlar agresif akselere fraksiyone şemalarda ve uzun süreli takiplerde daha fazla görülür.

2.6.2 Konkomitan kemoradyoterapi

Konkomitan kemoradyoterapi kemoterapi ve radyoterapinin birlikte verilmesidir. Bu tedavi modalitesindeki rasyonel, her iki modalitenin de birbirinden bağımsız aktif tedavi şekli olması ve birlikte kullanıldığında sinerjistik (kemoterapötik radyosensitizasyon) etki göstermesidir. Bunun ötesinde total tedavi süresi kısalır. Uyum artar, mikrometastazlar üzerine potansiyel etki oluşur [34, 35].

Konkomitan kemoradyoterapinin çeşitli dezavantajları vardır. Birbirinden bağımsız iki toksik tedavinin birlikte kullanımı daha yoğun toksisite oluşturur. Bu artmış toksisite sonuçta radyoterapi veya kemoterapiden birinin verilmesini önler [36]. Bundan dolayı kombinasyon kemoterapisi yerine tek ajan kemoterapilerin kullanılması, kemoterapi doz redüksiyonu yapılması, veya çift doz suboptimal radyoterapi kullanımları gündeme gelmiştir.

İlk konkomitan kemoradyoterapi çalışmalarında tam doz konvansiyonel fraksiyone radyoterapi, tek ajan kemoterapi ile kullanılmıştır. Kemoterapi suboptimal olmasına rağmen radyasyon duyarlaştırıcı özelliği mevcuttur. Randomize çalışmalarda çeşitli tek ajan kemoterapiler kullanılmıştır (5-FU, bleomisin, metotreksat, sisplatin, mitomisin-C, karboplatin). 5-FU ve sisplatinin kullanıldığı konkomitan kemoradyoterapi çalışmalarında sağkalım avantajı gösterilirken, bleomisinle bu avantaj gösterilememiştir. Bu orta derecedeki başarı, kombinasyon rejimlerinin kullanılmasını gündeme getirmiştir. Kombine tedavi yaklaşımı toksisiteyi artırmakla beraber suboptimal ilaç kombinasyonları ve/veya radyoterapi tedavi şemalarının kullanılmasına yol açmıştır [36]. Son çalışmalarda radyoterapi ile birlikte kullanılan çoklu ajan kemoterapi kombinasyonlarının hem genel sağkalım hem de lokorejyonel kontrolde avantaj sağladığı görülmüştür[37, 38].

Konkomitan kemoradyoterapi şemalarında kemoterapi uygulamalarının ciddi toksisiteye neden olmaktadır ve toksisitenin kombine rejimlerde daha fazla olduğu görülmüştür. Konkomitan kemoradyoterapinin başarısı ancak ciddi destek tedavileriyle mümkündür. Yakın hemşire ve doktor takibi, aktif diş proflaksisi, erken ve uygun antibiyotik kullanımı ve agresif beslenme desteği gereklidir. Beslenme tüpleri tedavinin aksamaması için hemen hemen rutin olarak kullanılmaktadır .

2.6.3 Organ Koruyucu Cerrahi

Larinks kanser cerrahisi yapan hekimlerin doku konservasyonuna önem vermesi ve rekonstrüksiyon teknikleriyle parsiyel larinks rezeksiyonundan sonra kalan larinks dokusunun fonksiyonlarını maksimuma çıkarma çabaları son zamanlarda önem kazanmıştır. Cerrahi organ prezervasyon teknikleri suprakrikoid parsiyel larinjektominin popüler olmasıyla daha da genişlemiştir. Bu yeni teknik, özellikle Avrupa'da uygulanmış ve ileri evre T2 ve bazı T3 kanserlerde çok iyi kür

oranları sağlanmıştır[39]. Bu teknik kalıcı trakeostomiye ve ciddi yutkunma problemlerini önlemekte ve uygun ses kalitesi sağlamaktadır. Rezeksiyon için hasta seçimi komplekstir ve tümör yaygınlığının dikkatlice araştırılması gerekmektedir.[40]

2.6.4 Larinks Kanserlerinde Kemoterapi

Larinks kanserlerinde kemoterapinin önemi son yıllarda artmıştır. Larinks kanserlerinde kemoterapi tek başına küratif değildir. Bu yüzden primer kullanım alanlarından biri metastatik hastalığın semptomlarının palyasyonu amacıyla. Bu durumda kemoterapinin sağkalıma katkısı olmamakla birlikte ağırlı lezyonların kısa süre de olsa kontrol altına alması hastanın hayat kalitesini arttırmaktadır. Sisplatin ve 5-fluorourasil (5-FU) (CF) kemoterapi kombinasyonu ileri evre larinks kanserlerinde en sık kullanılan rejimdir. Bu rejime toplam cevap oranı % 30-35 olup metastatik hastalıkta genel sağkalım 6 aydır [41, 42]. Larinks kanserlerinin medikal tedavisindeki en ilginç bulgu antineoplastik ajanlara karşı relatif duyarlılıktır. Cerrahi ve radyoterapi sonrası lokorejyonel rekürrens gösteren ve performans statüsü kötü olan hastalarda bile tek ajan kemoterapi ile yapılan tedaviyle anlamlı cevaplar alınmıştır.[42] Bu durum küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, gastriontestinal malignensiler veya prostat kanseri gibi sık görülen diğer epitelyal neoplazmlardan farklılık gösterir. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda kemoterapi ile alınan yüksek cevap oranları, bu hastaların tedavilerinde kemoterapinin de yer alması gerekliliğini ortaya koymuştur[43, 44]. Baş-boyun kanserlerinde, tedaviye Kemoterapinin eklenmesi çok yüksek düzeylerde olmasa da genel sağkalım avantajı sağlamaktadır [44, 45]. Son zamanlarda kemoterapi, radyoterapi ile beraber ardışık veya konkomitant olarak organ prezervasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca radyoterapi ile beraber kullanıldığında rezektabl olmayan hastalardaki lokal kontrol oranlarını artırmıştır. Yeni kemoterapötik ajanlar da larinks kanserlerinde kullanılmaktadır. Bunlar taksanlar (paklitaksel ve docetaksel), gemsitabin, topotekan, vinorelbin'dir.Son zamanlarda epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar bildirilmektedir. Daha önceden platin içeren kemoterapi almış nüks vakalarda tek ajan gefitinib,erlotinib

yada cetuximab ile yapılan çalışmalarda %5ile 15 arasında değişen yanıt oranları rapor edilmiştir.[46]

a) Palyatif Kemoterapi

Larinks kanserli olguların büyük bir kısmında lokal tedaviden fayda sağlanamaması durumunda palyatif kemoterapi gereksinimi doğmaktadır. Salvage cerrahi ve/veya radyoterapi düşünülüyorsa sistemik kemoterapi ile palyasyon sağlanabilir. Metotreksat, bleomisin, sisplatin veya 5-fluorourasil gibi tek ajan kemoterapötiklerle başarılı sonuçlar alınmıştır[41, 47]. Sisplatin ile de benzer sonuçlar alınmakla birlikte bu ajanların birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir. Son zamanlarda taksanların rolü gündeme gelmiştir[48-50]. Cevap oranları kombinasyon kemoterapi ile artmaktadır. En çok çalışılan ilaç kombinasyonu, 5-fluorourasil infüzyonu (800-1000 mg/m²/gün 96-120 saatte) ve bolus sisplatin enjeksiyonudur (80-100 mg/m² 1. Gün). Cevap oranları uzun süreli değildir. Bu yaklaşımlarda küratif amaç düşünülemez. .

b) Adjuvan Kemoterapi

Lokal tedavi sonrası hem uzak metastaz olasılığını hem de lokal nüksü azaltmak için sistemik kemoterapinin kullanılmasıdır. Faz III neoadjuvan çalışmalarında kemoterapinin uzak metastaz riskini azalttığı gösterilmiştir. Buna karşılık baş-boyun kanserlerinde adjuvan kemoterapinin yeri tartışmalıdır. Lokorejyonel ilaç konsantrasyonu, cerrahi ve/veya radyoterapiden sonra bozulmakta, bu da sistemik kemoterapinin etkinliğini azalmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde adjuvan tedavinin yerinin belirlenmesi için geniş hasta katılımlı faz III çalışmalara ihtiyaç vardır. Birkaç faz III çalışmada adjuvan kemoterapinin sağkalıma pozitif etkisi gösterilememiştir [51-53]. Adjuvan kemoterapi en azından uzak metastaz insidansını azaltmaktadır. Fakat larinks kanserlerinde uzak metastazların varlığının önemi sınırlıdır ve sağkalıma bir katkısı yoktur. Yapılan çalışmalarda ölümlerin daha çok lokorejyonel nükslerden kaynaklandığı görülmüştür.

2.6.5 İndüksiyon kemoterapisi ve organ korunması

İleri evre larinks kanserlerinde tedavi seçeneklerini kemoterapi, ardışık yada eş zamanlı radyoterapi ve cerrahi yöntemler oluşturmaktadır. Yakın döneme kadar

lokal ileri larinks kanseri tedavisindeki genel yaklaşım boyun diseksiyonlu total larinjektomi ve post operatif radyoterapi şeklinde olmaktadır [9]. Larinjektomi yapılan hastalarda ses kaybı ve yutma problemleri, beslenmenin, sosyal yaşamın, kişisel hijyenin bozulmasına yol açarak yaşam kalitesini çok belirgin şekilde azaltmaktadır. Tüm bu sözü edilen sonuçlar larinks kanserinde organ koruyucu tedaviyi gündeme getirmektedir [54, 55]. Larinks koruma çalışmaları; indüksiyon kemoterapisi, eğer yanıt varsa takiben radyoterapi, başarısızlık durumunda, cerrahinin kullanıldığı tek başına primer radyoterapiyi içermektedir. İndüksiyon kemoterapisinin tarihine bakıldığında, sisplatinin aktif kemoterapötik ajan olarak kullanılması ile beraber baş-boyun kanserlerinin tedavisinde yer bulmaya başladığı göze çarpmaktadır [56-58]. Sürekli infüzyon 5-FU ile kombine edildiğinde % 85'e varan toplam cevap oranlarına ve daha önceden tedavi görmemiş hastalarda % 35-55 arasında tam cevap oranlarına ulaşılmıştır [59]. Bu kombinasyon rejiminin kullanıldığı eski çalışmalarda özellikle patolojik tam cevap alınan hastalarda cevap vermeyenlere göre sağkalım avantajı görülmüştür [60, 61]. Buna karşılık indüksiyon sisplatin-5-FU rejimlerinin cerrahi tedaviye eklenmesi lokorejyonel kontrolü veya hastaliksız sağkalımı arttırmadığı randomize çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte sisplatin kombinasyon kemoterapi rejimlerinden sonra tümör hacminin en az % 50 küçülmesi, takiben uygulanan radyoterapiye verilen cevabın artmasına neden olmakta, bu da kemosenitif tümörlerin radyosensitif olduğunu göstermektedir [62, 63]. Yakın dönemde yapılan organ koruyucu çalışmalar da docetaxel içeren kombinasyonlarla yüksek yanıt oranları bildirilmektedir [64-66]. Günümüzde indüksiyon kemoterapisinin genel sağkalım avantajı sağladığına yönelik ciddi kanıtlar bulunmamaktadır [44, 45, 62]. Bu durum, yapılan faz II çalışmalarda kullanılan kimi kemoterapi rejimlerinin standart dışı oluşu, çalışmaya dahil edilme kriterlerinde gözlenen farklılıklar, çalışmaların düşük istatistiksel güce sahip az olgu sayılı serilerden oluşması ile açıklanmaya çalışılmaktadır [67, 68]. Çeşitli faz II çalışmalarında indüksiyon kemoterapisi rezektabl ve rezektabl olmayan larinks kanserlerinin de dahil olduğu çeşitli baş-boyun kanserlerinde definitif cerrahi veya cerrahi olmayan tedaviler öncesinde uygulanmıştır. Faz II çalışmalardan çeşitli sonuçlar çıkarılabilir:

1. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda % 60-90 oranında majör tümör regresyonu beklenebilir [69, 70].

2. Tam klinik cevap, hastaların % 20-50'sinde görülmektedir [69, 71].

3. Klinik tam yanıt verenlerin 2/3'ünde rezidü patolojik hastalık görülmemektedir [72].

4. Patolojik olarak indüksiyon kemoterapisine tam cevap verenlerde bile definitif cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanmazsa relaps kaçınılmazdır. Lenfoma veya testis kanserleri gibi kemoterapi ile kür sağlanan hastalıkların aksine baş-boyun kanserlerinin küratif tedavisinde tek başına kemoterapi tedavi şekli önerilmemektedir [73].

5. Kemoterapiye bağlı cevap ilk üç kür uygulama ile artmaktadır. Üç kürden sonra ek uygulamalarla cevabın artıp artmadığı net değildir [74-76].

6. İndüksiyon kemoterapisi kullanımı daha sonraki tedavi rejimlerinin kullanılmasında hastanın toleransını kötü yönde etkilememektedir ve kemoterapiye hastanın verdiği cevap daha sonraki radyoterapi cevabının tahmin edilmesinde rol oynamaktadır [63, 77].

7. Anöloid veya kötü diferansiye tümörler kemoterapiye daha iyi yanıt verirler [77].

Yoğun faz II çalışmalarının sonucunda alınan tecrübeler ışığında indüksiyon kemoterapisinin uygun bir yaklaşım olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen ek bir maliyet ve toksisite ve hasta uyum problemi ile karşılaşmaktadır. Organ prezervasyon yaklaşımları, indüksiyon kemoterapisi ve cevap veren hastalarda takiben radyoterapi ve tedavi başarısızlıklarında cerrahinin kullanıldığı tek başına primer radyoterapiyi içerir. İleri evre rezektabl larinks kanseri tanısı konulduğunda hasta ve doktoru günümüzde kullanılan üç primer tedavi seçeneğinden birini seçmelidir. Bunlar cerrahi, indüksiyon kemoterapisi veya definitif radyoterapidir. Karar alınma sürecinde çeşitli faktörler rol oynar. Bunlar hastanın tercihi, performans durumu, tümör lokalizasyonu ve evresi ve doktorun klinik tecrübesidir. Larinks prezervasyon stratejileri ileri evre (bazı T2, T3 ve T4) rezektabl larinks kanserlerine uygulanır. Larinks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere 3 anatomik bölgeye ayrılır. Her bir bölgenin tümörünün davranışı farklıdır. Glottik ve supraglottik tümörler larinks tümörlerinin çoğunluğunu oluşturur. Supraglottik

kanserlerin çoğu ileri evre (T3, T4) ve nod pozitiftir. Bu yüzden bu hastalarda ses bozukluğu, ağrı ve yutkunma problemi tipik olarak gözlenir [78].

Larinks Prezervasyonunun Randomize Kontrollü Klinik Çalışmaları:

VA gurubunun çalışmasında evre III (T2-3/N1, T3/N0) evre IV (T1-4/N2-3, T4/N0-1) rezektabl supraglottik veya glottik larinks epidermoid karsinomlarında indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapi ile cerrahi prospektif randomize kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Üçyüzotuziki hastanın 216'sı T3, 85'i T4, 240 hastanın ise N0-1 hastalığı vardı. Her iki kola da 166 hasta alınmıştı. Faz II çalışmalarında alınan sonuçlardan hareket edilerek 2 veya 3 kür CF'ye en az parsiyel cevap veren hastalara radyoterapi uygulandı. Kemoterapi sonrası stabil veya progressif hastalığı olanlar ve radyoterapi sonrası persistan veya rekürren hastalığı olanlara salvage olarak total larinjektomi uygulandı. Tekrarlanan endoskopiye kabul eden 101 hastaya kemoterapi sonrası endoskopik biyopsi alınmış ve % 63 patolojik tam cevap gözlenmiştir. Doksansekiz aylık ortanca takip sonucunda genel sağkalım her iki kolda da % 35 bulunmuştur. İndüksiyon kolundaki 166 hastanın % 31'inde fonksiyonel larinks sağlanmıştır. Organ prezervasyon kolundaki yaşayan hastaların 5 yıl sonunda % 62'sinde fonksiyonel larinks sağlanmıştır. Uzak metastazlar organ prezervasyon kolunda daha az bulunmuştur[54]. Clayman ve arkadaşları evre III ve evre IV larinks ve hipofarinks tümörlü hastalarda VA modelini örnek alarak indüksiyon kemoterapisi uygulaması ile % 67 oranında larinks prezervasyonunu sağlamıştır. Bu vaka kontrollü çalışmada indüksiyon kemoterapisi alan hastaların sağ kalım oranları primer cerrahi olanlara göre benzerlik göstermekteydi[79].

Diğer randomize bir çalışma ise Fransa'da Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete du Cou (GETTEC) tarafından yapılmıştır. T3 larinks kanserli 68 hasta indüksiyon kemoterapisini (CF) takiben radyoterapi ve total larinjektomi ve postoperatif radyoterapi kollarına randomize edilmişlerdir. Kemoterapi kolunda hastaların radyoterapi alması için tümör boyutunun % 80 küçülmesi gerekmektedir. Bu koşulları organ prezervasyon kolundaki hastaların % 39'u karşılamıştır [80]. İkinci büyük randomize çalışma EORTC çalışmasıdır. Bu çalışmada organ prezervasyon yaklaşımının etkinliği hipofarinks kanserli hastalarda randomize bir çalışma ile değerlendirilmiştir. Yüzdoksandört hasta 2 veya 3 kür CF kemoterapisini takiben radyoterapi ve primer larinjektomi ve takiben radyoterapi koluna randomize

edilmiştir. EORTC çalışmasında kemoterapi alan hastaların % 54'ünde primer bölgede tam klinik cevap gözlenirken, % 43'ünde hem primer hem de nodal bölgede tam cevap gözlenmiştir. Ellibir aylık median takipte genel sağkalımlar her iki kolda da eşit bulunmuştur. Kemoterapi kolundaki hastaların % 42'si ve % 35'i sırasıyla 3 yılda ve 5 yılda fonksiyonel larinkse sahip saptanmıştır[55]. VA çalışması hayat kalitesi ölçümleri, organ prezervasyon tedavisi alanların tedaviden sonraki ilk 2 yıl içinde daha iyi konuşma ve iletişim özellikleri gösterdiğini ortaya çıkarmıştır [54]. Organ prezervasyon tedavisi alan ve uzun süre yaşayan hastaların, larinjektomili hastalara göre daha az ağrı ve depresyon gösterdikleri görülmüştür. Larinks prezervasyonu ile hayat kalitesindeki bu ümit verici düzelmelere rağmen ileri evre rezektabl larinks ve hipofarinks kanserlerinde cerrahi yapılsın veya yapılmıyın veya organ prezervasyon tedavisi yapılsın veya yapılmıyın prognoz kötüdür. Bu yüzden bu hastaların konkomitan kemoradyoterapi, yeni sitotoksik ajanlar, radyasyon sensitizörleri ve yeni tedavi modalitelerinin uygulandığı klinik çalışmalara girmeleri önerilmektedir. Bu klinik çalışmaların dışında tedavi seçenekleri hastanın tercihine, tıbbi durumuna, hastanın tümör ve nodal evresine ve tedavi eden doktorun deneyimine bağlıdır.

2.7 Larink kanserinde prognoz

a) Doğal Seyir

Kas invazyonu larinks kanserinin erken özelliklerinden birisi olup kan damarları, sinirler, lenfatikler ve fasyal planlara yayılmaya yatkınlık yaratır. Kemik ve kıkırdak doku doğal bariyerler olup ancak ileri evre hastalarda harabiyete rastlanır. Glottik skuamoz hücreli kanserler dışında kalan tümörler lokal olarak lenfatik damarlara, distal uzanım ile da kan damarlarına doğru yayılım gösterirler. Lokorejyonel yayılım ve uzak metastaz olasılığı tümör büyüklüğü ile orantılı olarak artar. Mikro vasküler invazyon tümör saldırganlığını ve hastalığın ağırlığını belirleyen temel faktörlerden birisi olarak kabul edilir.[78, 81]. Tedavisi tamamlanmış larinks kanserli olgularda geç nüksler (2 yıl sonrası) düşük oranda gözlenmektedir. Olası nüks yerleşim bölgeleri ve sıklığına bakıldığında ; glottik %4, supraglottik %16, subglottik %11, ariepiglottik fold %22 şeklinde sıralandığı görülür. Uzak metastaz olasılığı glottik ve supraglottik tümörlerde %4 iken subglottik tümörlerde %15 tir [82]. Larinks kanserli olguların yaşamları boyunca

ikincil bir kansere yakalanma olasılıkları yüksektir. Supraglottik kanserlerde bu oran %10 a kadar yükselebilmektedir. En sık gözlenen ikincil tümörler bronş, yemek borusu ve baş-boyun bölgesinin farklı bir yerinden köken alan tümörlerdir.

b) Prognostik faktörler

Larinks kanserinde tanımlanan prognostik faktörlerle ilintili bilgilerin çoğu radyoterapi ile tedavi edilen olgulara dayanmaktadır. Larinks kanserli olgularda kanser dışı nedenlerden ölüm oranı oldukça yüksektir (yıllık %15-20) [78]. Alkol tüketimini devam ettirilmekte olmasının genel sağkalımla negatif bir ilişki gösterdiği uzun zamandır bilinmektedir [83]. Lenf nodu tutulumu cerrahi yada radyoterapi ile tedavi edilmiş serilerde en önemli genel sağkalım belirleyicisi olarak göze çarpmaktadır [84]. Glottik tümörler supraglottik ve subglottik yerleşimli tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptir. Operasyon öncesinde trakeostomi açılmasının stomal nüks riskini artırarak genel sağkalımı azalttığı bilinmektedir [85]. Bcl-2 gibi anti-apoptotik proteinlerle prognoz ilişkisi halen aktif olarak araştırılmakta olup henüz bu konuda yeterli bilgi birikimine sahip bulunulmamaktadır [86, 87].

2.8 Larinks kanserinde tedaviye yanıtı belirleyen faktörler

Larinks kanserinin radyoterapiye yanıtını belirleyen faktörler daha çok araştırılmış olup kemoterapi yanıtını belirleyen faktörlere ait daha az bilgi bulunmaktadır. Larinks kanserinde tümörün ilaç duyarlı olması radyo duyarlılığı da gösteren bir durum olarak kabul edilir. Glottik kanserlerde hemoglobin düzeyinin 12.5 gr/dl nin üzerinde olmasının radyasyon duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir [88, 89]. Larinks kanserinde kemoterapi duyarlılığını belirleyen faktörler halen araştırılmakta olan bir konudur. Literatürde tümörün damarlanması ile kemoterapi yanıtını irdeleyen çeşitli ve çelişkili yayınlara rastlamak mümkündür. Zatterstrom ve arkadaşlarının baş-boyun tümörlü hastalarda yaptığı bir çalışmada tümörün kanlanma derecesinin tedaviye yanıtı belirlediği tümör kanlanmasına paralel olarak tümörün tedavi duyarlılığının da arttığı ifade edilmektedir. Tümörün tedavi yanıtının kanlanma derecesi dışındaki faktörlerle (tümör boyutu, yaş, cins, evre) ilişkili olmadığı ileri sürülmektedir [90]. Larinks kanserli olgularda lokal nüks ve uzak metastaz olasılığı ile anjiojenez ilişkisi araştırılmakta olan güncel konulardan biridir.

Yapılan bazı çalışmalarda tümör damarlanmasındaki artış ile lokal nüks ve uzak metastaz olasılığının da arttığı belirtilmektedir. Albo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada anjiogenez artışına paralel olarak lokorejyonel nüks ve uzak metastazların arttığı bu nedenle bu hasta grubunun önceden tayin edilerek kombinasyon tedavisi açısından değerlendirilmesi gerektiği böyle bir tedavi yaklaşımının hastalısız ve genel sağkalım avantajı ortaya koyabileceği üzerinde durulmaktadır [91]. Dray ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken evre baş-boyun tümörlerinde tümörün mikrodamar oluşturma kapasitesi ile tümörün kemoterapi yanıtı, lokal nüks veya uzak metastaz oluşturma olasılığı incelenmiştir. Çalışma sonucunda erken evre baş-boyun tümörlerinde mikrodamar oluşturma kapasitesi ile tedavi yanıtı, nüks veya metastaz olasılığı arasında herhangi bir ilişki olmadığı rapor edilmiştir [92]. 332 Lokal ileri skuamoz hücreli larinks kanserli hastada yapılan bir çalışmada; tümör damarlanmasındaki artışın kemoterapi yanıtını ve genel sağkalımı azalttığı rapor edilmiştir [93]. Literatür incelendiğinde larinks kanserli olgularda kemoterapi yanıtını belirleyen faktörlerin net olarak ortaya konmadığını görmekteyiz. Yapılan çalışmalarda anjiogenezin kemoterapi yanıtını ne yönde etkilediği net değildir ve bu konuda yapılan sınırlı sayıdaki çalışma da belirgin farklılıklar göstermektedir. Bu konuda kanıtın ulaşılabilmesi için konu üzerinde yapılacak yeni çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

2.9 Heparanaz

Heparan sülfat proteoglikanları (HSP) heparan sülfat (HS) zincirine kovalen bağlarla bağlanan bir çekirdek proteininden oluşur. Heparanaz özgül olarak HSP'nin HS zincirlerini koparan bir endo gliko-peptidazdır. HS zincirleri değişik pek çok biyolojik medyatörlerle bağlanma özelliğine sahiptir. Bu medyatörler arasında kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerini saymak mümkündür. İnsan heparanazının molekül ağırlığı 61.2 kilo daltondur (kDa). İlk kez 1975 yılında Hook ve ark tarafından fare karaciğerinde gösterilmiş [94] ve bunun ardından da bu molekülün kanser hücreleri ve metastaz kapasitesi ile ilişkili olabileceğine dair yayınlar gelmiştir [95-97]. Yassı hücreli baş-boyun kanserlerinde heparanaz ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Son dönemde yapılan bir çalışmada heparanaz ekspresyonu ile tümör invazyon derecesi araştırılmıştır. Baş-

boyun kanserli 25 olguda tümörün kendisi ve lenf nodu metastazında heparanaz çalışılmış, heparanaz pozitifliği saptanan olgularda hastalıksız ve genel sağkalımın daha kısa olduğu öne sürülmüştür [98]. Diğer bir çalışmada ise 75 skuamöz hücreli özofagus kanserli olguda heparanaz ekspresyonu ile tümör derinliği, lenf nodu metastazı durumu, lenfatik invazyon arasında ilişki saptamışlardır. Araştırmacılar bu çalışma sonucunda özofagus kanserli olgularda çekirdek heparanaz proteininin varlığının tümör farklılaşma derecesini etkilediğini, uzak metastaz, lokal invazyon kapasitesini arttırarak genel sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir [99]. Yakın dönemde tükrük bezi kanserli 60 olguda heparanaz aktivitesinin araştırıldığı çalışmada genel sağkalım ile heparanaz pozitifliği arasında negatif bir ilişki saptanmıştır [100]. Yassı hücreli baş-boyun kanserli olgularda homojen bir hasta grubunda kemoterapi etkinliği ile heparanaz aktivitesini araştıran çalışma bulunmamaktadır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'nde Nisan-1999 ile Mayıs-2006 yılları arasında ileri evre (evre III-IV) larinks kanseri tanısı almış 84 hastanın verisi retrospektif olarak analiz edildi.

3.1. Olguların neoadjuvan kemoterapiye uygunluk kriterleri

1. Evre III veya IV lokal ileri operabl (uzak metastazı olmayan) larinks kanserli hastalar
2. Ölçülebilir lezyonu olan hastalar
3. Patolojik tanının yassı hücreli karsinom olması
4. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans statüsü ≤ 2 olan hastalar. ECOG performans kriterleri Tablo 3.1'de belirtilmiştir.
5. Beyaz küre sayısı $\geq 4000/\mu\text{L}$, trombosit sayısı $\geq 120.000/\mu\text{L}$, yeterli kemik iliği rezervi olması
6. 24 Saatlik kreatinin klirensinin 60 ml/dak'dan fazla olması
7. Total bilirubin seviyesinin 2mg/dL'den az olması

3.2. Neoadjuvan kemoterapi için Dışlanma Kriterleri

1. Cilt kanseri harici primer kanser hikayesi olan hastalar
2. 75 Yaşın üstünde hastalar
3. Uzak metastaz varlığı
4. Yaşam beklentisi 12 haftadan az olan hastalar
5. Önceden baş-boyun bölgesine radyoterapi alanlar
6. ECOG performans statüsü >3 olan hastalar
7. Bilinen karaciğer yada böbrek yetmezliği bulunan hastalar

Tablo 3.1: ECOG Performans Kriterleri

Derece	Performans Değerlendirmesi
0	Tamamen aktif, kısıtlama olmaksızın hastalık öncesindeki performansına sahip
1	Zorlu aktivitelerde kısıtlanma var, ancak hafif ev ve büro işlerinde çalışabiliyor.
2	Günün %50'sinden fazlasında ayakta ve kendine yetecek kapasitede, iş yapamıyor.
3	Günün %50'sinden fazlasını yatakta ve kısıtlı olarak kendine yetecek kapasitede.
4	Kendine yetecek gücü yok, yatağa bağlı ve hastane bakımına gereksinimi var.

3.3. Evrelendirme ve Takip

Hastalar 2002'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen evreleme kriterlerine göre değerlendirildi [19]. Tedavi öncesi tüm hastaların genel fizik inceleme bulguları hasta dosyalarından tarandı, palpabl lenf nodu varlığı, tümör büyüklüğü, ECOG performans durumu değerlendirildi ve kayıt altına alındı. Serum biyokimya, tam kan sayımı ve periferik yaymalarının sonuçlarına bakıldı. İki yönlü akciğer grafileri ve boyun bilgisayarlı tomografileri değerlendirildi. Tedavi öncesi direkt laringoskopi yapılan hastalarda primer tümör bölgesi değerlendirildi. Neoadjuvan kemoterapi sonra aynı işlemler yinelenerek tedavi cevabı değerlendirildi. Primer tümör bölgesi ve lenf nodu cevaplarına ayrı ayrı bakıldı. Tam cevap (TC), klinik olarak tümör varlığının ortadan kalkması, kısmi cevap (KC) ise ölçülen lezyonun birbirine dik en uzun iki çapının % 50'den daha fazla küçülmesi olarak ifade edildi. Cevapsızlık ise KC'dan daha az cevap olarak belirlendi. Tümörün aynı boyutta kalması stabil hastalık (SH), tümörün tedavi altında büyümesi Progressif hastalık (PH) olarak değerlendirildi. Kemoterapi toksisitesi geriye yönelik hasta kayıtları ve laboratuvar dökümleri incelenerek Eastern Cooperative Oncology Group Common toxicity Criteria [101]. (EORTC-CTC) ölçeğine göre hematolojik, toksisitesi baz alınarak irdelendi ve kayıt altına alındı. ECOG toksisite kriterleri Tablo 3.2.'de belirtilmiştir.

Tablo 3.2: ECOG Hematolojik Toksikite Kriterleri

		0	1	2	3	4
Lökopeni	BK x 10 ³	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1.0-1.9	<1.0
	Granülosit	≥2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Lenfosit	≥2	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Trombositopeni	Plt x10 ³	N	75.0-N	50.0-74.9	25-49.9	<25
Anemi	Hb	N	10.0-N	8.0-9.9	6.5-7.9	<6.5

3.4. Kemoterapi Protokolü

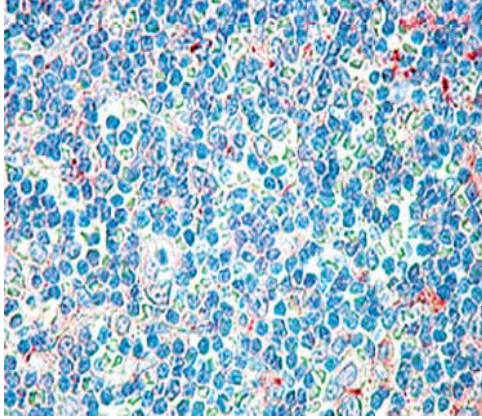
Kemoterapi protokolü; sisplatin 20 mg/m²/gün 1-5. günler, 5-fluorourasil 600 mg/m²/gün(max 1000 mg) 1-5. günler şeklinde 28 günde bir uygulandı (Tablo-3.2). 5-Fluorourasil 24 saatlik infüzyon, sisplatin ise 4-6 saatlik infüzyon olarak verildi. Kemoterapi öncesi yeterli oral hidrasyonu takiben sisplatin 1000 cc serum fizyolojik içinde, 5-FU ise 1000 cc %5 dekstroz içinde uygulandı. Sisplatin tedavisinde doz redüksiyonuna gidilmezken, tedavi öncesi serum kreatinin seviyesinin % 25'den daha fazla arttığı veya kreatinin klirensinin 40 ml/dakika'dan daha azı olduğu durumlarda sisplatin kesildi. Antiemetik profilaksisi olarak deksametazon ve serotonin reseptör antagonistleri kullanıldı.

3.5. Patolojik değerlendirme

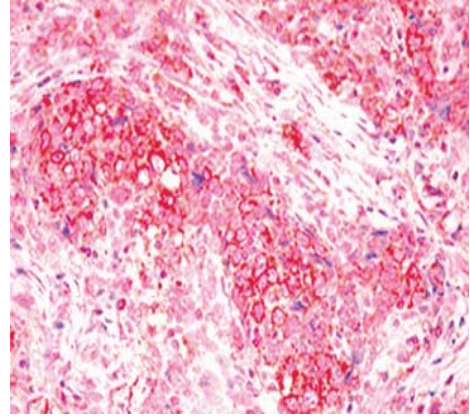
Olgulara ait patoloji spesmenlerinin tümü Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilmiştir. Larinks yassı hücreli karsinom varlığı doğrulandıktan sonra tümör farklılaşma derecesi belirlenmiş ve farklılaşmamış, az derecede farklılaşmış, orta derecede farklılaşmış, iyi derecede farklılaşmış olarak sıralanmıştır. Histopatolojik inceleme ile olgularda perinöral invazyon (PNI) varlığı, lenfovasküler invazyon (LVI) varlığı araştırılmış ve kayıt edilmiştir. Heparanaz aktivitesi immünohistokimyasal yöntem ile parafin bloklardan çalışıldı. Formalinle sabitlenmiş parafin bloklardan 5µm kalınlığında kesitler elde edildi. Parafinin giderilmesi sürecini takiben Cell Sciences Inc © firmasının

Polyclonal Rabbit Anti-Human heparanase 1 (HPA1) antibody © kiti kullanılarak heparanaz aktivitesi negatif ten (+3) e doğru derecelendirildi ve kayıt edildi.

Şekil 3.1 İmmüno histokimyasal tetkik ile heparanazın görüntülenmesi



HEPARANAZ NEGATİF



HEPARANAZ +2

3.6. İstatistik Yöntem

İstatistik değerlendirme için “Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 13.0 for Windows” bilgisayar programı kullanıldı. Sağkalım ve hastalık kontrol parametreleri Kaplan-Meier life table analiziyle hesaplandı. Demografik bilgiler, hasta grubunun yaş ve cins dağılımı sıklık ve yüzde olarak özetlenmiştir. Kemoterapi yanıtını belirleyen faktörlerin değerlendirilmesinde Ki kare testi korelasyon analizlerinde ise Sperman testi kullanıldı. Heparanaz pozitiflik drecesi ile sağkalım ilişkisi log-rank testi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak p değerinin 0,05 altında olması kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Olgu özellikleri

Nisan1999 ile Mayıs 2006 yılları arasında lokal ileri 84 larinks kanserli olgu incelendi. Hastaların 73 (% 86.9)'u erkek, 11 (% 13.1)'sı kadındı. Ortalama yaş 59 olup 33 yaş ile 75 yaş arasında değişiyordu. Ortanca yaş 59'du. Hastaların primer tümör yerleşim bölgeleri supraglottik 20 (%23,8), glottik 37 (%44) ve tanımlanamayan 27 (%32.2) idi. TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde 42 olgu (%50) evre III, 39 olgu (%46.4) evre IVa, 1 olgu (%1,2) evre IVb olarak ayrıldı. Tedavi öncesi hastaların performans durumları (PS) PS 0: 28 (% 33,3) PS 1: 23 (% 27.4), PS 2: 8 (% 9.5) şeklinde saptandı. 80 olguda (%95.2) sigara içimi öyküsü mevcut olup sigara tüketim ortalaması 45.5±2.8 paket/yıl olarak bulundu. Alkol tüketimi sorgulandığında 31 olgunun (%36,9) haftada bir kez veya daha sık alkol tükettiği saptanırken 47 olguda (%56) alkol kullanım öyküsü tanımlanmadı. Çalışma dahilinde değerlendirilen olgular eşlik eden hastalıklar açısından değerlendirildi. 16 Olguda (%19) insülin bağımlı olmayan diabetes mellitus, 20 olguda (%23.8) hipertansiyon, 13 olguda (%15.5) koroner kalp hastalığı saptandı. Hastaların genel özellikleri Tablo 4.1 de bildirilmiştir.

4.2. Olguların evreleri

Olguların 53'ünde (%61) T3 tümör saptanırken 28 olguda (%33) T4 tümör saptanmıştır. Tedavi başlangıcında 24 hastada (%28.6) lenf nodu tutulumu mevcut değildi. N1 lenf nodu tutulumu olan hasta sayısı 34 (%40.5) olarak saptandı. N2 lenf nodu tutulumu olan olgu sayısı 17 (%20.2) saptanırken, 6 olguda (%7.1) lenf nodu tutulumu N3 olarak değerlendirildi. 3 Olguda sınıflama yapılamadı. Hastalar Tümör, Nod, Metastaz sınıflamasına göre evrelendirildiğinde 25 hasta (%29.8) T3N0M0,16 hasta (%19) T3N1M0,12 hasta (%14.3) T3N2M0, 3 hasta (3.6) T3N3M0, 7 hasta (%8.3) T4N0M0,10 hasta T4N1M0,5 hasta (%6) T4N2M0,1 hasta (%1.2) T4N3M0 olarak gruplandırıldı. Tablo 4.2 de belirtilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların Genel Özellikleri

Özellikler	Sayı	%
Ortalama yaş	59	-
Yaş aralığı	33-75	-
Erkek hasta	73	86.9
Kadın hasta	11	13.1
ECOG performans durumu*		
0	28	33,3
1	23	27,4
2	8	9.5
Primer tümör bölgesi		
Supraglottik	20	23.8
Glottik	37	44
tanımlanamayan	27	32.2
Evre*		
III	42	50
IVa	39	46.4
IVb	1	1.2

* Belirlenemeyen hastalar tabloda yer almamaktadır

Tablo 4.2 Hastaların Evreleri

Nodal	Tümör evresi -Hasta sayıları (%)					
	T0 (%)	T1 (%)	T2 (%)	T3 (%)	T4 (%)	Total
N0 (%)	-	-	-	25 (29.8)	7 (8.3)	32
N1 (%)	-	-	-	16 (19)	10 (11.9)	26
N2 (%)			-	12 (14.3)	5 (6)	17
N3 (%)				3 (3.6)	1 (1.2)	4
Total				56 (70.8)	23 (29.2)	79

4.3.Tedavi

Çalışmaya dahil edilen 84 olgunun tümü neoadjuvan tedavi aldı. 82 Olgu (%97.6) 2 kür tedavi alırken, iki olgu %2.4 1 kür tedavi aldı. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde 33 olguda (%39.3) kısmi yanıt, 20 olguda (%23.8) tam yanıt, 9 olguda (% 10.7) stabil hastalık, 21 olguda (%25) progresif hastalık saptandı. Olguların neoadjuvan kemoterapi yanıtına göre dağılımları Tablo 4.3 de görülmektedir.

4.3.1. Tedavi Yan etkilerinin Değerlendirilmesi

Kemoterapi sonrası yan etki gelişme sıklığı incelendiğinde, 56 hastada (%66.7) birinci yada ikinci derecede bulantı kusma geliştiği gözlemlendi. 28 hasta (%33.3) yeterli veriye ulaşamadığından ötürü bulantı kusma açısından değerlendirilemedi. 15 Olguda (%17.9) böbrek toksisitesi saptandı. 13 Olguda (%15.5) birinci yada ikinci derecede toksisite bulgusu mevcut iken 2 olguda (%2.4) ciddi (4.dereceden) böbrek toksisitesi gelişti. Toplam 18 Olguda (%21.4) mukozit mevcuttu. Mukozit derecelendirmesine ait ayrıntılı bilgiye ulaşılamadığı için dercelendirme işlemi yapılamadı. 3 olguda (%3.6) nöropati tanımlanırken diğer olgularda nöropati ile ilintili herhangi bir veriye rastlanmadı. Çalışmaya dahil edilen 84 olgunun kemik iliği toksisiteyi incelenerek kayıt altına alındı. 74 Olguda kemik iliği toksisitesine ait veriye ulaşılabilirken 10 olgunun verisine ulaşmak mümkün olmadı. 5 olguda (%6) herhangi bir kemik iliği toksisitesi bulgusuna rastlanmadı. 16 olguda (%19) 3. derece nötropeni, 13 olguda (%15.5) 4.derecede nötropeni saptandı. Trombositopeni sıklığına bakıldığında 11 olgunun verisine ulaşamazken 73 olgunun değerlendirilmesi yapıldı. 9 olguda (% 10.7) ikinci derecede trombositopeni, 15 olguda (%17.9) 3 yada 4. derecede trombositopeni geliştiği saptandı. 38 Olguda (% 45.2) anemi saptanmazken, 26 olguda (%31) anemiye rastlandı. Anemi saptanan 26 olgudan 15'ine (%17.9) kan transfüzyonu yapıldığı tespit edildi. Trombosit transfüzyon gereksinimi incelendiğinde, 12 olguya (%14.3) trombosit süspansiyonu transfüze edildiği anlaşıldı. Tablo 4.4 de kemoterapi toksisite dağılımı görülmektedir.

4.4. Son değerlendirme tarihindeki hastalık durumu

Çalışmaya dahil edilen 34 olgunun (%40.5) hayatta olmadığı, 36 Olgunun (%42.9) yaşamakta olduğunu saptandı. 14 Olgunun sağkalım verisine ulaşmak mümkün olmadı. Hastalar son değerlendirme tarihindeki hastalık durumlarına göre sınıflandırıldılar. 31 Olgu (%36.9) son temas tarihinde hastaliksız olarak saptandı. 13 Olgunun (%15.5) lokal nüksü olduğu, 2 olgunun (%2.4) metastaz geliştirdiği lokal hastalığınin kontrolde olduğu, 16 olguda (%19) lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğunu tespit ettik. 20 olguda yeterli klinik veriye ulaşmak mümkün olmadı. Hastaların son değerlendirme tarihinde buldukları hastalık durumu Tablo 4.5’de görölmektedir. Hastaların metastaz varlığı araştırıldığında 66 hastanın verisine ulaşmak mümkün oldu. 48 Olguda (%57.1) metastaz saptanmaz iken 18 olguda (%21.5) metastaz mevcuttu. Metastaz dağılımına bakıldığında 13 olgunun (%15.5) akciğer metastazı, 3 olgunun (%3.6) karaciğer metastazı, 1 olgunun beyin metastazı, 1 olgunun karaciğer ve akciğer metastazına sahip oldukları tespit edildi. Metastazı mevcut olan hastaların metastaz bölgelerine göre dağılımları Tablo 4.6 da görölmektedir.

Tablo 4.3 Olguların neoadjuvan tedavi yanıtına göre dağılımları

Yanıt	Hasta sayısı	Yüzde
Tam yanıt	20	23.8
Kısmi yanıt	33	39.3
Stabil hastalık	9	10.7
Progresif hastalık	21	25
Deęerlendirilemeyen	1	1.2

Tablo 4.4 Kemoterapi sonrası görülen yan etkilerin dağılımı

	1.derece	2.derece	3.derece	4.derece	Toplam
Bulantı-kusma	56 (%66.7)		(-)		56
Böbrek	13 (15.54)		2(%2.4)		15
Nötropeni	24(%28.6)	16(%19)	16(%19)	13(%15.5)	69
Trombositopeni	34(%40.5)	9(%10.7)	15(%17.9)		58

Tablo 4.5 Son değerlendirme tarihindeki hastalık durumu

	Sayı	Yüzde
Hastaliksız	31	36.9
Lokal nüks	13	15.5
Metastaz	2	2.4
Metastaz + lokal nüks	16	19
Toplam	62	73.8

Tablo 4.6 Metastaz Bölgelerinin Dağılımı

	Sayı	Yüzde
Akciğer	13	15.5
Karaciğer	3	3.6
Beyin	1	1.2
Diğer	1	1.2
Toplam	18	21.4

4.5. Hastalık evresini etkileyen Faktörler

Hastalık evresi ile lokalizasyon arasındaki ilişki incelendiğinde supraglottik, Glottik yada subglottik tümörlerin evre III ve IV hastalarda benzer şekilde dağıldığı, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği saptandı. Hastalığın evresi ile tümör heparanaz pozitifliği karşılaştırıldı. Tümör heparanaz pozitifliğinin evre III ve evre IV hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım farklılığı göstermediği saptandı. Evre III ve IV hastalar karşılaştırıldığında tümör farklılaşma derecesi ile hastalık evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı saptandı. Farklılaşmamış, az, orta yada iyi derecede farklılaşmış tümörü olan hastalar benzer şekilde dağılmaktaydı. Evre III ve IV olgular performans durmlarına göre karşılaştırıldıklarında, 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı, iki grubun da benzer dağılım özelliği gösterdiği saptandı. Çalışmaya dahil edilen olgularda neoadjuvan kemoterapiye yanıtı etkileyen faktörler karşılaştırıldı.

4.6. Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Belirleyen Faktörler

Hastalığın evresi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldığında, evre III hastalarda evre IV hastalara oranla daha yüksek oranda tam yada kısmi yanıt gözlenirken, evre IV olgularda stabil yada progresif hastalık daha yüksek oranda gözlenmekteydi ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($P = 0.006$). Neoadjuvan tedavi yanıtının hastalık evrelerine göre dağılımı Tablo 4.7 de özetlenmiştir. Tümör lokalizasyonunun kemoterapiye yanıtı ne yönde etkilediği araştırıldı. Glottik, supraglottik ve diğer grup olgular karşılaştırıldığında 3 grupta da tam yanıt, kısmi yanıt, stabil veya progresif hastalığın benzer oranlarda olduğu, istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği saptandı. Mukozit varlığı ve böbrek toksitesinin kemoterapi yanıtına etkisi araştırıldı. Sözedilen yan etkiler gelişen ve gelişmeyen 2 grup arasında benzer oranlarda tam yanıt, kısmi yanıt, stabil yada progresif hastalık görüldüğü istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptandı. Kemoterapi sonrası nötropeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldı. Nötropeni gelişen olgularda daha yüksek oranda tam yanıt ve kısmi yanıt gözlenirken, nötropeni gelişmeyen hastalarda daha yüksek bir oranda stabil yada progresif hastalık saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı düzeyde idi ($P = 0.001$). Nötropenisi gelişen olguların tedavi yanıtına göre

dağılımları Tablo 4.8 de görülmektedir. Benzer şekilde kemoterapi sonrası trombositopeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldı. Kemoterapi sonrası trombositopenisi gelişen olgularda daha yüksek oranda tam yanıt ve kısmi yanıt gözlenirken, trombositopeni geliştirmeyen olgularda daha yüksek bir oranda stabil yada progresif hastalık saptandı. Farklılık istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($P=0.001$). Trombositopenisi gelişen olguların tedavi yanıtına göre dağılımları Tablo 4.9 da görülmektedir. Kemoterapi sonrası anemisi gelişen ve gelişmeyen grup kemoterapi cevabına göre sınıflandırılarak karşılaştırıldı. Anemi geliştiren grup diğer anemisi gelişmeyen gruba oranla daha yüksek tam yada kısmi kemoterapi cevap oranına sahipti ve istatistiksel açıdan anlamlılık göstermekteydi ($P = 0.007$). Lenfo-vasküler ve peri-nöral invazyonu olan ve olmayan grup kemoterapi cevabı açısından karşılaştırıldı. Lenfo-vasküler ve peri-nöral invazyonu olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda tam yanıt saptandı. ($P=0.01$) Kemoterapi cevabı ile tümör farklılaşma derecesi arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı. Tümör heparanaz ekspresyonu ile kemoterapi cevabı araştırıldı. Heparanaz ekspresyonu gösteren grupta tam yanıt ve kısmi yanıt oranları daha yüksek olarak saptanırken, heparanaz ekspresyonu gözlenmeyen olgularda stabil yada progresif hastalık oranı belirgin olarak yüksek saptandı. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P=0.04$). Kemoterapi cevabının tümör heparanaz varlığına göre dağılımı Tablo 4.10'da görülmektedir.

Tablo 4.7 Neoadjuvan kemoterapi cevabının hastalık evrelerine göre dağılımı

	Kısmi yanıt	Tam yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık	Toplam
Evre III	18	16	2	7	43
Evre IV	15	4	7	13	39

Tablo 4.8 Neoadjuvan tedavi ile nötropenisi gelişen olguların tedavi yanıtına göre dağılımı

	Kısmi yanıt	Tam yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık	Toplam
Nötropeni saptanmayan	(-)	(-)	(-)	5	5
1.derece	6	1	7	10	24
2.derece	11	2	1	2	16
3-4.derece	12	16	(-)	(-)	28

Tablo 4.9 Neoadjuvan tedavi ile trombositopenisi gelişen olguların tedavi yanıtına göre dağılımı

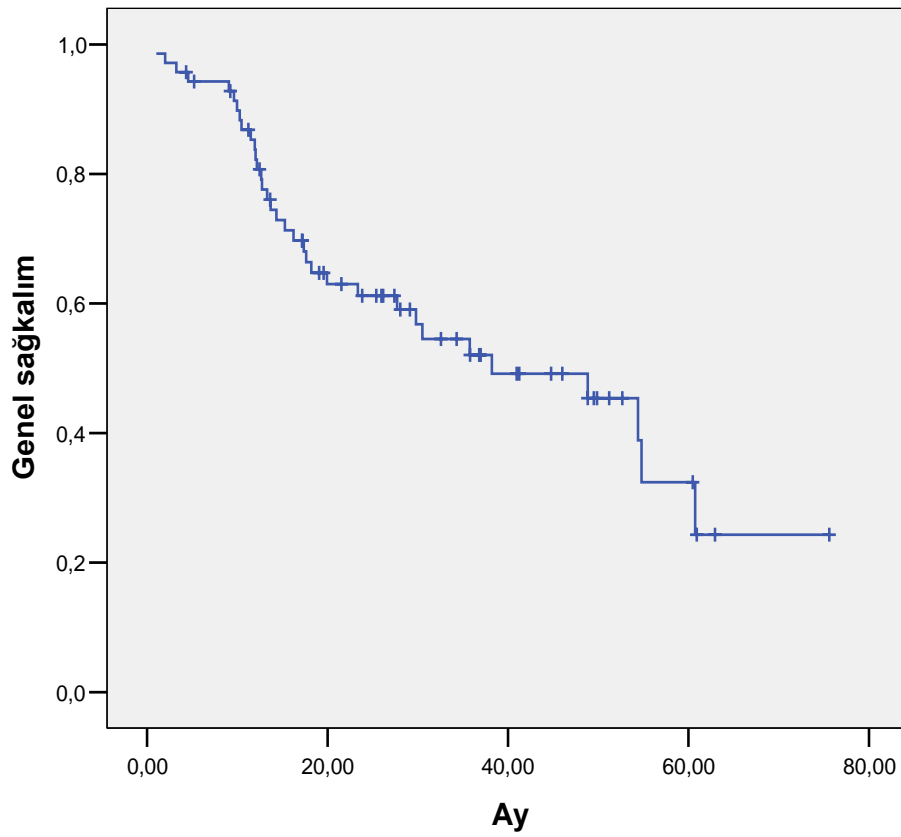
	Kısmi yanıt	Tam yanıt	Stabil hastalık	Progresif hastalık	Toplam
Trombositopeni saptanmayan	4	(-)	1	10	15
1.derece	16	5	6	7	34
2.derece	5	3	1	(-)	9
3-4.derece	3	11	(-)	(-)	14

Tablo 4.10 Neoadjuvan kemoterapi yanıtının tümör heparanaz varlığına göre dağılımı

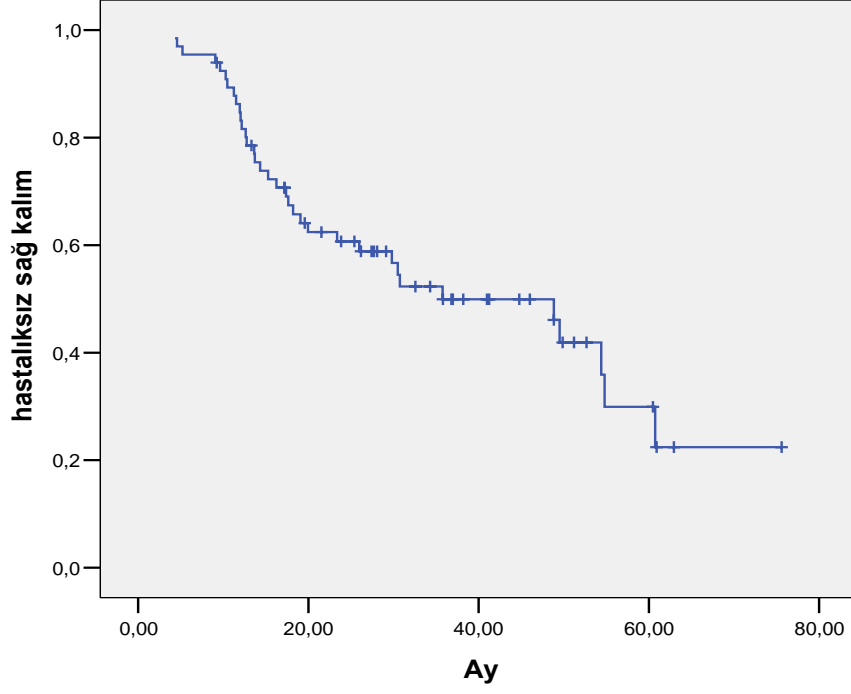
	Heparanaz (-) olgular	Heparanaz (+) olgular	Toplam
Kısmi + Tam Yanıt	12	16	28
Stabil + progresif hastalık	18	6	24

4.7.Sağkalım analizleri

Çalışmaya dahil edilen olguların ortalama takip süresi (şekil 4.1) 23.8 (1-75) ay olarak saptandı. Ortanca genel sağkalım (şekil 4.2) 38.2 ± 9.5 aydı. Ortanca hastaliksız sağkalım 35.7 ± 8.9 ay olarak saptandı.

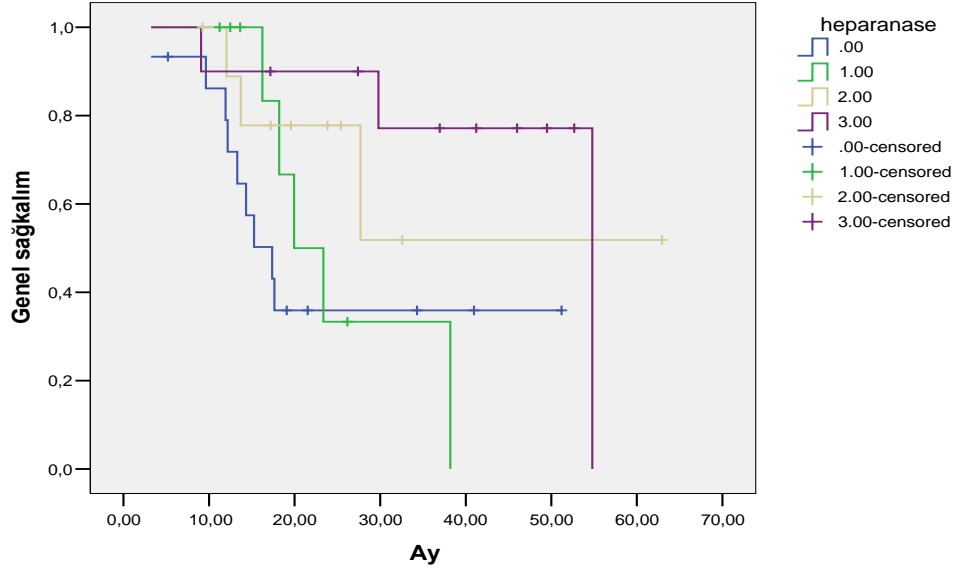


Şekil 4.1. Genel sağkalım eğrisi



Şekil 4.2. Hastaliksız sağkalım eğrisi

Heparanaz pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi araştırıldığında genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (şekil 4.3) ($P = 0.07$).



Şekil 4.3. Heparanaz ile genel sağkalım arasındaki ilişki

TARTIŞMA

Larinks yassı hücreli kanseri yüksek morbidite oranına sahip olan bir hastalık olup son dönemlerde sıklığında artış gözlenmektedir. Tanı alan hastaların büyük bir çoğunluğunun lokal ileri evrede bulunması bir yandan hastalığın tedavisini güçleştirirken, diğer yandan tedavinin yan etkilerini de arttırmaktadır. Larinks kanserinde tedavi seçeneklerini cerrahi, radyoterapi, kemoterapi modalitelerinin ikili yada üçlü kombinasyonları oluşturmaktadır. Larinks kanserli olgular incelendiğinde, erkeklerde sık olduğu göze çarpmaktadır. Erkeklerde kanser görülme sıklığına bakıldığında, larinks kanseri onbirinci sırada yer almaktadır. Avrupa verilerine göre erkeklerdeki sıklığı kadınlara göre yaklaşık oniki kat daha fazladır [102]. Çalışmamıza dahil edilen olguların %86.9'unu erkek olgular oluşturmakta olup bu yönüyle verilerimiz Avrupa literatürü ile benzerlik göstermektedir. Türkiye kaynaklı çalışmalar da erkek kadın oranını benzer şekilde rapor etmektedir. Ortug ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada erkek olgu oranı %90 olarak rapor edilmiş olup bizim serimizle paralellik arz etmektedir [103].

Çalışmamızda tümör lokalizasyonları dökümante edilmeye çalışılmış ve olgular lokalizasyonlarına göre sınıflandırılmıştır. Hastaların %23.8'inin tümörünün supraglottik yerleşimli, %44'ünün tümörünün glottik yerleşimli olduğu tespit edilmiştir. Konuyla ilişkili yayınlar incelendiğinde, Kuzey-Batı Avrupa'da glottik tümör sıklığı fazla iken Güney Avrupa'da supraglottik yerleşimli tümörler bir miktar daha sık olarak göze çarpmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan çalışmalarda ise glottik ve supraglottik yerleşimli tümörlerin birbirine yakın oranlarda gözlendiği eşit şekilde dağıldıkları rapor edilmektedir [78]. Ülkemizden yapılan çalışmalara bakıldığında elde edilen veriler genelde bulgularımızla örtüşmektedir. Yüçetürk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 52 larinks kanserli olguyu irdelemiş ve bunlardan 31 olgunun glottik, 21 olgunun supraglottik yerleşimli olduğunu rapor etmişlerdir [21]. Bu çalışmadaki veriler bizim verilerimizle örtüşmesine karşın ülkemize ait yüksek sayıda hasta içeren bir çalışma mevcut olmadığından bu konuda yeterli olgunlukta veriye ulaşmak halen olası görünmemektedir.

Olgularımızın %95.2'sinde sigara tüketimi öyküsü mevcuttu ve sigara tüketim ortalaması 45 paket/yıl olarak saptandı. Olguların %36.9'unda en az haftada bir gün ve üzerinde alkol tüketimi öyküsü mevcuttu. Epidemiyolojik çalışmalar alkol tüketimi ile larinks kanseri arasında ciddi bir ilinti olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sözü geçen ilintinin doz bağımsız ve sigara kullanımı ile sinerjistik olduğu düşünülmektedir[104]. Alkol kullanmasına karşın sigara tüketimi öyküsü bulunmayan olgularda bağımsız olarak larinks kanseri riskinin arttığına dair birtakım bilgiler bulunmasına karşın, bu konu henüz üzerinde tam olarak görüş birliği sağlanabilmiş bir konumda bulunmamaktadır. İçilen sigara miktarı ve kullanım süresindeki artışın kanser gelişim riskini belirgin olarak arttırdığı bilinmektedir[105]. Ülkemizde Elci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada larinks kanserli olgularda alkol ve sigara tüketimini yüksek oranda saptamışlardır [106, 107].

Çalışmaya dahil edilen olguların %39.9'unda kısmi yanıt, %23.8'inde tam yanıt %10.7'sinde de stabil hastalık saptandı.Yapılan çalışmalarda sisplatin ve sürekli 5-FU infüzyonel kemoterapisinin kombine edildiği durumlarda %85'e varan toplam yanıt (tam yanıt + kısmi yanıt + stabil hastalık) oranlarına ulaşıldığı ifade edilmektedir.Daha önceden tedavi almamış olgularda tam yanıt oranlarının %35-55 arasında rapor edildiği çalışmalar mevcuttur [59, 108, 109]. Yapılan başka bir çalışmada benzer grup hastalar üzerinde sisplatin 5-Flourourasil (CF) kemoterapi rejimi verilerek yanıt oranları değerlendirilmiş ve toplam cevap oranı %70 olarak rapor edilmiştir [110]. Çalışmamızda toplam cevap oranı %73.8 olarak saptanmıştır. Bulgularımız literatür verileri ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda kemoterapi sonrası olguların %66.7'sinde bulantı-kusma gözlenirken, yüzde 2.4 oranında üç yada dördüncü dereceden böbrek bozukluğu mevcuttu. Çalışmaya dahil edilen olguların %82.1'inde nötropeni saptanırken %69.1'inde trombositopeni gelişmiştir.1994 yılında Shirinian ve arkadaşlarının MD Anderson kanser merkezinde yaptıkları bir çalışmada CF tedavisi ile %44 oranında nötropeni tanımlanmıştır.[110] Kish ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada CF rejimi sonrası %70 oranında nötropeni ,%50 oranında trombositopeni rapor edilmiştir. Sözü edilen bu çalışmada toplam yanıt oranı %72 olarak verilmektedir [108]. Rowland ve arkadaşlarının çalışmasında sisplatin 5-Flourourasil tedavisi alan 34 hastadan 11'inde nötropeni rapor edilmiştir[111]. Mercier ve arkadaşları lokal

ileri baş-boyun kanserli olgularda CF infüzyonel tedavisi sonrası %62 oranında kemik iliği baskılanması rapor etmişlerdir [112]. Literatür verileri ile karşılaştırıldığında; uyguladığımız kemoterapi rejimi sonrası gelişen yan etki profilinin benzer olduğu kemik iliği baskılanma oranlarının yakın olduğu göze çarpmaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen olguların izleminde 13 hastada (%15.5) lokal nüks olduğu, 2 olgunun (%2.4) lokal nüks geliştirmeksizin metastatik duruma geldiği, 16 olguda (%19) lokal nüks ve metastazın birlikte olduğu saptandı. En sık metastaz gelişim bölgesi akciğer olarak saptanırken (13 olgu), karaciğer (3 olgu) ikinci sıklıkta saptandı. Yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğu bizim verilerimize paralel olarak larinks yassı hücreli karsinomunda lokal bölgesel nüksün daha sık olduğu, metastazlara daha az oranda rastlandığını göstermektedir. Çalışmamızda lokal hastalığı kontrol altında olmasına rağmen uzak organ metastazı bulunan sadece 2 olgu mevcuttu. Yurtdışı kaynaklı çalışmalarda uzak organ metastaz sıklığı (lokal nüks ile birlikte) %9-10 civarında verilmektedir [113, 114]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda uzak metastaz olasılığı %7.2 olarak verilmekte ve en sık metastaz yeri olarak akciğer gösterilmektedir [115]. Çalışmamızda literatüre oranla uzak metastaz sıklığı bir miktar yüksek görünmektedir. Tüm olguların kemoterapi almasına karşın metastazların sık görülmesi olguların özellikle lokal ileri evreden seçilmiş olmasına ve büyük çoğunluğunda lenf nodu tutulumunun bulunmasına bağlanabilir. Çalışmalar uzak metastaz gelişimindeki en önemli etkenlerin palpe edilebilir lenf nodu bulunması, lenf nodundan kapsül dışına yayılımın olması ve üçten fazla lenf nodu varlığı olduğunu göstermektedir. Tümör derecesi, LVI yada PNI varlığı metastaz gelişiminde etkisiz olarak bulunmuştur [116].

Hastalığın evresi ile kemoterapi yanıtı karşılaştırıldığında, evre III olgularda evre IV olgulara göre daha yüksek oranda tam yada kısmi yanıt gözlenirken, evre IV olgularda stabil yada progresif hastalık oranı daha sık olarak saptandı. Baş-boyun kanserlerinde ileri evre olguların kemoterapi yanıtının düşük olduğu, tümör boyutunun artışına paralel olarak kemoterapi duyarlılığının arttığı bilinmektedir [78]. Bradford ve ark. çalışmamıza benzer bir hasta grubunda tedavi yanıtını belirleyen faktörleri çalışmışlardır. Bu çalışmada neoadjuvan tedaviye yanıtı belirleyen en önemli etkenin tümör boyutu olduğu bulunmuştur. Tümör boyutunun azalmasına

paralel olarak tam yanıt ve organ korunma sıklığının arttığı rapor edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler bu bilgiyi destekler nitelikte gözükmektedir [117].

LVI ve PNI ile kemoterapi yanıtı arasındaki ilişkiyi araştırdığımızda, LVI ve PNI'ü olmayan grubun istatistiksel olarak anlamlı şekilde kemoterapiden daha fazla yanıt gördüğünü saptadık ($P = 0.001$). Yapılan pek çok çalışmada LVI ve PNI varlığı ile tümör yaygınlığı arasında bir ilişki saptanmış olup, prognozu olumsuz yönde etkilediği belirtilmiştir.[118].

Tümör lokalizasyonu ile kemoterapi yanıtı ilişkisine bakıldığında glottik ve supraglottik tümörlerde yanıt ve yanıtız hasta oranlarının benzer olduğunu, aralarında istatistiksel farklılık olmadığını saptadık. Literatürde supraglottik ve glottik yerleşimli tümörlerin kemoterapi cevabını bire bir karşılaştıran çalışmalara rastlanmamakla birlikte farklı serilerde benzer yanıt oranlarının gözlemlendiği, lokalizasyonun kemoterapi duyarlılığı ile ilişkisi olmadığı rapor edilmektedir [119, 120].

Çalışmamızda, uyguladığımız neoadjuvan kemoterapi sonrası nötropeni, anemi yada trombositopeni gelişen olgularda kemoterapi yanıtının daha fazla olduğu saptandı ($P = 0.001$). Kemoterapi yan etki sıklığının kemoterapi etkinliği ile ilişkili olabileceği uzun yıllardır tartışılan bir konu olarak göze çarpmaktadır. Sorbe ve arkadaşları over kanserli olgularda tedavi sonrası kemik iliği baskılanması gelişimi ile tedavi yanıtı ve prognoz ilişkisini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda kemoterapiye yanıtı olgularda kemik iliği baskılanması daha fazla oranda görülmüş ancak prognoz açısından iki grup arasında herhangi bir farklılık saptanmamıştır [121]. Yakın dönemde küçük hücreli dışı akciğer kanserli olgularda yapılan bir çalışmada nötropeni gelişimi ile kemoterapi yanıtı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Oldukça yüksek bir hasta sayısı içeren çalışmada kemoterapi ile nötropenisi gelişen ve gelişmeyen olgular karşılaştırılmış, nötropenisi gelişen olguların tedaviye yanıt ve sağkalımlarının daha yüksek oranlarda olduğu ortaya atılmıştır [122]. Bazı çalışmalar kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanmasının kullanılan kemoterapi ilaçlarının biyolojik aktivitesinin indirek göstergesi olduğunu ortaya atmıştır [123]. Tümör hücrelerinin ve sağlıklı hücrelerin ilaçla teması benzer farmako-kinetik faktörlerle etkileşmektedir (dağılım,metabolizma vb). Kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanması ilacın etkin bir şekilde dağılım gösterdiğini, tümör hücrelerinin de

benzer şekilde ilaçla karşılaştığını düşündürmektedir. Contes ve arkadaşları adjuvan kemoterapi alan sarkomlu hastalarda nötropeni gelişmemesinin erken nüksle ilişkili olduğunu saptamışlardır. Benzer biçimde meme kanserli olgularda yapılan bir araştırmada nötropenisi gelişmeyen olgularda, nüks oranının daha yüksek olduğunu görülmüştür [124, 125].

Çalışmamızda tümör heparanaz ekspresyonu ile kemoterapi cevabı arasındaki ilişki araştırıldı. Heparanaz ekspresyonu gösteren grupta tam yanıt ve kısmi yanıt oranları daha yüksek olarak saptanırken, heparanaz ekspresyonu gözlenmeyen olgularda stabil yada progresif hastalık oranı belirgin olarak yüksek saptandı aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($P = 0.04$).

Heparanaz aktivitesinin yapılan pek çok deneysel ve klinik çalışmada hücrel invazyon, anjiojenez ve inflamasyon ile olan ilişkisi gösterilmiştir. Heparanaz ekspresyonunun tümör invazyonu ve metastaz sıklığını arttırdığı bildirilmiştir [126]. Heparanaz pozitifliğinin tümör içi damar dansitesi ölçümü ile ilişkisine bakılmış ve pozitif ilişki bulunmuştur. Tümör içi damarlanma artışına paralel olarak heparanaz ekspresyonu da artmaktadır [127]. Tümör damarlanması kemoterapi yanıtını etkileyen faktörlerden birisi olarak kabul edilmekte olup literatürde bu konudaki birikim tartışmalı olarak görülmektedir. Gadduci ve arkadaşları 2003 yılında over kanserli olgularda yaptıkları bir çalışmada tümör içi mikro damarlanmanın klinik yanıtı etkilediğini, damarlanma artışı ile beraber tam yanıt oranının arttığını ortaya koymuşlardır [128]. Zotterstrom ve arkadaşlarının 48 baş-boyun kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, tümör damarlanmasındaki artışa paralel olarak kemoterapi yanıtının da arttığı, damarlanma oranı yüksek tümörlerde daha yüksek oranda tam yanıt görüldüğü, ancak genel yada hastaliksız sağkalım farklılığı gözlenmediği rapor edilmiştir [90]. Yapılan birkaç çalışmada tümör damarlanması ile radyoterapi duyarlılığı arasında bir ilişki olduğu, tümörün damarlanmasındaki artışa paralel olarak radyo duyarlılığın da arttığı bildirilmiştir [129, 130]. Çalışmamızda tümör heparanaz pozitifliği saptanan olgularda tam yada kısmi yanıt oranı saptanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Verilerimiz yukarıda da söz edildiği gibi tümör içi damarlanma artışı ile kemoterapiye cevabın arttığı bilgisini desteklemektedir. Ancak çalışmamız heparanaz aktivitesinin sağkalıma direkt bir etkisini göstermemiştir. Literatürde baş-boyun kanserlerindeki

heparanaz düzeyi ve bunun tedavi yanıtı, sağkalım ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Barsella ve arkadaşları yakın dönemde yaptığı bir çalışmada 46 nazofarinks kanserli olguda heparanaz ekspresyonu ile sağkalım arasında ters ilişki saptamışlardır [126]. Diğer bir çalışma ise baş-boyun tümörlerinde heparanaz varlığının tümör invazyonunu arttırdığını ortaya koymuştur [98].

Tümörün büyümesi için yeni damar oluşumu gerekliliği uzun yıllardır pek çok yazar tarafından vurgulanmış olan bir konudur. Tümör damarlanmasının tedavide kullanılan sitostatik tedaviye ne yönde, hangi mekanizmalarla ve ne derecede etkili olduğu net değildir ve üzerinde çalışılması gerekliliği olan bir konudur. Damarlanma artışının tedavi yanıtını arttırdığına ilişkin çalışmaların yanı sıra literatürde aksi yöndeki çalışmalara da sık olarak rastlanmaktadır. Damarlanması fazla olan tümörlere kemoterapi ajanlarının daha yüksek konsantrasyonlarda ulaşabileceği, dolayısıyla da kemoterapi etkisinin daha belirgin olacağı öne sürülmektedir. Diğer taraftan yüksek oranda kanlanan tümörlerin daha yüksek oranda oksijenleneceği için spontan hücre ölümünün daha az oranda görüleceğine dair görüşlerde mevcuttur. Tümör kanlanmasının sonucu olarak klonal çoğalmanın artacağı, kemoterapi aralıklarında daha hızlı bir büyüme göstererek hiperkinetik direnç gelişebileceği de öne sürülmektedir. Konunun aydınlatılması için benzer çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir [131, 132].

SONUÇLAR

Çalışmaya Nisan-1999 ile Mayıs-2006 yılları arasında ileri evre (evre III-IV) larinks kanseri tanısı almış 84 erişkin hasta alındı. Olguların klinik, demografik özellikleri ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtı belirleyen faktörlerin neler olduğu ve prognostik önemleri araştırıldı.

Aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların 73 (% 86.9)'u erkek, 11 (% 13.1)'sı kadındı.
2. Ortalama yaş 59 olup 33 yaş ile 75 yaş arasında değişiyordu. Ortanca yaş 59 olarak saptandı.
3. ECOG performans durumları: ECOG 0: 28 (% 33,3) ECOG 1: 23 (% 27.4), ECOG 2: 8 (% 9.5) şeklinde saptandı.
4. 80 Olguda (%95.2) sigara tüketim öyküsü mevcuttu. Sigara tüketim ortalaması 45.5 ± 2.8 paket/yıl olarak bulundu. 31 olgunun (%36,9) haftada bir kez veya daha sık alkol tükettiği saptanırken 47 olguda (%56) alkol kullanım öyküsü tanımlanmadı.
5. TNM evrelemesine göre değerlendirildiğinde 42 olgu (%50) evre III, 39 olgu (%46.4) evre IVa, 1 olgu (%1,2) Evre IVb olarak saptandı.
6. 82 Olgu (%97.6) 2 kür tedavi alırken 2 olgu %2.4 1 kür tedavi aldı.
7. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan yanıt değerlendirilmesinde 33 olguda (%39.3) kısmi yanıt, 20 olguda (%23.8) tam yanıt, 9 olguda (% 10.7) stabil hastalık, 21 olguda (%25) progresif hastalık saptandı.
8. Kemoterapi sonrası 56 hastada (%66.7) birinci yada ikinci derecede bulantı kusma geliştiği gözlemlendi
9. Onbeş olguda (%17.9) böbrek toksisitesi saptandı. 13 Olguda (%15.5) birinci yada ikinci derecede toksisite bulgusu mevcut iken 2 olguda (%2.4) ciddi (4.dereceden) böbrek toksisitesi gelişti.
10. Onaltı olguda (%19) 3. derece nötropeni, 13 olguda(%15.5) 4.derecede nötropeni saptandı.
11. Onbeş olguda (%17.9) 3 yada 4. derecede trombositopeni geliştiği saptandı.

12. Yirmialtı olguda (%31) anemi gözlemlendi. Anemi saptanan 26 olgudan 15'ine (%17.9) kan transfüzyonu yapıldığı tespit edildi.
13. Otuzbir olgu (%36.9) son temas tarihinde hastalısız olarak saptandı.13 Olgunun (%15.5) lokal nüksü olduğu, 2 olgunun (%2.4) metastaz geliştirdiği lokal hastalığının kontrolde olduğu, 16 olguda (%19) lokal nüksle birlikte metastaz bulgusunun mevcut olduğu tespit edildi.
14. Hastaların metastaz varlığı araştırıldığında 66 hastanın verisine ulaşmak mümkün oldu. 48 olguda (%57.1) metastaz saptanmaz iken 18 olguda (%21.5) metastaz mevcuttu.
15. 13 Olgunun (%15.5) akciğer metastazı, 3 olgunun (%3.6) karaciğer metastazı,1 olgunun (%1.2) beyin metastazı,1 olgunun (%1.2) karaciğer ve akciğer (birlikte) metastazına sahip oldukları tespit edildi
16. Hastalık evresi ile lokalizasyon, heparanaz varlığı, farklılaşma derecesi arasında ilişki saptanmadı.
17. Evre III hastalarda, evre IV hastalara oranla daha yüksek oranda tam yada kısmi yanıt gözlemlendi.
18. Tümör lokalizasyonu ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki saptanmadı.
19. Kemoterapiden sonra nötropenisi gelişen olgularda daha yüksek oranda tam yanıt ve kısmi yanıt gözlenirken, nötropeni gelişmeyen hastalarda daha yüksek bir oranda stabil yada progresif hastalık saptandı.
20. Kemoterapi sonrası trombositopenisi gelişen olgularda daha yüksek oranda tam yanıt ve kısmi yanıt gözlenirken, trombositopeni geliştirmeyen olgularda daha yüksek bir oranda stabil yada progresif hastalık saptandı.
21. Tedavi sonrası anemisi gelişen grup gelişmeyen gruba oranla daha yüksek tam yada kısmi kemoterapi cevap oranına sahip bulundu.
22. Kemoterapi cevabı ile tümör farklılaşma derecesi arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmadı.
23. Heparanaz ekspresyonu gösteren grupta tam yanıt ve kısmi yanıt oranları daha yüksek olarak saptanırken, heparanaz ekspresyonu gözlenmeyen olgularda stabil yada progresif hastalık oranı belirgin olarak yüksek saptandı.

24. Heparanaz pozitifliği ile genel sağkalım ilişkisi araştırıldığında, genel sağkalım açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106-130.
2. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistics, 1989. *CA Cancer J Clin* 1989; 39: 3-20.
3. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L. Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 1970; 25: 92-104.
4. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116: 1-13.
5. Burch JD, Howe GR, Miller AB, Semenciw R. Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx: a case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1981; 67: 1219-1224.
6. de Oliveira DE, Bacchi MM, Macarenco RS et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, p53 expression, and cellular proliferation in laryngeal carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2006; 126: 284-293.
7. Bologna-Molina RE, Castaneda-Castaneira RE, Molina-Frechero N, Perez-Rodriguez E. [Human papilloma virus and its association with oral cancer]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2006; 44: 147-153.
8. do Sacramento PR, Babeto E, Colombo J et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol* 2006; 78: 614-618.
9. Harry quon DH, Michael Feldman. Cancer of the head and neck. In *Abeloff Md : Clinical oncology*, 3 3. Philadelphia: Elsevier 2005; 1497.
10. Blackwell KE, Fu YS, Calcaterra TC. Laryngeal dysplasia. A clinicopathologic study. *Cancer* 1995; 75: 457-463.
11. Alavi S, Namazie A, Calcaterra TC, Blackwell KE. Glandular carcinoma of the larynx: the UCLA experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 485-489.
12. Calcaterra TC, JG, Blackwell KE. Larynx and hypopharynx. Philadelphia,; W.B. Saunders co 2001.

13. Roy Sessions LH, Arlene A. Foastiere. principles & practice of Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
14. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7: 23-34.
15. Ruffing S, Struffert T, Grgic A, Reith W. [Imaging diagnostics of the pharynx and larynx]. *Radiologe* 2005; 45: 828-836.
16. Calcaterra TC, House J. Local anesthesia for suspension microlaryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1976; 85: 71-73.
17. Salge AK, Peres LC, Reis MA et al. Histopathologic changes in human true vocal folds: a postmortem study. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10: 274-278.
18. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3693-3704.
19. Frederick L. Greene DLP, Irvin D. Fleming, , April Fritz CMB, Daniel G. Haller, Monica Morrow. Head and Neck Sites. In: *AJCC cancer staging handbook, sixth edition* sixth edition. Springer 2002; 47-59.
20. Kessler DJ, Trapp TK, Calcaterra TC. The treatment of T3 glottic carcinoma with vertical partial laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1196-1199.
21. Yuceturk AV, Celik O, Eskiizmir G. The management of glottic and supraglottic cancers of the larynx in relation to neck metastasis. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2003; 11: 129-133.
22. Wang MB, Lavey RS, Calcaterra TC. Efficacy and morbidity of partial laryngectomy and postoperative radiation therapy. *Laryngoscope* 1990; 100: 1146-1151.
23. Wang CC. Factors influencing the success of radiation therapy for T2 and T3 glottic carcinomas. Importance of cord mobility and sex. *Am J Clin Oncol* 1986; 9: 517-520.
24. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005; 115: 1402-1410.
25. Yuceturk AV, Gunhan K. Supracricoid laryngectomy: oncological and functional outcome. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2004; 13: 57-61.

26. Barry B, Vereeke A, Ameline E et al. [Supraglottic laryngectomy with arytenoidectomy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2001; 118: 165-170.
27. Burstein FD, Calcaterra TC. Supraglottic laryngectomy: series report and analysis of results. *Laryngoscope* 1985; 95: 833-836.
28. Bahar G, Nageris BI, Spitzer T et al. [Subglottic carcinoma]. *Harefuah* 2002; 141: 914-918, 929.
29. Garas J, McGuirt WF, Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 1-4.
30. Liu YH, Xu SC, Tu LL et al. A rich lymphatic network exists in the inferior surface of the vocal cord. *Surg Radiol Anat* 2006; 28: 125-128.
31. Cattano D. The management of laryngeal and subglottic stenosis. *Br J Anaesth* 2006; 96: 803; author reply 803-804.
32. Szyfter W, Kruk-Zagajewska A, Borucki L et al. [Stomal recurrence after total laryngectomy]. *Otolaryngol Pol* 2006; 60: 149-155.
33. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al. Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9: 311-319.
34. Adelstein DJ, Tan EH, Lavertu P. Treatment of head and neck cancer: the role of chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996; 24: 97-116.
35. Wu YH, Tang PZ. [Current opinions in therapeutics of advanced laryngeal carcinoma]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2006; 28: 431-434.
36. Adelstein DJ, Saxton JP, Van Kirk MA et al. Continuous course radiation therapy and concurrent combination chemotherapy for squamous cell head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 1994; 17: 369-373.
37. Itoh Y, Fuwa N. Retrospective analysis: concurrent chemoradiotherapy using protracted continuous infusion of low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for T2N0 glottic cancer. *Radiat Med* 2006; 24: 277-281.
38. Kubota A, Furukawa M, Komatsu M. [Concurrent chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma with indication of total laryngectomy]. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 2004; 107: 1004-1010.

39. Laccourreya H, Laccourreya O, Weinstein G et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope* 1990; 100: 735-741.
40. Yao M, Epstein JB, Modi BJ et al. Current surgical treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2006.
41. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184-194.
42. Faivre S, Marti A, Rixe O et al. Preoperative sequential chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2005; 27: 311-319.
43. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-91.
44. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000; 355: 949-955.
45. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol* 1996; 14: 838-847.
46. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2659-2665.
47. Adelstein DJ. The community approach to salvage therapy for advanced head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 52-57.
48. Calais G. [Docetaxel and squamous cell carcinoma of the head and neck]. *Bull Cancer* 2004; 91: 167-171.
49. Airolidi M, Cattel L, Cortesina G et al. Docetaxel, carboplatin and concomitant radiotherapy for unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: pharmacokinetic and clinical data of a phase I-II study. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 155-163.
50. Schwartz DL, Montgomery RB, Yueh B et al. Phase I and initial phase II results from a trial investigating weekly docetaxel and carboplatin given

neoadjuvantly and then concurrently with concomitant boost radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2005; 103: 2534-2543.

51. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1987; 60: 301-311.

52. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Cernea CR. Therapeutic options in advanced laryngeal cancer: an overview. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005; 67: 311-318.

53. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 705-713.

54. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-1690.

55. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890-899.

56. Catimel G. Head and neck cancer: guidelines for chemotherapy. *Drugs* 1996; 51: 73-88.

57. Chang TM. Induction chemotherapy for advanced head and neck cancers: a literature review. *Head Neck Surg* 1988; 10: 150-159.

58. Choksi AJ, Dimery IW, Hong WK. Adjuvant chemotherapy of head and neck cancer: the past, the present, and the future. *Semin Oncol* 1988; 15: 45-59.

59. Kish JA, Weaver A, Jacobs J et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 1984; 53: 1819-1824.

60. Al-Kourainy K, Kish J, Ensley J et al. Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 1987; 59: 233-238.

61. Weaver A, Fleming S, Ensley J et al. Superior clinical response and survival rates with initial bolus of cisplatin and 120 hour infusion of 5-fluorouracil before definitive therapy for locally advanced head and neck cancer. *Am J Surg* 1984; 148: 525-529.
62. Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 811-814.
63. Hong WK, O'Donoghue GM, Sheetz S et al. Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advanced laryngeal cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985; 201: 191-197.
64. E. Remenar CVH, J. Germa Lluch, S. Stewart, T. Gorlia, M. Degardin, J. Bernier, C. Spirlet, J. B. Vermorken. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Final analysis of EORTC 24971. *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24: 5516.
65. R. I. Haddad RT, L. Wirth, C. Norris, L. Goguen, C. Sullivan, L. O'Donnell, Y. Li, M. R. Posner. Rate of complete pathological responses (pCR) to docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) induction chemotherapy in patients with newly diagnosed, locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). In: *Journal of Clinical Oncology*, 2005; 5511.
66. G. Calais YP, M. Alfonsi, C. Sire, C. Tuchais, J. Tortochaux, J. Bourhis, S. Guerrif, P. Garaud. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. In: *ASCO*, 2006; 5506.
67. Posner MR, Colevas AD, Tishler RB. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 2000; 27: 13-24.
68. Licitra L, Vermorken JB. Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer? *Ann Oncol* 2004; 15: 7-11.

69. Pinto HA, Jacobs C. Chemotherapy for recurrent and metastatic head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 667-686.
70. Clark JR, Frei E, 3rd. Chemotherapy for head and neck cancer: progress and controversy in the management of patients with M0 disease. *Semin Oncol* 1989; 16: 44-57.
71. Dimery IW, Hong WK. Overview of combined modality therapies for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 95-111.
72. Athanasiadis I, Taylor St, Vokes EE et al. Phase II study of induction and adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. A long-term analysis for the Illinois Cancer Center. *Cancer* 1997; 79: 588-594.
73. Tannock IF, Browman G. Lack of evidence for a role of chemotherapy in the routine management of locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1121-1126.
74. al-Sarraf M, Kish JA, Ensley JF. The Wayne State University experience with adjuvant chemotherapy of head and neck cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 5: 687-700.
75. Rooney M, Kish J, Jacobs J et al. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 1985; 55: 1123-1128.
76. Clark JR, Fallon BG, Dreyfuss AI et al. Chemotherapeutic strategies in the multidisciplinary treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 35-44.
77. Ensley JF, Maciorowski Z. Clinical applications of DNA content parameters in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Semin Oncol* 1994; 21: 330-339.
78. Licitra L, Bernier J, Grandi C et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 47: 65-80.
79. Clayman GL, Weber RS, Guillaumondegui O et al. Laryngeal preservation for advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 219-223.
80. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34: 224-228.

81. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 69-81.
82. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-1087.
83. Pradier R, Gonzalez A, Matos E et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer* 1993; 71: 2472-2476.
84. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990; 15: 111-119.
85. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992; 164: 682-687.
86. Georgiou A, Gomatos IP, Ferekidis E et al. Prognostic significance of p53, bax and bcl-2 gene expression in patients with laryngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 574-580.
87. Yuen AP, Lam KY, Choy JT et al. The clinicopathological significance of bcl-2 expression in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001; 26: 129-133.
88. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1172-1180.
89. Lutterbach J, Guttenberger R. Anemia is associated with decreased local control of surgically treated squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1345-1350.
90. Zatterstrom UK, Brun E, Willen R et al. Tumor angiogenesis and prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1995; 17: 312-318.
91. Albo D, Granick MS, Jhala N et al. The relationship of angiogenesis to biological activity in human squamous cell carcinomas of the head and neck. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 588-594.
92. Dray TG, Hardin NJ, Sofferman RA. Angiogenesis as a prognostic marker in early head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995; 104: 724-729.

93. Teknos TN, Cox C, Barrios MA et al. Tumor angiogenesis as a predictive marker for organ preservation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112: 844-851.
94. Hook M, Wasteson A, Oldberg A. A heparan sulfate-degrading endoglycosidase from rat liver tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 67: 1422-1428.
95. Vlodaysky I, Fuks Z, Bar-Ner M et al. Lymphoma cell-mediated degradation of sulfated proteoglycans in the subendothelial extracellular matrix: relationship to tumor cell metastasis. *Cancer Res* 1983; 43: 2704-2711.
96. Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante D et al. Heparan sulfate degradation: relation to tumor invasive and metastatic properties of mouse B16 melanoma sublines. *Science* 1983; 220: 611-613.
97. Nakajima M, Irimura T, Di Ferrante N, Nicolson GL. Metastatic melanoma cell heparanase. Characterization of heparan sulfate degradation fragments produced by B16 melanoma endoglucuronidase. *J Biol Chem* 1984; 259: 2283-2290.
98. Beckhove P, Helmke BM, Ziouta Y et al. Heparanase expression at the invasion front of human head and neck cancers and correlation with poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2899-2906.
99. Ohkawa T, Naomoto Y, Takaoka M et al. Localization of heparanase in esophageal cancer cells: respective roles in prognosis and differentiation. *Lab Invest* 2004; 84: 1289-1304.
100. Ben-Izhak O, Kaplan-Cohen V, Ilan N et al. Heparanase expression in malignant salivary gland tumors inversely correlates with long-term survival. *Neoplasia* 2006; 8: 879-884.
101. Oken MM, Creech RH, Tormey DC et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.
102. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G et al. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 504-515.
103. Ortug G, Ortug C, Gunduz T. Clinical implication of vascular and dimensional aspects of the cricothyroid space in the Turkish population. *Saudi Med J* 2005; 26: 718-722.

104. Altieri A, Garavello W, Bosetti C et al. Alcohol consumption and risk of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2005; 41: 956-965.
105. Menvielle G, Luce D, Goldberg P et al. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 165-172.
106. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2002; 28: 278-284.
107. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2001; 27: 233-239.
108. Kish JA, Ensley JF, Jacobs J et al. A randomized trial of cisplatin (CACP) + 5-fluorouracil (5-FU) infusion and CACP + 5-FU bolus for recurrent and advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1985; 56: 2740-2744.
109. Majem M, Mesia R, Manos M et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116: 1651-1656.
110. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM et al. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck* 1994; 16: 39-44.
111. Rowland KM, Jr., Taylor SGt, Spiers AS et al. Cisplatin and 5-FU infusion chemotherapy in advanced, recurrent cancer of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group Pilot Study. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 461-464.
112. Mercier RJ, Neal GD, Mattox DE et al. Cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy in advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1987; 60: 2609-2612.
113. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132: 762-766.
114. Gonzalez-Botas JH, Vazquez Barro JC. [Epidermoid carcinoma larynx in stage IV]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2006; 57: 419-424.
115. Yucel OT, Yilmaz T, Unal OF, Turan E. Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 1999; 18: 285-288.

116. Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. *Head Neck* 1997; 19: 500-505.
117. Bradford CR, Wolf GT, Carey TE et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 121: 534-538.
118. Maddox WA, Urist MM. Histopathological prognostic factors of certain primary oral cavity cancers. *Oncology (Williston Park)* 1990; 4: 39-42; discussion 42, 45-36.
119. Vachin F, Hans S, Atlan D et al. [Long term results of exclusive chemotherapy for glottic squamous cell carcinoma complete clinical responders after induction chemotherapy]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2004; 121: 140-147.
120. Nagahashi T, Fukuda S, Homma A et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy as initial treatment for stage II supraglottic squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2001; 28 Suppl: S95-98.
121. Sorbe B, Helsing M. The prognostic importance of myelosuppression in the response to chemotherapy and survival in advanced ovarian carcinoma. *Cancer* 1987; 59: 690-694.
122. Di Maio M, Gridelli C, Gallo C et al. Chemotherapy-induced neutropenia and treatment efficacy in advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of three randomised trials. *Lancet Oncol* 2005; 6: 669-677.
123. Kvinnsland S. The leucocyte nadir, a predictor of chemotherapy efficacy? *Br J Cancer* 1999; 80: 1681.
124. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974; 291: 998-1000.
125. Carpenter JT, Jr., Maddox WA, Laws HL et al. Favorable factors in the adjuvant therapy of breast cancer. *Cancer* 1982; 50: 18-23.
126. Bar-Sela G, Kaplan-Cohen V, Ilan N et al. Heparanase expression in nasopharyngeal carcinoma inversely correlates with patient survival. *Histopathology* 2006; 49: 188-193.
127. Liu ZZ, Zhang HW, Wei B, Cui SD. [Correlation of expression of heparanase to angiogenesis and prognosis of breast cancer.]. *Ai Zheng* 2004; 23: 1342-1345.

128. Gadducci A, Viacava P, Cosio S et al. Intratumoral microvessel density, response to chemotherapy and clinical outcome of patients with advanced ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 2003; 23: 549-556.
129. Ito Y, Kamijo T, Yokose T et al. Microvessel density predicts the radiosensitivity of metastatic head and neck squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *Int J Oncol* 2001; 19: 1127-1132.
130. Zhang SC, Miyamoto S, Kamijo T et al. Intratumor microvessel density in biopsy specimens predicts local response of hypopharyngeal cancer to radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 613-619.
131. Giatromanolaki A, Koukourakis MI, Georgoulas V et al. Angiogenesis vs. response after combined chemoradiotherapy of squamous cell head and neck cancer. *Int J Cancer* 1999; 80: 810-817.
132. Giatromanolaki A, Sivridis E, Koukourakis MI et al. Intratumoral angiogenesis: a new prognostic indicator for stage I endometrial adenocarcinomas? *Oncol Res* 1999; 11: 205-212.