



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**DEFİNİTİF RADYOTERAPİ UYGULANAN LARİNGS
KANSERLİ HASTALARDA MİYOPENİ, MİYOSTEATOZ
VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KIZILKAYA

Antalya, 2025



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

DEFİNİTİF RADYOTERAPİ UYGULANAN LARİNGS
KANSERLİ HASTALARDA MİYOPENİ, MİYOSTEATOZ
VE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN PROGNOZ
ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet KIZILKAYA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Timur KOCA

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecim boyunca her konuda bana yol gösteren, fikirleri ve düşünceleri ile yolumu daima kolaylaştıran, asistanlık sürecim boyunca deneyimi ve sevgisi ile bu mesleği daha da sevmemi sağlayan tez danışmanım sevgili hocam Prof. Dr. Timur Koca'ya;

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki hayatım için bilgi ve birikimleri ile yolumu aydınlatan, mesleki anlamda farklı bakış açıları kazanmamda çok emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Aylin Fidan Korcum'a;

Bu zorlu yolculukta uzmanlık eğitimim için desteklerini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Mine Genç Özay'a, Prof. Dr. İsmail Hakkı Sarpün'e, Prof. Dr. Nina Tunçel'e;

Asistanlık sürecim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, bana her zaman keyif ve mutluluk veren çalışma ortamını sağladıkları için Rahmi Atıl Aksoy, Ece Atak, Sümeyye Çıtak, Umur Kağan Kahya, Durmuş Ali Çetmi ve Meltem Beydilli, Nurcihan Göçen, Erman Koç başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca hep yanımda olan, bugünlere gelmemde çok emekleri olan, en büyük destekçilerim canım annem, babam ve ablama;

Her türlü zorluğu beraber göğüslediğimiz, her durumda koşulsuz arkamda duran, bana daima sevgisini ve desteğini veren hayat arkadaşım, canım eşim Feyza Çoban Kızılkaya'ya;

Son olarak tez sürecimde hayatımıza giren, bizi birbirimize daha da sıkı bağlayan, her haliyle bizi mutlu eden, hayatımızı anlamlandıran canım oğlum Melih'e

Tüm kalbimle teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ.....	ii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
ÇİZELGELER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Larinks Kanseri	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji.....	4
2.1.3. Patoloji	5
2.1.4. Klinik	6
2.1.5. Tanı	7
2.1.6. Evreleme	9
2.1.7. Tedavi	13
2.2. Miyopeni, Miyosteatoz ve İnflamatuar Belirteçler	23
2.2.1. Miyopeni ve Miyosteatoz.....	23
2.2.2. İnflamatuar Belirteçler	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Hasta Seçimi, Değerlendirilmesi ve Çalışma Tasarımı	26
3.2. BT Simülasyon, Tedavi ve Takip.....	28
3.3. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	31
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	31
4.2. Tümöre Ait Özellikler	32
4.3. Hastaların İndeks Değerlerinin ROC Analizi	33
4.4. Sağkalım Analizleri	34
4.5. Cox Regresyon Analiz Sonuçları	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ.....	54
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKÇA.....	57

KISALTMALAR DİZİNİ

BBK	Baş-Boyun Kanserleri
SHK	Skuamoz Hücreli Karsinom
OS	Genel Sağkalım
GİNİ	Global-İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon-İndeksi
HPV	Human Papilloma Virüs
EBV	Ebstein Barr Virüsü
BT	Bilgisayarlı tomografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
ENİ	Eksta nodal İnvazyon
RT	Radyoterapi
LK	Lokal Kontrol
ASCO	American Society of Clinical Onkology
APL	Açık Parsiyel Larenjektomiler
TLM	Transoral Laringeal Mikrocerrahi
DFS	Hastalıksız Sağkalım
SHİ	Ses Handikap İndeksi
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
TL	Total Larenjektomi
İK	İndüksiyon Kemoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
PORT	Postoperatif Radyoterapi
YART	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
SVO	Serebrovasküler Olay

CTV	Klinik Hedef Volüm
GTV	Gros Hedef Volüm
PTV	Planlanan Hedef Volüm
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HU	Hounsfield Unit
CRP	C-Reaktif Protein
MKI	Masseter Kas İndeksi
HUAC	Hounsfield Birim Ortalama Hesaplaması
LRFS	Lokal Nüksüz Sağkalım
ROC	Receiver Operating Characteristic
MKA	Masseter Kas Alanı
MKH	Masseter Kas Hacmi
MKÇ	Masseter Kas Çapı
NLO	Nötrofil-Lenfosit-Oranı
PLO	Platelet-Lenfosit-Oranı
MLO	Monosit-Lenfosit-Oranı
PNİ	Prognostik Nutrisyonel İndeksi
Sİİ	Sistemik İmmün İnflamasyon İndeks
HALP Skoru	Hemoglobin-Albumin-Lenfosit-Platelet
CAO	CRP-Albumin Oranı
PİD	Pan-İmmün-İnflamasyon Değeri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1.1. MKİ düşük (sol) ve MKİ yüksek (sağ) örnek hastalar	28
Şekil 4.3.1. GİNİ ve Masseter Kas İndeksi için yapılan ROC analizi.....	34
Şekil 4.4.1. Masseter Kas İndeksine göre OS grafiği.....	36
Şekil 4.4.2. GİNİ'ye göre OS grafiği	36
Şekil 4.4.3. Masseter Kas İndeksi gruplarına ait LRFS grafiği	37
Şekil 4.4.4. GİNİ gruplarına ait LRFS grafiği	38
Şekil 4.4.5. Masseter Kas İndeksi gruplarına göre PFS eğrisi	39
Şekil 4.4.6. GİNİ gruplarına ait progresyonsuz sağ kalım eğrisi	39



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.1. Diğer SHK tipleri	5
Çizelge 2.1.2. Supraglottik larinks kanseri	10
Çizelge 2.1.3. Glottik larinks kanseri	10
Çizelge 2.1.4. Subglottik larinks kanseri	11
Çizelge 2.1.5. Klinik Olarak Lenf Nodu Evrelemesi	11
Çizelge 2.1.6. Patolojik Olarak Lenf Nodu Evrelemesi	12
Çizelge 2.1.7. Uzak Metastaz Evrelemesi	12
Çizelge 2.1.8. Larinks Kanseri Prognostik Evre Grupları	12
Çizelge 2.1.9. Larinks kanseri hastalarında düşük riskli (elektif) lenf nodu bölgeleri (T1 glottik hariç)	21
Çizelge 4.1.1. Hastalara ve tedaviye ait genel özellikler	31
Çizelge 4.2.1. Larinks kanserine ait tümör özellikleri.....	32
Çizelge 4.3.1. İndekslerin ROC Analizi Sonuçları.....	33
Çizelge 4.4.1. İndekslerin OS Sonuçları.....	35
Çizelge 4.4.2. İndekslerin LRFS Sonuçları.....	36
Çizelge 4.4.3. İndekslerin PFS Sonuçları	38
Çizelge 4.5.1. OS Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil).....	40
Çizelge 4.5.2. OS Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil değil)	42
Çizelge 4.5.3. Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil).....	44
Çizelge 4.5.4. Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil değil)	45

1. GİRİŞ

Larinks, nefes alma, yutma ve konuşma gibi çeşitli hayati fonksiyonlarda rol oynayan, hem solunum sistemi hem de sindirim sistemi için büyük öneme sahip bir organdır (1). Ses oluşturmadaki fonksiyonu nedeniyle “ses kutusu” olarak da adlandırılır. Larinks kanseri baş-boyun kanserlerinin yaklaşık %30’unu oluşturmakta ve akciğer kanserinden sonra üst aero-digestif traktın en sık ikinci malignitesi olarak görülmektedir (2). Hastaların büyük çoğunluğunda sigara içme öyküsü mevcuttur. Larinks kanserinin klinik davranışı kaynaklandığı bölgeye göre farklılık gösterir. Bu farklılık hastalığın yayılım paternini, evresini etkileyip, uygulanacak tedavi modalitelerini şekillendirmektedir (1).

Larinks kanseri, dünya genelinde yıllık kanser vakalarının yaklaşık %0,9’unu oluşturmaktadır. Yılda yaklaşık 189.000 kişinin larinks kanseri tanısı aldığı ve yaklaşık 103.000 kişinin larinks kanseri nedeniyle hayatını kaybettiği öngörülmektedir (3). Ülkemizde baş-boyun kanserleri (BBK) arasında en sık görülen larinks kanseri olup, tüm kanserler arasında yaklaşık olarak görülme oranı %3’tür (4).

Larinks kanserinin en sık görülen histolojik tipi skuamoz hücreli karsinom (SHK) olup %95’den daha fazla görülmektedir (5). Larinks kanseri için en büyük risk faktörü sigara olup, larinks kanseri gelişme riskini 7 kat arttırmaktadır. Sigaranın ardından ikinci büyük risk faktörü alkol kullanımıdır (6). Larinks kanserinin tedavisi hastalığın evresine göre değişmekle beraber genel olarak radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin ve teknolojinin daha da gelişmesi ile hastalar daha erken tanı almakta ve tedavilerine daha erken başlama şansı bulmaktadırlar.

Sarkopeni; iskelet kas kütlesi, kas gücü ve performansındaki azalma olarak tanımlanmasına rağmen onkolojide sarkopeni ile ilgili birçok çalışma yalnızca kas miktarı veya kas kalitesinin radyolojik görüntülemelerle değerlendirmelerine dayanır (7). Bu gibi durumları tanımlamak için sarkopeninin yerine miyopeni ve miyosteatoz terimlerinin kullanılması daha uygun bir kullanım olacaktır. Topkan ve Selek tarafından yayınlanan bir mektupta da radyolojik ölçümlerle belirlenen kas

kütlesi kaybının gerçek anlamda sarkopeni ile eş değeri olmadığı vurgulanmış ve EWGSOP kriterlerine göre sarkopeni tanısında kas gücü kaybı ve performans kaybının da değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (7, 8). Miyopeni iskelet kas kütlelerinin azalması olarak tanımlanırken, miyosteatoz ise iskelet kasının artmış yağ infiltrasyonu nedeniyle kas kalitesinin azalması olarak tanımlanır. Hem miyopeni hem de miyosteatoz kanserlerde, yaşlılıkta, kronik hastalıklar gibi durumlarda sıkça görülebilmektedir.

Miyopeni, miyosteatoz ve inflamatuvar belirteçlerin çeşitli kanser türlerinin prognozunu öngörme ve genel sağkalım (OS) üzerine etkisinin onkoloji pratiğinde önemi giderek artmaktadır. Literatüre baktığımızda larinks kanseri için definitif radyoterapi uygulanan hastalarda miyopeni, miyosteatoz ve Global-İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon-İndeksi (GİNİ) başta olmak üzere inflamatuvar belirteçleri birlikte değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca GİNİ'nin larinks kanserli hastaların prognozu üzerine etkisi ilk defa çalışılacaktır.

Bu çalışmanın amacı, definitif radyoterapi uygulanan larinks kanseri hastalarında miyopeni, miyosteatoz ve GİNİ'nin prognoz üzerine etkisinin incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larinks Kanseri

2.1.1. Epidemiyoloji

Larinks kanseri, ülkemizde BBK arasında en sık görülen kanser türüdür (4). Global kanser istatistiklerinin 2022 verilerine göre yılda yaklaşık 189.000 yeni larinks kanseri tanısı konurken, yaklaşık 103.000 kişi de larinks kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Yine bu verilere göre erkek ve kadınların yaklaşık %0.45'i hayatlarının bir noktasında larinks kanserine yakalanacağı tahmin edilmektedir (3).

Larinks kanseri, erkeklerde kadınlara göre yaklaşık 7 kat daha fazla görülmektedir. Her iki cinsiyette ortalama tanı yaşı 65 olup, insidansı 60 yaşından sonra pik yapar. Mortalite oranları ise her iki cinsiyette de yaş ile orantılı olarak artmakta ve 60-75 yaş arası en yüksek seviyesine ulaşmaktadır (9). Larinks kanseri insidansında son yıllarda sigara içme alışkanlığındaki değişikliğe bağlı olarak azalma görülmektedir (10).

BBK insidansı kadınlarda alkol ve sigara kullanımına bağlı olarak artış göstermektedir. Ancak erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda larinks kanserinin mortalitesi daha düşük kalmaktadır. Larinks kanseri sigara içmeyenler arasında, kadınlarda daha sık görülür ve glottik bölgeye daha fazla yerleşir (11).

Larinks kanseri; supraglottik, glottik ve subglottik kanser olmak üzere 3'e ayrılmakta olup, en sık glottik larinks kanseri görülmektedir. Larinks kanserinin %95'den daha fazlası iyi differansiye SHK olarak tanı alır. Larinks kanserinin diğer tipleri ise kondrosarkomlar, leiomyosarkomlar ve melanomlardır ve daha az sıklıkta görülmektedir (12). Hastaların yaklaşık yarısı ileri evrede tanı almaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları ise yaklaşık %60'tır (13).

2.1.2. Etiyoloji

Larenks kanseri için daha önceden tanımlanan birçok risk faktörü mevcuttur. Bu faktörler çeşitli mutasyonlara ve hücresel döngünün ilerlemesine yol açarak karsinogenez gelişiminde önemli bir yer tutar (14).

Larinks kanseri için en önemli risk faktörleri sigara içmek ve alkol tüketimidir. Larinks kanseri riskini yaklaşık 7 kat arttırmaktadır. Sigara kullanımı ile larinks kanseri gelişme riski arasında bir doz-cevap eğrisinin olduğu gösterilmiştir. Risk, sigarayı bıraktıktan sonra yaklaşık 15 sene yüksek kalır ve daha sonra azalmaya başlar. Ayrıca risk, sigaraya maruz kalma süresinin yanında toplam sigara tüketim miktarı ile de ilişkilendirilmiştir (15). Hem sigara içen hem de yoğun alkol tüketimi olan bireylerde, sigara içmeyen ya da alkol tüketmeyen bireylere göre larinks kanseri gelişme riski yaklaşık 177 kat daha fazladır. Bu yüzden sigara ve alkol tüketiminin birlikteliği larinks kanseri gelişme riski üzerinde çarpansal bir etki yapmaktadır (16). Diğer önemli risk faktörü alkol tüketimidir. Dünya Kanser Araştırma Vakfı'nın çalışmasına göre alkol tüketiminin larinks kanseri riskini arttırdığına dair güçlü kanıtlar olduğu bulunmuştur (17). Alkol tüketimi, sigara gibi doza bağlı olarak larinks kanseri riskini arttırmaktadır (18).

Larinks kanserinde Human Papilloma Virüs (HPV)'ün rolü henüz net açıklanamasa da HPV'nin potansiyel bir risk faktörü olduğu giderek kabul görmektedir. Yapılan çalışmalarda larinks kanseri örneklerinde HPV DNA'nın tespit edildiği gösterilmiştir. En çok tespit edilen HPV tipi, HPV-16'dır. HPV kaynaklı kanserler genellikle sigara ve alkol kullanımı olmayan genç kişilerde görülmektedir (19). Ancak HPV'nin larinks kanserinde birincil bir sebep mi yoksa ikincil bir etken mi olduğu henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu yüzden HPV ve larinks kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Epstein Barr Virüsü (EBV)'nün de yapılan bir meta analizde larinks kanseri gelişiminde veya ilerlemesinde bir risk veya yardımcı bir faktör olabileceği belirtilmiştir (20). Ancak EBV'nin larinks kanserindeki rolü halen tartışmalı olup, kesin ilişkiyi koymak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Larinks kanseri ile ilişkilendirilen diğer risk faktörleri ise; Gastroözofageal reflü hastalığı, laringofaringeal reflü hastalığı, helicobakter pilori enfeksiyonu, çevresel maruziyetler (asbest, çimento ,talaş, perkloretilen gibi), daha önce boyuna radyoterapi öyküsü, betel çiğnemek, kötü ağız hijyeni ve metabolik sendromdur.

2.1.3. Patoloji

Konvansiyel SHK larinks kanserlerinin yaklaşık %85-90'nını oluşturmaktadır. Larinks yüzeyi, glottik bölgede çok katlı keratinizasyon göstermeyen yassı epitel, supraglottik ve subglottik bölgede solunum epiteli (psödostrafiy silyalı kolumnar epitel) ile kaplıdır. Larinks epiteli ses üretimini destekleme, zararlı partikülleri yakalayıp dışarı atma ve mekanik travmalara karşı direnç gibi temel fonksiyonları mevcuttur. Ancak epitel sigara, alkol ve enfeksiyon gibi etkenlere kronik olarak maruz kalırsa solunum epiteli önce skuamöz hücreli epitele ve metaplaziye dönüşür. Maruziyet devam ettikçe displazi gelişir ve zamanla tümör hücreleri bazal membranı invaze edip invaziv SHK oluşturur (21). SHK'lar mikroskopik olarak histolojik diferansiyasyon derecesini içeren modifiye Broder kriterleriyle sınıflanmaktadır. İyi diferansiye SHK'lar, skuamöz epitele benzerlik gösterip, keratin üretirken, mitoz nadir olarak görülmektedir. Orta diferansiye SHK'larda mitoz miktarında artma, keratin üretiminde azalma ve hücresel pleomorfizmde belirginleşme mevcuttur. Az diferansiye SHK'larda atipik mitoz fazla görülürken, bazal hücrelerin sayısı iyice artmış, keratinizasyon yok denecek kadar azdır. Bu sınıflamanın sınırlı da olsa prognostik önemi mevcuttur. SHK'ların diğer tipleri çizelge 2.1.1.'de belirtilmiştir (22).

Çizelge 2.1.1. Diğer SHK tipleri

Kaynaklandığı Doku	Diğer Kansere Türleri
Epitel	Verrüköz Karsinom,
	Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom
	Adenoskuamöz Hücreli Karsinom
	Spindle Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom
	Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom
	Lenfoepitelyal Karsinom

Larinkste SHK dışında görülen diğer maligniteler ise şunlardır; nöroendokrin tümörler, adenokarsinomlar, sarkomlar, melanomlar, metastaz ve diğer yumuşak doku tümörleridir (22).

2.1.4. Klinik

Larinks kanserleri 3 gruba ayrılır. Bunlar; supraglottik, glottik ve subglottik kanserdir. Tüm larinks kanserlerinin yaklaşık %65-70'ini glottik kanserler oluşturur ve larinks kanserlerinin en sık görülen grubudur. Larinks kanserlerinin kaynaklandığı yere göre klinik seyri farklılık göstermektedir.

Glottik kanserler en sık vokal kordlara yerleştiklerinden dolayı genellikle erkenden ses değişikliklerine neden olurlar ve erken dönemde tanı konulurlar (23). Glottik kanserler yavaş büyüme eğilimindedirler. Ayrıca yetersiz lenfatik drenajı nedeniyle lokal veya uzak metastaz için düşük riskli kabul edilirler. Glottik kanserlerde lenfatik tutulum, tümörün daha çok supraglottik veya subglottik uzanımında meydana gelmektedir. Tanı anında ise vakaların yüzde 70'i vokal korda sınırlıdır. Hastalar en sık persiste eden ses kısıklığı ile doktora başvurur. İleri evrelerde ise dispne, disfaji, boğaz ağrısı, geçmeyen öksürük gibi şikayetler de görülebilmektedir.

Supraglottik larinks kanseri, glottik kanserlerden sonra en sık görülen gruptur. Yoğun submukozal lenfatik drenajı sebebiyle larinks kanserleri içinde en sık lenfatik metastaz yapan gruptur. Bu yüzden supraglottik kanserlerin yaklaşık %40'ı ileri evrede tanı almaktadır. Supraglottik bölgenin anatomik yapısı nedeniyle hastalar ileri evrelere kadar asemptomatik kalabilirler. Disfoni, odinofaji, nefes darlığı, hemoptizi gibi semptomlar ileri evrelerde görülebilir (24).

Subglottik larinks kanserleri nadir görülmekte olup, larinks kanserlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Subglottik larinks kanserlerinde klinik seyir erken evrelerde sessizdir. Nadir görülmesi ve tanı konması zor olduğundan dolayı, tanı anında genelde trakea, krikoid kıkırdak, boyundaki yumuşak dokulara yayılım saptanabilir. En sık semptomları; nefes almada zorluk, stridor ve ses kısıklığıdır (25).

Larinks kanseri hastalarında bölgesel lenf nodu yayılımlarına dikkat etmek gerekir. Larinks özellikle orta hatta yerleşmiş olması nedeniyle yoğun lenfatik drenaja sahiptir. Bu nedenle bilateral lenf nodu tutulum riski yüksektir. Larinksin en sık tutulan lenf nodu bölgeleri seviye II, III, ve IV'tür (26). Seviye I ve V tutulumu ise seviye II ve III olmadan nadir görülmektedir. Lenfatik tutulum riski, sadece primer tümörün yerleşim yeri ile değil, ileri T evresi ve primer tümör hacminin artması ile de artmaktadır. Subglottik larinks kanserli hastalarda paratrakeal lenf nodları (seviye VI) ilk tutulan lenf nodlarıdır ve bu lenf nodlarında tutulum olmadan seviye II, III, IV' te metastaz görülmesi nadirdir (27).

Larinks kanserlerinin uzak metastaz olarak en sık tespit edildiği organ akciğerlerdir. Ayrıca akciğerlerde senkron ikinci bir primer tümör olasılığının yüksek olmasından dolayı şüphe duyulan durumlarda doku tanısı yapılmalıdır. Akciğerlerden sonra en sık metastaz görülen organ kemiklerdir. Uzak metastaz için başlıca risk faktörleri; tümörün supraglottik yerleşmiş olması, ekstrakapsüler yayılım olması ve büyük boyutlara ulaşan lenf nodu metastazlarının olmasıdır (28).

2.1.5. Tanı

Larinks kanseri tanısı için iyi bir anamnez ilk ve en önemli basamaklardan birini oluşturmaktadır. Ses kısıklığı, nefes darlığı gibi semptomlarla başvuran bir hastadan, larinks kanseri için risk faktörü oluşturan durumlar anamnez alınırken sorgulanmalıdır. Ayrıca hastanın var ise ek hastalıkları ve komorbiditeleri de kayıt altına alınmalıdır. Kapsamlı bir anamnezden sonra hastaların detaylı bir şekilde fizik muayenesi yapılmalıdır. Anamnez sonucu larinks kanserinden şüphelenilen bir hastada detaylı bir baş-boyun muayenesi mutlaka şarttır. Ayrıca hasta muayenesi esnasında hastanın acil bir girişime ihtiyacı olup olmadığı netleştirilmelidir. Örneğin larinks obstrüksiyonu nedeniyle solunum sıkıntısı olan bir hastaya acil solunum yolu desteği sağlanmalıdır. Boyun muayenesi; lenfadenopatiji değerlendirmek için gereklidir. Muayene esnasında mevcut olan lenfadenopatilerin sayısı, seviyesi, büyüklüğü, kıvamı ve hareketi belirtilmelidir. Ayrıca boyun muayenesi tiroid kıkırdağında olan hassasiyeti tespit etmek ya da cilt altında kitle şeklinde kendini gösteren doğrudan tümör yayılımını tespit etmek açısından

önemlidir. Tiroid çentiği üzerindeki belirgin sert dolgunluk, preepiglottik boşluk tutulumu açısından şüpheli bir bulgudur.

Fizik muayene sonrası hasta klinik olarak değerlendirilmelidir. Klinik değerlendirme indirekt laringoskopi denilen ve genellikle fiberoptik endoskopi ile desteklenen bir ayna kullanılarak yapılır. Primer muayeneyi yapan doktor tümörün boyutunu, morfolojisini, komşu yapılara infiltrasyonunu ve ses tellerinin hareketliliğini değerlendirmeli ve bunları kayıt altına almalıdır. Supraglottik larenks kaynaklı invazyonu belirlemek için dil kökünün palpasyonu önemlidir. Endoskopik muayene sırasında özellikle İ-fonasyon ile gerçek vokal kordlar orta hatta yana getirilerek, kordların mobilitesinde bozulma veya fiksasyon olup olmadığına dikkat edilir. Ayrıca, preepiglottik boşluğa invazyonun dolaylı belirtileri olan vallekula dolgunluğu veya infrahyoid epiglottiste ülserasyon gibi bulgulara dikkat edilmelidir (29).

Tanı için önemli basamaklardan biri de görüntüleme yöntemleridir. Mümkünse biyopsi yapılmadan önce görüntüleme işlemleri tamamlanmalıdır. En sık kullanılan görüntüleme yöntemleri Bilgisayarlı tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)'tır. BT, kemik invazyonunu veya kırıldaktaki kemikleşmeyi MR' a göre daha iyi gösterir. MR ise tümörün kartilaj invazyonunu, yumuşak dokulara uzanımını ve boyun lenfatiklerinin değerlendirilmesinde BT' ye üstünlüğü mevcuttur. Larinks kanserini değerlendirirken yapılan bu görüntüleme yöntemlerinde tetkikler mümkünse kontrastlı bir şekilde çekilmelidir. Çünkü intravenöz kontrast kullanılarak yapılan çekimlerde primer tümör ve boyun bölgesindeki tutulu lenf nodları kontrast tutarak belirginleşir. Yağ baskılı MR sekansları, preepiglottik ve paraglottik alanları değerlendirmede son derece yardımcıdır. Bir diğer görüntüleme yöntemi olan Pozitron Emisyon Tomografi (PET), evreleme, lokal nükslerin tespiti, uzak metastazların tespiti, tedavi sonrası takip veya nükste kullanılmaktadır. Özellikle evre 3-4 hastalığı olanlarda PET ile değerlendirme mutlaka yapılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri, invazyon derinliği gibi endoskopik muayenenin yetersiz olduğu yerlerde çok değerli bilgiler vermektedir (30).

Larinks kanserinde tanı da altın standart biyopsidir ve kesin tanı biyopsi ile konulmaktadır. Genel anestezi altında direk laringoskop eşliğinde şüpheli alanlardan biyopsiler alınmakta ve tanı konmaktadır (29).

2.1.6. Evreleme

Larinks kanserinin evrelemesinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından geliştirilen TNM (T:Tümör, N:Lenf Nodu, M:Metastaz) evrelemesi kullanılmaktadır. Son olarak 2017 yılında 8. baskısı yayınlanan TNM evreleme sistemine göre larinks kanserleri evrelendirilmektedir. Evreleme sisteminin N evrelemesine 7. baskısından farklı olarak ekstra nodal invazyon (ENİ) kriteri getirilmiştir. Baş-boyun kanserli hastalarda ENİ bulunması prognozu olumsuz etkilemektedir (31). Evreleme ile hastaların prognozu ve tedaviden sonraki hayatta kalma oranları tahmin edilebilmelidir. Hastaların tedavileri evreye göre belirlendiğinden dolayı daha önce klinik ve radyolojik olarak değerlendirilen hastaların doğru bir şekilde evrelendirilmesi çok önemlidir. Larinks kanserinin evrelemesinde, larinksin farklı bölgelerindeki tümörler için farklı T evrelemesi kullanılmaktadır. Larinks kanserinin klinik ve patolojik evrelemesi arasında T evrelemesi açısından fark yokken, N evrelemesinde ise sadece ENİ açısından farklılık bulunmaktadır. Larinks kanserinin TNM evrelemesi çizelge 2.1.2.-2.1.8.'de gösterilmiştir:

Çizelge 2.1.2. Supraglottik larinks kanseri

T Evresi	Supraglottik
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
Tis	İn-situ karsinom
T1	Tümör supraglottik larinksin yalnızca bir alt bölgesinde sınırlı ve vokal kord hareketleri normal
T2	Tümör supraglottik larinksin birden fazla alt bölgesini veya glottisi invaze etmiş veya supraglottik larinksin dışına çıkmış (dil kökü mukozası, vallekula veya piriform sinüs medial duvarı gibi) ve vokal kord hareketleri normal
T3	Tümör larinkste sınırlı ancak vokal kordlar fiks ve/veya postkrikoid alana, preepiglottik alana, paraglottik boşluğa invaze; ve/veya vokal kord fiksasyonu ve/veya tiroid kartilaj iç korteksinde parsiyel invazyon
T4a	Tümör tiroid kartilajı dış kortekse kadar invaze etmiş ve/veya larinks dışına (trakea, boyun yumuşak dokuları, dilin derin ekstrensek kasları, tiroid, özofagus) invaze
T4b	Tümör prevertebral boşluğa, karotis artere veya mediastinal yapılara invaze

Çizelge 2.1.3. Glottik larinks kanseri

T Evresi	Glottik
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
Tis	İn-situ karsinom
T1	Tümör gerçek vokal kord ile sınırlı, vokal hareketleri normal (anterior veya posterior komissur tutulumu olabilir)
T1a	Tümör tek vokal korda sınırlıdır
T1b	Tümör iki vokal kordu tutmakta
T2	Tümör supraglottik ve/veya subglottik larinkse invaze ve/veya vokal kord hareketlerinde bozulma
T3	Tümör larinkste sınırlı ancak vokal kordlar fiks ve/veya postkrikoid alana, preepiglottik alana, paraglottik boşluğa invaze; ve/veya vokal kord fiksasyonu ve/veya tiroid kartilaj iç korteksinde parsiyel invazyon
T4a	Tümör tiroid kartilajı dış kortekse kadar invaze etmiş ve/veya larinks dışına (trakea, boyun yumuşak dokuları, dilin derin ekstrensek kasları, tiroid, özofagus) invaze
T4b	Tümör prevertebral boşluğa, karotis artere veya mediastinal yapılara invaze

Çizelge 2.1.4. Subglottik larinks kanseri

T Evresi	Subglottik
Tx	Primer tümör değerlendirilemedi
Tis	İn-situ karsinom
T1	Tümör subglottik bölgede sınırlı
T2	Tümör vokal kordlara invaze ve/veya vokal kord hareketlerinde bozulma
T3	Tümör larinkste sınırlı ancak vokal kordlar fikse ve/veya postkrikoid alana, preepiglottik alana, paraglottik boşluğa invaze; ve/veya vokal kord fiksasyonu ve/veya tiroid kartilaj iç korteksinde parsiyel invazyon
T4a	Tümör tiroid kartilajı dış kortekse kadar invaze etmiş ve/veya krikoid kartilaj invaze etmiş ve/veya larinks dışına (trakea, boyun yumuşak dokuları, dilin derin ekstresek kasları, tiroid, özofagus) invaze
T4b	Tümör prevertebral boşluğa, karotis artere veya mediastinal yapılara invaze

Çizelge 2.1.5. Klinik Olarak Lenf Nodu Evrelemesi

N evresi (Klinik)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N1	Tek, aynı tarafta, ≤3 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2a	Tek, aynı tarafta, >3 cm, ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2b	Birden fazla, aynı tarafta, ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2c	Her iki tarafta ya da karşı tarafta, ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü/düğümleri metastazı
N3a	>6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N3b	Klinik olarak ENİ (+) lenf düğümü/düğümleri metastazı

Çizelge 2.1.6. Patolojik Olarak Lenf Nodu Evrelemesi

N evresi (Patolojik)	
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N1	Tek, aynı tarafta, ≤3 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2a	Tek, aynı tarafta, ≤3 cm, ENİ (+) lenf düğümü metastazı
	veya Tek, aynı tarafta, >3 cm fakat ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2b	Birden fazla, aynı tarafta, ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N2c	Her iki tarafta ya da karşı tarafta, ≤6 cm, ENİ (-) lenf düğümü/düğümleri metastazı
N3a	>6 cm, ENİ (-) lenf düğümü metastazı
N3b	Tek, aynı tarafta, >3 cm, ENİ (+) lenf düğümü metastazı
	veya Birden fazla, aynı tarafta, karşı tarafta ya da her iki tarafta, ENİ (+) lenf düğümü/düğümleri metastazı
	veya Tek, karşı tarafta, herhangi bir boyutta, ENİ (+) lenf düğümü metastazı

Çizelge 2.1.7. Uzak Metastaz Evrelemesi

M Evresi	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Bir veya birden fazla uzak metastaz mevcut

Çizelge 2.1.8. Larinks Kanseri Prognostik Evre Grupları

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
Evre 3	T1, T2, T3	N1	M0
Evre 4A	T1, T2, T3	N2	M0
Evre 4A	T4a	N0, N1, N2	M0
Evre 4B	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4B	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre 4C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.1.7. Tedavi

Larinks kanserlerinde iki ana lokal tedavi çeşidi mevcuttur. Bunlar; radyoterapi (RT) ve cerrahidir. Larinks kanseri tedavisinde bu iki tedavi çeşidini karşılaştıran randomize çalışma sayısı ve hangi tedavinin daha üstün olduğuna yönelik veriler sınırlıdır. Larinks kanseri tedavisindeki ana amaçlar şunlardır; hastalıkta kür sağlamak, mümkün olduğu kadar larinksi ve fonksiyonunu korumaktır. Ayrıca uygulanacak tedavinin morbiditesinin en aza indirilmesi hedeflenmelidir. Hastalığın evresi, primer tümörün yerleşim yeri ile birlikte hastalığın bölgesel yayılımı, organ koruma şansı ve hastanın komorbiditeleri gibi durumlar multidisipliner bir ortamda değerlendirilip, hasta için en uygun tedavi seçeneği belirlenmelidir.

Erken Evre Larinks Kanseri Tedavi

Evre 1 (T1N0M0) ve Evre 2 (T2N0M0) glottik larinks kanserleri erken evre larinks kanseri olarak adlandırılır. T1 tümörlerde tümör tek vokal korda sınırlı ise T1a, iki vokal korda sınırlı ise T1b tümör olarak adlandırılır. Eğer tümör subglottik ve/veya supraglottik bölgeye uzanmış ya da vokal kordların hareketleri bozulmuş ise T2 tümör olarak adlandırılır. Hastalığa özgü 5 yıllık sağkalım sonuçları evre 1 için %90'nın, evre 2 için %80'nin üzerindedir. Erken evre kanserlerde lokal tedaviler tek başına kullanılırken, temel tedavi seçenekleri RT veya larinks koruyucu cerrahidir. Bu tedavileri karşılaştıran yeterli prospektif çalışmalar mevcut değildir. Ancak çeşitli meta-analiz ve sistematik derlemelerde tedavi seçeneklerinin ikisinin de OS ve lokal kontrol (LK) açısından sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür. Larinks kanserine yönelik American Society of Clinical Oncology (ASCO) tarafından hazırlanan tedavi rehberinde T1-2N0M0 kanserlerin RT veya larinks koruyucu cerrahiden biri seçilerek tedavi edilmesi önerilmiştir (32). Bu grupta LK ile birlikte larinksin fonksiyonel özelliklerini koruma açısından en iyi tedavi modalitesinin hangisi olduğu konusunda tartışma mevcuttur.

Erken evreye sahip glottik kanserli hastalarda RT ile hem LK hem de OS oranları çok iyidir. Chera ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif analizde RT ile tedavi edilen 585 hastanın 5 yıllık OS ve LK oranları sırasıyla şu şekildedir; T1a için %82-%94, T1b için %83-%93, T2a için %76-%80, T2b için %78-70. Ayrıca

aynı çalışmada kötü diferansiye histolojinin ve toplam tedavi süresinin 41 günden daha uzun sürmesinin LK'yi olumsuz etkilediği bulunmuştur (33).

Erken evre glottik kanseri tanısı almış hastalarda cerrahi tedavi seçenekleri, açık parsiyel larenjektomiler (APL) ve transoral laringeal mikrocerrahi (TLM)'dir. TLC ile RT'yi birbirleri ile karşılaştıran çalışmalarda sağkalım süreleri, ses kalitesi ve onkolojik olarak her iki tedavinin etkinliği yüksek olarak bildirilmiştir. Son yıllardaki meta-analizlerde TLM ve RT'nin etkinliği karşılaştırılmış ve TLM'nin OS, hastalıksız sağkalım (DFS) ve larinks korumasında, RT'ye göre etkinliğini daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca yapılan bu çalışmalarda ses kalitesinin RT ile daha iyi korunduğu bulunmuştur (34, 35). Ancak bu meta-analizlere dahil edilen çalışmalardan 2 tanesi dışındakiler retrospektif ve non-randomizedir. Pakkanen ve ark.'larının T1a glottik kansere sahip hastaları dahil ettikleri randomize kontrollü bir çalışmada TLM ve RT arasında OS, hastalığa özgü sağkalım, nüksüz sağkalım ve larinks koruması açısından sonuçlar benzer bulunmuştur (36). Erken evre hasta grubu için bulunan sonuçları doğrulamak ve klinik yaklaşım kılavuzları oluşturabilmek için daha fazla prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Larinks kanserli erken evre hastalar için tedavi sonrası ses kalitesi önemli bir konudur ve tedavi modalitelerinden hangisinin üstün olduğu hala tartışma konusudur. 2010 yılında Dinapoli ve ark. tarafından T1 glottik kanserli hastalar üzerinde yapılan retrospektif bir analizde TLM ve RT karşılaştırılmıştır. Çalışmada sağkalım açısından sonuçlar benzer bulunurken, ses handikap indeksi (SHİ) RT ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur (37). Ses kalitesi ile ilgili ilk randomize çalışma 2014 yılında Aaltonen ve ark. tarafından yapılmıştır. Çalışmaya göre RT ve TLM arasında ses kalitesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak RT grubunda vokal kordların daha iyi kapandığı ve tedaviden 2 yıl sonra daha az ses kısıklığı yaşadığı bildirilmiştir (38). 2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde ise TLM yapılan ve RT uygulanan hastalarda ses kalitesi algısal ve akustik analiz olarak karşılaştırılmış ve RT uygulanan hastalarda anlamlı olarak analizler daha iyi sonuçlanmıştır (39). Erken evreye sahip hastalarda tedavi sonrası ses kalitesinin değerlendirilmesi için daha fazla prospektif randomize çalışmaya ihtiyaç vardır.

Glottik kansere sahip erken evre hastalarda, glottik bölgenin lenf nodu drenajı az olması sebebiyle lenf nodu tutulumu %5'ten az görülmektedir (27, 40). Klinik olarak nod negatif olan glottik tümörlerin boyun diseksiyonu ve gözlem analizinde hastalığa özgü sağkalım sonuçları benzer bulunmuştur (sırasıyla %94, %98) (41). Hem toksisite riskini arttırması hem de sağkalım üzerine etkisi olmadığından dolayı erken evreye sahip glottik kanserli hastalarda elektif olarak nodal tedavi önerilmemektedir.

Glottik kanserli hastalarda ön komissür tutulumu prognostik bir faktör olarak değerlendirilmiştir. Bunun sebebi de tiroid kıkırdağın invazyonu açısından risk taşıyabileceği içindir (42, 43). Diğer prognostik faktörler de tedavi süresinin uzaması, evrenin artması, sigara maruziyetinin devamıdır (44-46).

Erken evre supraglottik kanserler de glottik kanserlerde olduğu gibi tedavide tek modalite uygulanır. Hastalar larinks koruyucu cerrahi ya da RT seçeneklerinden biri ile tedavi edilir (32). Supraglottik kanserlerde endoskopik cerrahi veya RT ile tedavinin LK ve OS açısından sonuçları benzer bulunmuştur (47). Ancak supraglottik larinks kanserinin glottik kanserden en büyük farkı boyun bölgesinin tedavi edilmesidir. Bilateral boyun bölgesine drenajı olduğu için lenf nodu metastazı sık görülür. Hastaların tedavisinde primer RT kullanılacaksa bilateral seviye II-IV tedaviye dahil edilmelidir.

Primer subglottik yerleşimli larinks kanserleri nadir görülmekte olduğu için erken evrede tespit edilmesi çok zordur. Tedavisinde glottik ve supraglottik kanserlerde olduğu gibi RT ya da cerrahi kullanılmaktadır. Ancak subglottik yerleşimli tümörler nadir görüldüğü için literatürde bunun ile ilgili çalışma sayısı yeterli değildir. Tedavide primer olarak RT kullanılmasının tedavide kullanılabileceği retrospektif çalışmalarla gösterilmiştir (25, 48). Marchiano ve ark.'nın yaptığı çalışmada erken evre subglottik kanserli hastalarda RT ve cerrahi tedavi birbiri ile karşılaştırılmış ancak 5 yıllık OS ve hastalığa özgü sağkalım açısından tedavi modaliteleri arasında bir fark bulunamamıştır (25). Subglottik yerleşimli tümörlerde de genel görüş bilateral olarak boyun bölgelerinin tedavi edilmesi yönündedir (49).

Güncel National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzu T1-2N0M0 hastaların tedavisi için RT ya da larinks koruyucu cerrahi önermektedir.

Lokal İleri Evre Larinks Kanserinde Tedavi

Larinks kanserli hastalarda lokal ileri evre olarak adlandırılan grup, evre 3 ve evre 4 hastalığa sahip olan gruptur. T3, T4 tümör evresi olması, lenf nodu metastazının olması ya da bu durumların her ikisinin birden görülmesi lokal ileri evre olarak adlandırılır. Organ korumayı zorlaştıran durum, tümörün T evresi yani organ içindeki durumudur. T3 tümörler larinkse sınırlı olup, tiroid kartilaj iç lamina invazyonu veya vokal kord fiksasyonu yaparken, T4 tümörler tiroid kartilajın dış lamina invazyonu veya organ dışı yayılım yaparlar. Genel olarak larinks kanseri tedavisinde amaç LK sağlarken, organ ve fonksiyon korumayı başarmaktır. Lokal ileri evrenin tedavisi uzun yıllar boyunca total larenjektomi (TL) ve ardından postoperatif RT (PORT) şeklindeydi. Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen hastalar için ise tek başına radyoterapiydi. TL ve PORT ile yüksek LK sağlamayı başarırken diğer yandan yaşam kalitesinde azalmaya sebep olmaktadır. Ancak organ korumanın öneminin anlaşılmasıyla beraber, TL ile benzer sağkalım ve LK amaçlayan çalışmalar tedavi seçiminde önemli rol oynamıştır. VALCSG çalışması larinks koruması ile ilgili yapılan ilk çalışmadır. Bu çalışmada evre 3-4 hastalar TL ardından RT ve indüksiyon kemoterapi (İK) sonrası kemoradyoterapi (KRT) kollarına randomize edilmişlerdir. Her iki kol arasında OS açısından fark gözlenmezken, hastaların %64'ünde larinksin korunduğu gözlenmiştir (50). Daha sonra EORTC 24891 çalışması da VALCSG çalışmasında olduğu gibi larinks kanserli hastalarda İK sonrası RT ve cerrahi kollarına randomize edilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre 3 yıllık OS İK kolunda daha iyi iken 5 yıllık OS sonuçları iki kol arasında fark bulunmamıştır. Ayrıca İK kolunda 3-5 yıllık larinks koruma oranları sırasıyla %64 ve % 58 olarak bulunmuş olup çalışma sonuçları VALCSG çalışması ile benzer bulunmuştur (51). Bu çalışmaların ikisinde de T3 tümörlerin T4 tümörlere göre organ koruması daha yüksek bulunmuştur. RTOG 91-11 çalışmasında ise evre 3-4 hastalar 3 kola randomize edilmiştir. Bu kollar; İK sonrası RT, KRT ve tek başına RT kollarıdır. Çalışma sonucuna göre larinks koruması açısından en iyi sonuçlar %84'lük oran ile KRT kolunda olup, diğer iki kola göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Özellikle KT alan kollar da uzak organ

metastazı daha az olarak gözlenmiştir (52). RTOG 91-11 çalışması sonrasında bu tedavi protokollerinin etkinliği gösterilmiş ve kemoterapi ile kombine edilen RT, organ koruyucu yaklaşım olarak total larenjektomi ve postoperatif RT ile birlikte standart tedavi olarak tedavi rehberlerindeki yerini almıştır.

Tedavi seçiminde T evresi oldukça önemlidir. Yukarıda bahsedilen çalışmalarda organ koruyucu tedavinin T4 tümörlerde LK oranları düşük bulunmuştur. Rosenthal ve ark.'nın T4 tümöre sahip hastalarda TL+PORT ve KRT alan hastaları retrospektif olarak karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda 10 yıllık LK cerrahi kolunda %72 iken, KRT kolunda %58 olarak bulunmuştur. Ayrıca KRT kolunda %45 oranında kalıcı trakeostomi ve %23 oranında aspirasyon meydana gelmesinden sonra KRT tedavisi amacına uygun olarak kabul edilmemiştir. Çalışma sonucuna göre seçilmiş vakalar hariç T4 tümörlerde cerrahi önerilmektedir (53).

Hastaların tedavi kararı verilirken hasta ile ilgili faktörler, tümörün evresi, tedavi sonrası bakım, klinik tecrübe gibi durumlar bir arada değerlendirilip multidisipliner olarak tedavi kararı verilmelidir.

NCCN kılavuzuna göre T4 tümörlere sahip hastalarda tedavi olarak cerrahi ardından RT ya da KRT önerilmektedir. NCCN kılavuzuna göre T3 tümörlere ise; KRT, cerrahi tedavi ya da İK önerilmektedir. Ayrıca İK sonrası hastalar tam ya da parsiyel yanıtı sahip ise NCCN kılavuzuna göre RT ile tedavi önerilmektedir. Ancak İK sonrası yanıtı olmayan hastalar ise cerrahiye yönlendirilmelidir.

Postoperatif (Adjuvan) Radyoterapi Endikasyonları

Lokal ileri evre larinks kanserli hastalarda cerrahi tedaviden sonra hem tümör yatağındaki hem de bölgesel lenfatiklerde hastalığın tekrarlama riski yüksek olduğundan dolayı rutin olarak PORT uygulanmaktadır. Ayrıca cerrahi sonrası patoloji sonucunda cerrahi sınır pozitifliği ve ektranodal uzanım mevcutsa PORT'a sistemik tedavi eklenmektedir.

Erken evreye sahip larinks kanserli hastalarda ise cerrahi tedavi uygulanan hastaların patoloji sonucunda olumsuz patolojik özellikler mevcut ise PORT uygulama endikasyonu mevcuttur. Bu olumsuz patolojik özellikler şunlardır;

ekstranodal uzanım, cerrahi sınır pozitifliği, yakın cerrahi sınır mevcut olması, perinöral invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, subglottik uzanım, pT3, pT4, lenf nodu tutulumu mevcut olmasıdır. Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği ve ekstranodal uzanım mevcutsa PORT'a sistemik tedavi eklenir.

Radyoterapi Teknikleri

Baş boyun kanserleri tedavisinde günümüzde yoğunluk ayarlı RT (YART) tekniği standart hale gelmiştir. Eskiden iki boyutlu RT teknikleri kullanılırken, günümüzde 3 boyutlu RT planlaması sayesinde gerek tedavi alanlarının doz homojenitesi gerek risk altındaki organları daha çok koruyabilme imkanı bulunmaktadır. YART tekniği ile akut ve kronik yan etkiler azalmıştır.

Hedef volümler, RT Dozu ve Tekniği

Erken evre glottik tümörlerde geleneksel tedavi tekniği 5x5 cm² veya 6x6 cm² boyutlu tiroid kıkırdağı merkezli larinks eksenine paralel alanlar ile tedavi idi. Ancak bu tekniğin en büyük zorluğu, larenks çevresindeki sağlam larinks dokularının maruz kaldığı doz ve buna bağlı gelişen toksisitelerdir. Bu nedenle tedavi toksisitesinin azaltılması ve sağlam dokuların korunması amacıyla günümüzde YART kullanılmaktadır. Glottik kanserlerde YART ilk kullanımlarında karotis dozunu düşürmek amaçlanmıştır. MD Anderson Merkezi tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada T1 glottik kanserlerde konvansiyonel RT ile YART karşılaştırılmıştır. İki grup arasında OS, LK açısından anlamlı olarak fark bulunmazken, konvansiyonel RT grubunda 4 hastada Serebrovasküler olay (SVO) gözlenmiş ancak YART kolunda gözlenmemiştir (54). Ulusal Kanser Veritabanı temel alınarak yapılan analizde 3D konformal RT ile YART karşılaştırılmıştır. 5 yıllık OS sonuçlarına bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ancak ılımlı hipofraksiyonasyon (2,25 Gy/frx) ile tedavi edilen hastalarda, standart fraksiyonasyon (2 Gy/frx) ile tedavi edilenlere oranla sağkalım yararı gözlenmiştir (55). Son yıllarda glottik larinks kanserli hastalarda tüm larinksli ışınlamaktan ziyade tutulu vokal kordun ışınlanması hedeflenmiştir. Tek vokal kord ışınlaması ile ilgili ilk sonuçlar Mamgani ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Çalışmaya göre T1a glottik kanserli hastalar 16 fraksiyonda 58.08 Gy (3,63 Gy/frx) ile tedavi edilmişlerdir. Ortalama 30 aylık takipte OS %90 olarak görülmüş ve lokal

başarısızlık bildirilmemiştir. Ayrıca hastalarda grad 3 akut toksisite ya da ciddi bir geç toksisite gözlenmemiştir. Hastalarda tedavi sonunda SHİ'de geçici bir artış kaydedilmiş ancak tedavi bitiminde 6 hafta sonra normale dönmüştür (56). Erken evreye sahip larinks kanserli hastalarda tek vokal kord ışınlaması ile alakalı çalışmalar devam etmekte ve sonuçları daha beklenmektedir. Bu tekniğin ileride standart tedavi olması beklenmektedir.

Erken evreye sahip glottik kanserli hastaların tedavisinde en önemli prognostik faktörün toplam tedavi süresi olduğu gösterilmiştir (57, 58). Voet ve ark'nın yaptığı çalışmada tedavi süresi 22-29 gün olanlar için 5 yıllık LK %95 iken, tedavi süresi 40 günden uzun olanların 5 yıllık LK oranları %79 olarak bildirilmiştir. Tedavi süresinin artmasının LK'yi azalttığı gösterilmiştir (57). Ayrıca hipofraksiyone tedavilerin standart tedaviye göre sonuçlarının daha iyi olacağını göstermişlerdir (58). Hipofraksiyasyon ile günlük daha yüksek tedavi dozları kullanılır ve toplam tedavi süresi kısalmır. Böylece akselere repopülasyonun önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Erken evre glottik kanserli hastalarda hipofraksiyasyon ile geç yan etkileri arttırmadan LK'yi arttırmak amaçlanmaktadır.

T1N0M0 glottik kanserli hastaların tedavisinde 28 fraksiyonda 63 Gy (2,25Gy/frx), T2N0M0 glottik kanserli hastaların tedavisinde ise 29 fraksiyonda 65,25 Gy (2,25/frx) önerilmektedir. 66-70 Gy arası konvansiyonal RT dozları da kullanılabilir ancak 2 Gy altındaki günlük dozlar hastalığın kontrolünü azalttığı için önerilmemektedir (59-62).

Erken evreye sahip glottik kanserli hastalarda hedef volüm olarak tüm larinksin ışınlaması amaçlanmaktadır. Bölgesel lenf nodu ışınlaması ise erken evreye sahip glottik kanserli hastaların tedavisinde önerilmemektedir.

NCCN kılavuzuna göre supraglottik ve subglottik bölgelerin erken evre kanserlerinde ise primer tümör 70 Gy, orta risk bölgeleri 54-63 Gy, düşük riskli olarak elektif ışınlanacak hastalık bölgeleri ise 44-54 Gy RT dozu önerilmektedir. Erken evre supraglottik ve subglottik kanserli hastalarda elektif olarak lenf nodu ışınlaması önerilmektedir.

Gregorie ve ark.'ları baş-boyun kanserli hastalarda klinik olarak hedef volümlerin oluşturulmasındaki farklılıkları ortadan kaldırmak için primer tümörlere ve lenf nodlarına yönelik uluslararası rehber kılavuzlar çıkarmışlardır (63, 64). Bu kılavuzlara göre yüksek riskli, orta riskli, düşük riskli yani elektif klinik hedef volüm (CTV) tanımlamaları yapılmıştır. Larinks kanseri ile ilgili olarak primer tümör için 2 ayrı hedef volüm tanımlamışlardır. Bunlar; yüksek tümör yükünü ve düşük tümör yükünü ifade eden 2 ayrı hedef volüm (CTV-P1 ve CTV-P2)'dür ve bu alanlara yüksek ve düşük doz tanımlanacaktır. Gros tümör volümü (GTV) belirlerken hastanın muayene bulgularının yanısıra planlama CT' sinden en geç 1 ay öncesine ait kontrastlı CT, MR veya PET CT görüntülemelerinden yararlanılmalıdır. CTV-P1 için GTV-P' e 5 mm, CTV-P2 için GTV-P' e 10 mm bütün yönlerden izotropik marj verilerek oluşturulması önerilmiştir (63). Orta riskli CTV'yi; CTV-P2, tüm larinks, tutulu lenf nodu ve ona komşu lenfatik seviyeleri oluşturmaktadır. Ayrıca tümörün N evresine göre tutulu olmayan lenf nodu bölgeleri de düşük riskli (elektif) CTV olarak oluşturulmaktadır (64). Tümör hareketine, set up hatalarına karşı CTV volümlerine 3-5 mm marj verilerek planlanan hedef volümleri (PTV) oluşturulur. Çizelge 2.1.9.'da düşük riskli (elektif) lenf nodu bölgeleri belirtilmiştir.

Çizelge 2.1.9. Larinks kanseri hastalarında düşük riskli (elektif) lenf nodu bölgeleri (T1 glottik hariç)

Nodal kategori (AJCC 8. Baskı)	Düşük Riskli CTV' de dahil edilmesi gereken lenf nodu seviyeleri	
	İpsilateral Boyun	Kontralateral Boyun
N0-1 (Seviye II, III,IV)	II ^{1,2} , III, IVa ³ , transglottik veya subglottik yayılım varsa + VI	II ¹ , III, IVa, transglottik veya subglottik yayılım varsa + VI
N2a-b	II ^{2,3,4} , III, IVa ³ , Va,b, transglottik veya subglottik yayılım varsa + VI	II ¹ , III, IVa, transglottik veya subglottik yayılım varsa + VI
N2c	Her iki boyundaki nodal kategoriye göre	Her iki boyundaki nodal kategoriye göre
N3	Ib, II, III, IVa ³ , Va,b, + VIIb ⁴ + VI	II ¹ , III, IVa, transglottik veya subglottik yayılım varsa + VI
1-N0 hastalarda seviye IIb alana dahil edilmeyebilir.		
2-Seviye II anterior tutulumlarında seviye Ib alana dahil edilmelidir.		
3-Seviye IVa tutulu olan hastalarda seviye IVb alana dahil edilmelidir.		
4-Üst seviye II' de bulky tutulum varsa seviye VIIb alana dahil edilmelidir.		

Primer tümöre ve eğer mevcutsa tutulu olan lenf nodlarına 33-35 fraksiyonda 70 Gy önerilirken, orta riskli PTV alanlarına ve yüksek riskli lenf nodu seviyelerine 60-63 Gy, düşük riskli (elektif) hastalık bölgelerine 50-54 Gy önerilmektedir.

RT operasyon sonrası adjuvan planlanacak ise hedef volümler definitif RT planlanan hastalar ile benzerdir. Tümör yatağı ve ENİ (+) olan seviyeler yüksek riskli volüme dahil edilir.

Yüksek doz PTV bölgesine cerrahi sınır (-) ve ENİ (-) ise 60 Gy, cerrahi sınır (+) veya ENİ (+) ise 66 Gy tanımlanır. Elektif olarak lenf nodu bölgelerine ve trakeostomi alanına 54 Gy tanımlanır. Ancak trakeostomi acil koşullarda açılmış ise, cerrahi sınır (+) ya da yakın cerrahi sınır varsa, tümörün subglottik uzanımı mevcutsa, tümörün boynun yumuşak dokularına invazyonu varsa, seviye VI' da ENİ (+) ise trakeostomi volümünün en az 60 Gy alması önerilir.

Larinks kanserli hastalarda radyoterapi planlaması için çekilen CT simülasyonların, IV kontrastlı olarak çekilmesi önerilir. IV kontrast tedavi

planlaması esnasında GTV konturlamalarını kolaylaştırır. Ayrıca hastaların tedavisi sırasında mümkünse görüntü kılavuzlu radyoterapi (IGRT) kullanılması esastır.

Sistemik Tedavi

Lokal ileri evre larinks kanserli hastalarda organ koruyucu yaklaşımda eş zamanlı KRT altın standarttır (52, 65). Radyosensitivitesi yüksek olduğundan dolayı tercih edilen ajan sisplatindir. Sisplatini tolere edemeyecek hastalarda alternatif olarak karboplatin ya da setuksimab kullanılır. İK ise tanı anında KRT uygun olmayan hastalarda RT öncesi tümör büyüklüğünü küçültmek, RT duyarlılığını arttırmak ve aynı zamanda da uzak metastaz riskini azaltmak için uygulanır. İK için en yaygın kullanılan rejim dosetaksel, sisplatin, 5-Flurourasil (5-FU) yani TPF rejimidir. Çalışmalarda TPF'nin, sisplatin ve dosetaksel (PF)'e göre DFS'de uzama, daha iyi bir larinks koruması sağladığı kanıtlanmıştır (66, 67). İK'nin larinks kanserli hastalarda sağkalıma katkısı gösterilmemiştir. Ayrıca larinks kanserli hastalarda definitif RT sonrası adjuvan KT'nin herhangi bir rolü yoktur.

Prognostik Faktörler

Larinks kanserinin genel olarak prognozu, tedavi başlangıcındaki hastalığın klinik evresine bağlıdır. Hastalık larinkse sınırlı evre 1-2 ise 5 yıllık sağkalım yaklaşık %78' tir. Hastada lenf nodu pozitifliği (evre 3) mevcut ise 5 yıllık sağkalım yaklaşık %46' ya gerilerken, uzak metastaz varlığında %34' e kadar düşer. Ayrıca primer tümörün yerleşim yeri de prognozu etkiler. Larinks kanserleri arasında en iyi prognoza glottik kanserler sahipken, en kötü prognoz subglottik yerleşimli kanserlere aittir (68). Glottik kanserlerdeki 5 yıllık OS %77 iken, bu oran supraglottik kanserlerde %45, subglottik kanserlerde %30-45' tir (69, 70).

Larinks kanserinin en önemli prognostik belirteci evre olup, T ve N evresinin ilerlemesi sağkalımı azaltmaktadır. Lenf nodu tutulumu olan hastaların prognozu, lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre daha kötüdür. Ayrıca lenf nodu tutulumu olan hastalarda ektranodal uzanımın olması prognozu daha da olumsuz etkiler (71, 72). Prognostik faktörler arasında en olumsuzuz uzak metastaz olup, OS'yi ciddi oranda düşürmektedir (73). Larinks kanserinin histolojik tipi de prognozu etkiler. SHK'nın birçok histolojik alt tipi mevcut olup her birinin

biyolojik davranışı farklılık gösterir. Adenoskuamoz karsinom kötü prognozlu iken, verrüköz SHK iyi prognozludur.

Tümörün histolojik olarak diferansiyasyon derecesi, perinöral invazyon varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı LK ve OS'yi etkileyip prognozu olumsuz etkilemektedir (74, 75). Ayrıca operasyon sonrası cerrahi sınır pozitifliği, lokal nüks için büyük bir risk oluşturmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir (76).

Epidermal büyüme faktörü reseptörünün (EGFR) ekspresyonu, daha agresif seyirli bir hastalık olacağını öngörür. Dolayısıyla sağkalım üzerinde etkisi olan bir belirteçtir. Aşırı EGFR üreten tümörlerin LK'ü diğerlerine göre daha zor olduğu gösterilmiştir (77).

Larinks kanserinin prognozunu hastaya ait faktörler de etkilemektedir. Hastanın genel performans durumu, eşlik eden komorbiditelerin olup olmaması, hastanın yaşı hastalığın gidişatı açısından son derece önemlidir. Performans durumu kötü olan, 65 yaş üzerinde olan hastaların prognozu daha kötüdür (74, 78).

2.2. Miyopeni, Miyosteatoz ve İnflamatuvar Belirteçler

2.2.1. Miyopeni ve Miyosteatoz

Miyopeni, çeşitli enfeksiyonlar, kanserler, kas hastalıkları gibi nedenlerle ortaya çıkabilen önemli derecede kas kütlelerinin kaybı olarak tanımlanır (79). Miyosteatoz ise iskelet kasında yağ infiltrasyonunun artması olarak ifade edilmektedir (80). EWGSOP2 raporuna göre sarkopeninin tanımı iskelet kas kütlesi, kas gücü ve performansındaki azalma olarak tanımlanmaktadır (7). Topkan ve Selek tarafından yayınlanan mektupta radyolojik ölçümlerle belirlenen kas kütlesi kaybının (miyopeni) gerçek anlamda sarkopeni ile eş değer olmadığı vurgulanmış, EWGSOP kriterlerine göre sarkopeni tanısında kas gücü kaybı ve performans kaybının da değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir (7, 8). Dolayısıyla sarkopeni ile ilgili literatürdeki çalışmalarda görüntüleme yöntemleri ile tespit edilen kas kaybının miyopeni, kas kalitesindeki azalma miyosteatoz olarak ifade edilmesi daha doğrudur (80, 81). Miyopeni ve miyosteatoz özellikle onkoloji

alanında BT ve MR görüntüleri üzerinden yapılan kas alanı ölçümüyle kas kütlesinin kaybını ve kas kalitesini tanımlamak için kullanılır (82). Miyopeninin gelişmesinde fiziksel aktivitenin azalması, protein sentezinin azalması, katabolik süreçlerin artması, inflamatuvar olan sitokinlerin artması, beslenmedeki yetersizlikler rol oynayabilir (83). Onkolojik hastalarda miyopeni, tedavi toksisitesinde ve komplikasyon oranlarında artış yaparken, genel sağ kalım ve yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkileri mevcuttur (84). Bu yüzden tedavi başlangıcında miyopeninin saptanmasının prognostik açıdan önemi vardır. Yaygın olarak miyopeni, karın iskelet kaslarının 3. Lumbal vertebra (L3) seviyesinden kesitsel olarak görüntüleme yöntemleri kullanılarak ölçülmesi sonucu belirlenmektedir (85). Ancak baş-boyun kanserine sahip hastalarda abdominal BT görüntülemesi her zaman yapılamamaktadır. Bu yüzden baş-boyun kanserli hastalarda miyopeni için 3. Servikal vertebra (C3) seviyesindeki çizgili kasların kesitsel olarak bir BT kesidi üzerinden değerlendirilmesi geliştirilmiştir (86). Ancak bu seviyedeki kas kitlesinin ölçümleri primer tümörden, lenf nodlarının hastalık tutulumlarından ya da daha önceki hastalıktan etkilenebilmektedir (87). Ayrıca doğru bir şekilde değerlendirme uzun zaman alabilmektedir. Bundan dolayı görüntüleme yöntemlerinde sürekli bulunan, kolay, hızlı tespit edilebilen, hastalık tutulumundan ve tedaviden az etkilenen bir kas olan masseter kası önerilmiştir. Masseter kasının, çeşitli kanserlerde ve diğer tıbbi bölümlerde iskelet kasını belirlemede yeterli olduğu gösterilmiştir (88, 89).

Miyosteatoz ise kas içindeki yağ birikiminden dolayı, kasın metabolik ve mekanik fonksiyonlarını olumsuz etkileyerek kas kalitesinin bozulmasına neden olur. Bu yüzden miyosteatoz kas kalitesinin belirteci olarak kabul edilmektedir (90). Miyosteatoz genellikle kanserler, metabolik sendrom, obezite, kronik karaciğer rahatsızlıkları ve yaşlanma gibi sebeplerle ortaya çıkabilmektedir. Kanser hastalarında miyosteatozun varlığı, tedavilere azalmış yanıt, komplikasyon riskinde artma, sağkalımda azalma ile ilişkilendirilmiştir (91). Tanısında ise en çok BT temelli kas radyodansitesi ölçümü kullanılır. Genellikle L3 vertebra seviyesindeki BT kesitlerindeki paraspinal, abdominal ve psoas kaslarının ortalama Hounsfield Unit (HU) değerleri hesaplanır (92).

2.2.2. İnflamatuar Belirteçler

Kanser gelişiminde kronik inflamasyon önemli bir yer tutar. Artan çalışmalar kontrolsüz olarak hücre proliferasyonundan kanser aşamasına, hastalık progresyonundan metastaz aşamasına kadar olan süreçlerde kronik inflamasyonun rol oynadığını göstermiştir (93). İnflamatuar yanıtta ise nötrofiller, trombositler, monositler, lenfositler ve bunların salgıladığı sitokinlerin, kemokinlerin yanı sıra çeşitli hücrelerden salgılanan albümin, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları rol oynamaktadır (94). Bu yüzden birçok çalışmada bu hücreler ve proteinler tek başına ya da kombinasyon halinde parametreler oluşturularak prognostik açıdan incelenmiştir.

Global İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon İndeks (GİNİ)

Global İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon İndeks (GİNİ), hastanın nutrisyonel, immünolojik ve inflammatuar durumunu bir bütün olarak değerlendirmeyi amaçlayan bir indekstir (95). GİNİ sık kullanılan laboratuvar parametrelerinden yararlanarak sistemik inflamasyon ile immünonutrisyonel dengeyi bir formülde ifade eder (95). GİNİ aşağıdaki formül ile hesaplanmaktadır:

$$\text{GİNİ} = (\text{CRP} \times \text{Platelet} \times \text{Monosit} \times \text{Nötrofil}) / (\text{Albumin} \times \text{Lenfosit})$$

CRP, sistemik olarak inflammatuar yanıtın şiddetini gösterir.

Platelet, Monosit, Nötrofil değerleri hücresel olarak inflammatuar yanıtı gösterir.

Albumin, beslenme durumu hakkında ve karaciğerin sentez kapasitesi hakkında bilgi verir.

Lenfosit sayısı ise immün sistemin fonksiyonunu gösterir.

Yüksek GİNİ değerleri, inflamasyonun artmış olmasını, beslenme durumunun kötü olduğunu ve immün yanıtın zayıflamış olduğunu gösterirken, düşük GİNİ değerleri ise sistemik dengenin daha iyi olduğunu ve OS'nin daha uzun olması ile ilişkilidir. Topkan ve ark. yaptıkları çalışmalarda GİNİ'nin akciğer, GBM gibi malignitelerde OS, PFS ve tedavi yanıtı bakımından prognostik bir belirteç olduğunu göstermiştir (95, 96).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi, Değerlendirilmesi ve Çalışma Tasarımı

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında 1 Ocak 2015- 30 Haziran 2024 tarihleri arasında larinks kanseri için definitif radyoterapi almış olan 146 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.03.2025 tarihli ve TBAEK-232 karar numaralı etik onay alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Histopatolojik olarak kanıtlanmış larinks kanserine sahip hastalar
- Definitif radyoterapi uygulanan hastalar
- ≥ 18 yaş hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Ağır komorbid hastalığı olanlar
- Simülasyon tomografisi görüntülerine ulaşamayan hastalar
- Total ya da parsiyel larenjektomi operasyonu uygulanmış olan hastalar
- Tanı anında metastatik olan hastalar
- Larinks kanseri dışında başka bir primer tümöre sahip hastalar

Yaş, cinsiyet, kilo, boy, ECOG performans durumu, sigara, patoloji sonuçları gibi klinik parametreler; hemogram, CRP, albumin gibi kan parametreleri hastane kayıtlarından toplanmıştır. Hastalar fizik muayene, BT, MR ve PETBT değerlendirilmesiyle klinik olarak AJCC 8. Baskı TNM evrelemesine göre evrelendirilmiştir.

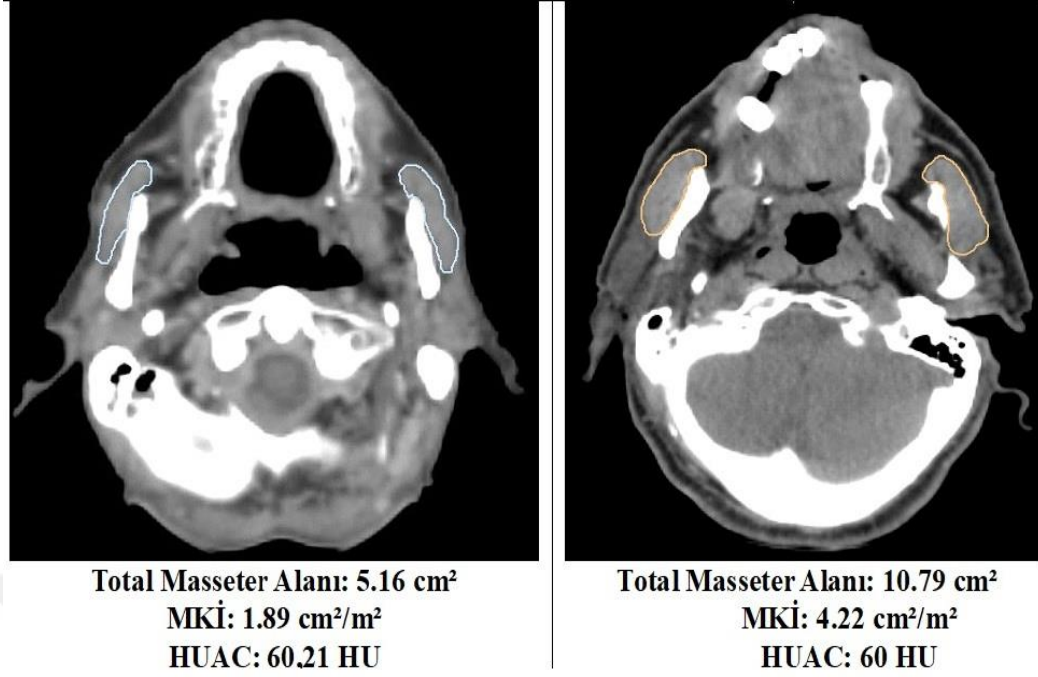
Çalışmamızda definitif radyoterapi uygulanan larinks kanseri hastalarında miyopeni, miyosteatoz ve inflamasyonun prognoz üzerine olan etkisini incelemek amaçlanmaktadır. Miyopeni değerlendirmesi masseter kas indeksi (MKİ), miyosteatoz değerlendirmesi Hounsfield birim ortalama hesaplaması (HUAC), inflamasyon değerlendirmesi Global-İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon (GİNİ) ile yapılmıştır. Toplam 146 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir. Ancak 30 hastanın kan

parametrelerine ulaşamadığı için GİNİ analizi 116 hasta üzerinden yapılmıştır. Miyopeni ve miyosteatoz belirteçleri olarak kullanılan MKİ ve HUAC, zigomatik arkın 2 cm altında belirlenen düzeyde tek bir aksiyel kesitte bilateral masseter kası ölçümlerinden elde edilmiştir. Yapılan tüm ölçümlerde tedavi öncesi elde edilen radyoterapi simülasyon BT görüntüleri kullanılmıştır. Görüntü analizi, monaco tedavi planlama sistemi (Elekta, İsveç) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Masseter kasları manuel olarak segmente edilmiştir. Yağlı infiltrasyonu dışlamak için yalnızca -29 ile +150 Hounsfield birimi (HU) arasındaki voxeller analize dahil edilmiştir. İki örnek hastada MKİ ve HUAC ölçümleri aşağıdaki şekil 3.1.1’de gösterilmiştir. Aşağıda çalışmamızda kullanılacak indekslerin ve belirteçlerin formülleri yer almaktadır.

$$\text{Masseter Kas İndeksi} = (\text{Sağ Masseter Kası Alanı} + \text{Sol Masseter Kası Alanı}) / \text{Boy}^2$$

$$\text{HUAC} = [(\text{Sağ Masseter Kası Alanı} \times \text{Yoğunluk}) + (\text{Sol Masseter Kası Alanı} \times \text{Yoğunluk})] / \text{Total Masseter Alan}$$

$$\text{Global-İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon-İndeksi (GİNİ)} = (\text{CRP} \times \text{Monosit sayısı} \times \text{Platelet sayısı} \times \text{Nötrofil sayısı}) / (\text{Albümin} \times \text{Lenfosit sayısı})$$



Şekil 3.1.1. MKİ düşük (sol) ve MKİ yüksek (sağ) örnek hastalar

3.2. BT Simülasyon, Tedavi ve Takip

Hastaların BT simülasyonları GE-Discovery (GE Healthcare, ABD) ile yapılmıştır. Hastalar sırt üstü yatar pozisyonda, kolları yan taraflarında, termoplastik maske ile, 120 kVp ve 300mAs ile alınan, 2,5 mm kesit kalınlığındaki kontrastlı BT görüntüleri ile simüle edilmişlerdir.

Hastalara tomoterapi (TomoTherapy HDA, Accuray, USA) ile helikal yoğunluk ayarlı tedavi ve Lineer akseleratör (Elekta Synergy, Sweden) ile 3 Boyutlu konformal radyoterapi uygulanmıştır. Hastaların primer tümörünün olduğu yüksek riskli hedef hacime 70 Gy, orta riskli hedef hacime 60 Gy, elektif olarak alınan düşük riskli hacime 54 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Ayrıca erken evre glottik yerleşimli T1 tümöre sahip hastalarda tüm larinkse yönelik 63 Gy, glottik yerleşimli T2 tümöre sahip hastalarda tüm larinkse yönelik 65,25 Gy radyoterapi uygulanmıştır.

Tüm hastalar, radyoterapinin tamamlanma tarihinden itibaren ölüm gerçekleşene kadar veya son klinik takip tarihine kadar izlenmiştir. Son hasta radyoterapiyi Ocak 2024'te tamamlamış olup tüm hastalarda en az 12 aylık takip

süresi sağlanmış, takipler Ocak 2025 itibarıyla tamamlanmıştır. OS, radyoterapinin bitişinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Sonuç verileri elektronik tıbbi kayıtlardan elde edilmiştir. PFS, radyoterapinin bitişinden lokal nüks, uzak metastaz veya ölüm gibi ilk kaydedilen olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Lokal nüksüz sağkalım (LRFS) ise radyoterapinin bitişinden primer tümör bölgesinde ilk lokal nüks ortaya çıkıncaya kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır.

Hastalar ilk 2 sene boyunca her 3 ayda bir, 2-5 sene arasında her 6 ayda 1, 5 seneden sonra yıllık olarak takip edilmiştir. Hastaların kontrolleri BT, MR ve PETBT ile yapılmıştır. Ayrıca hastalar kontrollere geldiğinde fizik muayeneleri yapılmıştır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v.27.0 programı kullanılmıştır. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kategorik veriler için yüzde dağılımlar şeklinde, sürekli veriler için aritmetik ortalama, standart sapma ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası ortalama karşılaştırırken öncelikle normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Kategori sayısı iki olan bağımsız grupların ortalamaları karşılaştırılırken parametrik koşullar sağlandığında Independent Sample T testi, nonparametrik koşullarda Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. İndeks ve ölçüm değerleri arasında korelasyonel ilişkiye parametrik koşullar sağlanmadığı için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. MKİ, GİNİ, HUAC gibi değişkenlerin her biri için, sağkalım üzerindeki prognostik değerlerini değerlendirmek amacıyla ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi uygulanmıştır. Bu analiz sonucunda, her bir sürekli değişken için en uygun kesim değeri (cut-off) belirlenmiştir. Elde edilen bu eşik değerler doğrultusunda, her bir değişken iki kategorik gruba (düşük ve yüksek) ayrılmıştır. Oluşturulan bu kategorik gruplar Kaplan-Meier sağkalım analizi ve tek/çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir.

OS ve progresyonsuz sağkalımı (PFS) etkileyebilecek hasta, tümör ve tedaviye ilişkin değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$) bulunan değişkenler arasından çok değişkenli Cox regresyon analizine alınacak değişkenlerin seçimi için Backward Wald (geri eleme) yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemle modelde anlamlı katkısı olmayan değişkenler sistematik olarak elenmiş, en güçlü ve anlamlı değişkenlerle nihai model oluşturulmuştur. Verilerin analizinde $p<0,05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastalara ve tedavisine ait genel özellikler aşağıdaki çizelge 4.1.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1.1. Hastalara ve tedaviye ait genel özellikler

		n	%
Cinsiyet	Kadın	10	6,8
	Erkek	136	93,2
Yaş	<65	87	59,6
	≥65	59	40,4
VKİ	Zayıf	6	4,1
	Normal Kilolu	69	47,3
	Fazla Kilolu	51	34,9
	Obez	20	13,7
Lenfatik ıslama	Var	72	49,3
	Yok	74	50,7
Eş Zamanlı KT	Var	69	47,3
	Yok	77	52,7
İndüksiyon KT	Var	7	4,8
	Yok	139	95,2
ECOG	0	64	43,8
	1	71	48,6
	2	11	7,5
Total Radyoterapi Dozu	63	48	32,9
	65,25	15	10,3
	70	63	43,2
	Diğer	20	13,7

Çalışmaya toplam 146 kişi katılmıştır. Katılımcıların %6,8’i (n=10) kadın, %93,2’si (n=136) erkeklerde oluşmaktadır. Yaş dağılımı incelendiğinde, katılımcıların %59,6’sı (n=87) 65 yaş altındayken, %40,4’ü (n=59) 65 yaş ve üzerinde olduğu bulunmuştur.

Vücut kitle indeksine göre katılımcıların %4,1’i (n=6) zayıf, %47,3’ü (n=69) normal kilolu, %34,9’u (n=51) fazla kilolu ve %13,7’si (n=20) obez olduğu görülmüştür.

Lenfatik ışınlama uygulanan hastaların oranı %49,3 (n=72) olarak belirlenmiş, uygulanmayanların oranı ise %50,7 (n=74) olarak saptanmıştır. Eş zamanlı kemoterapi uygulanan hastalar %47,3 (n=69) oranında bulunmuş, uygulanmayanlar ise %52,7 (n=77) oranında tespit edilmiştir. İndüksiyon kemoterapisi uygulanan hastaların oranı %4,8 (n=7), uygulanmayanların oranı ise %95,2 (n=139) olarak kaydedilmiştir. ECOG performans durumu değerlendirildiğinde, hastaların %43,8'inin (n=64) ECOG 0, %48,6'sının (n=71) ECOG 1, %7,5'inin (n=11) ECOG 2 olduğu belirlenmiştir.

4.2. Tümöre Ait Özellikler

Hastaların larinks kanserine ait tümör özellikleri aşağıdaki çizelge 4.2.1'de verilmiştir.

Çizelge 4.2.1. Larinks kanserine ait tümör özellikleri

		n	%
Primer tümör yerleşimi	Supraglottik	23	15,8
	Glottik	104	71,2
	Transglottik	19	13
T evresi	T1	61	41,8
	T2	35	24
	T3	26	17,8
	T4a	17	11,6
	T4b	7	4,8
N Evresi	N0	104	71,2
	N1	16	11
	N2	25	17,1
	N3	1	0,7
Evre	Evre 1	57	39
	Evre 2	25	17,1
	Evre 3	25	17,1
	Evre 4a	31	21,2
	Evre 4b	8	5,5
Erken Evre-Lokal İleri Evre	Lokal İleri Evre	64	43,8
	Erken Evre	82	56,2
Lokal Nüks	Var	25	17,1
	Yok	121	82,9
Uzak metastaz	Var	7	4,7
	Yok	139	95,3

Primer tümör yerleşimi incelendiğinde, hastaların %15,8'inde (n=23) supraglottik, %71,2'sinde (n=104) glottik ve %13,0'ünde (n=19) transglottik

yerleşim görülmüştür. T evresi incelendiğinde, hastaların %41,8'inde (n=61) T1, %24,0'ında (n=35) T2, %17,8'inde (n=26) T3, %11,6'sında (n=17) T4a ve %4,8'inde (n=7) T4b evresi görülmüştür. N evresine göre dağılımda, hastaların %71,2'si (n=104) N0, %11,0'ı (n=16) N1, %17,1'i (n=25) N2 ve %0,7'si (n=1) N3 evresinde yer almıştır.

Genel evrelemede, hastaların %39,0'ı (n=57) Evre 1, %17,1'i (n=25) Evre 2, %17,1'i (n=25) Evre 3, %21,2'si (n=31) Evre 4a ve %5,5'i (n=8) Evre 4b olarak saptanmıştır. Hastaların evre gruplamasına göre %56,2'si (n=82) erken evrede, %43,8'i (n=64) ise lokal ileri evrede tanı almıştır. Lokal nüks, hastaların %17,1'unda (n=25) görülmüş, %82,9'inde (n=121) ise saptanmamıştır. Uzak metastaz, hastaların %4,7'sinde (n=7) bulunmuş, %95,3'ünde (n=139) izlenmemiştir.

4.3. Hastaların İndeks Değerlerinin ROC Analizi

İndeks değerlere ait ROC analizleri çizelge 4.3.1. ve şekil 4.3.1.'de verilmiştir.

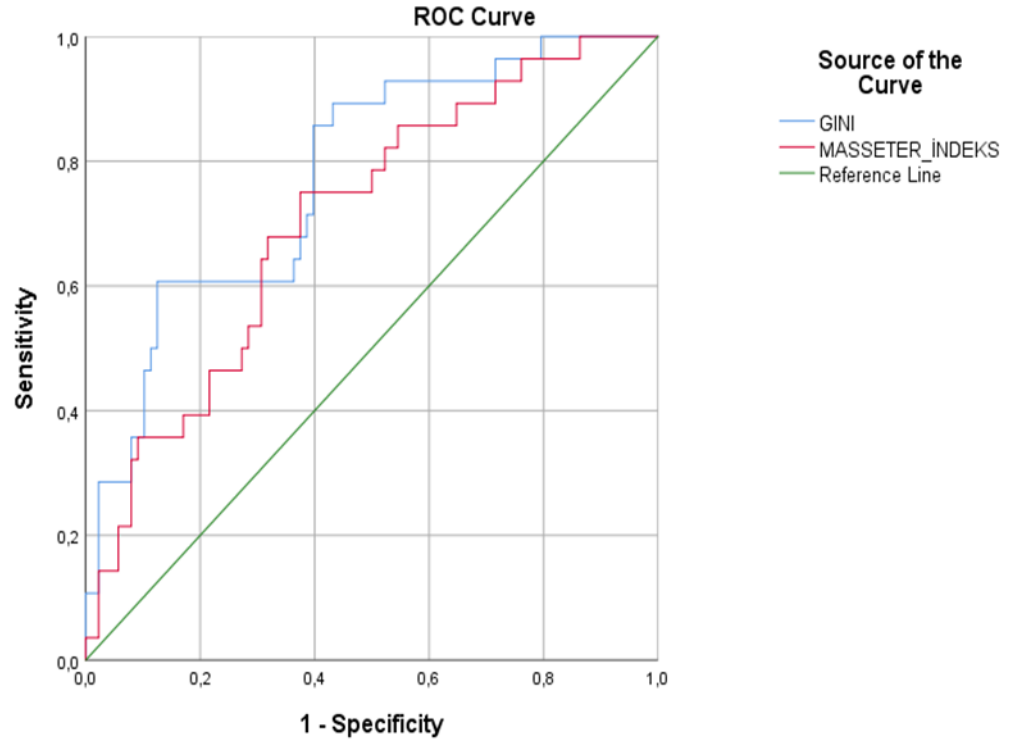
Çizelge 4.3.1. İndekslerin ROC Analizi Sonuçları

Değişkenler	Kesim noktası	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	Area Under Curve(AUC)	p
GİNİ	$\geq 139,67$	60,7	87,5	0,777	<0,001
Masseter Kas İndeksi	<2,83	76,7	66,4	0,732	0,001
HUAC	-	-	-	0,434	0,281

ROC eğrisi analizi sonucunda OS'yi öngörmede GİNİ için en uygun kesme değeri 139,67 olarak belirlenmiştir (AUC = 0.777, $p < 0.001$). Bu bulgu, GİNİ'nin OS'yi anlamlı düzeyde ayırt edebildiğini göstermektedir.

ROC eğrisi analizi sonucunda OS'yi öngörmede MKİ için en uygun kesim noktası <2,83 olarak tespit edilmiş ve MKİ'nin OS'yi anlamlı düzeyde ayırt edebildiğini göstermektedir. (AUC: 0.732; $p < 0,001$).

HUAC değişkeninin mortaliteyi ön görmede anlamlı olmadığı bulunmuştur (AUC: 0,434; $p=0,281$).



Şekil 4.3.1. GİNİ ve Masseter Kas İndeksi için yapılan ROC analizi

4.4. Sağkalım Analizleri

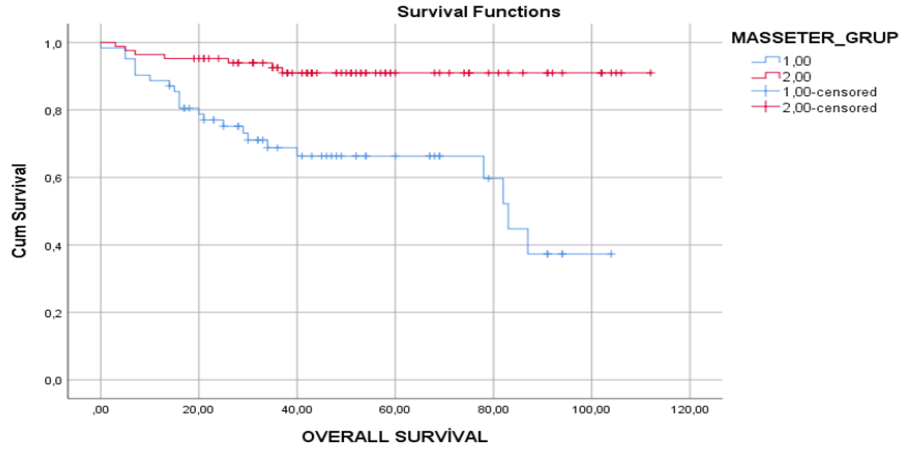
Çalışmamızın median takip süresi 50 ay olarak hesaplandı (95% GA: 45,5–54,5). Çalışmamızda takip süresi boyunca median OS süresine ulaşamadık. Ortalama OS süresi ise 89,6 ay olarak hesaplandı (95% GA: 82,6–96,7). Hastaların indekslere ait OS sonuçları çizelge 4.4.1.’te verilmiştir.

Çizelge 4.4.1. İndekslerin OS Sonuçları

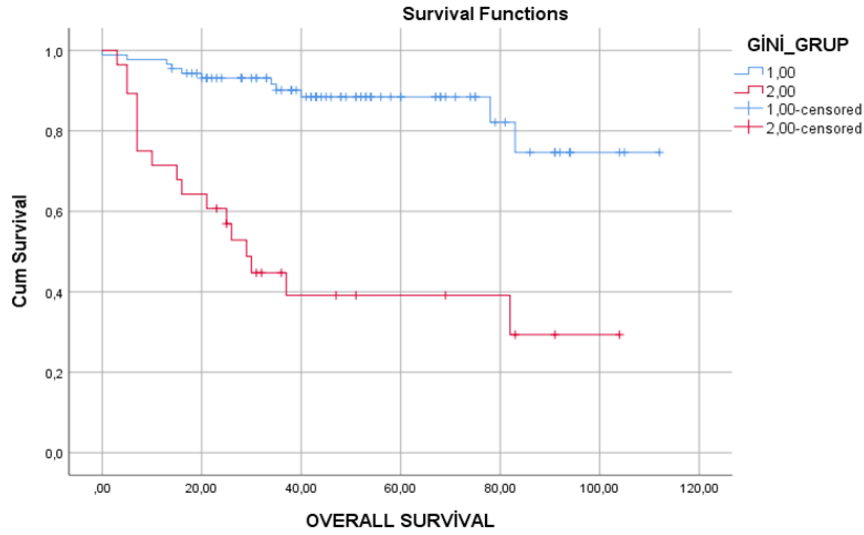
Değişkenler	Kişi Sayısı	Ölüm Sayısı n(%)	Ortalama	%95 GA		Log rank
			(Ay)	Alt Sınır	Üst Sınır	p
Masseter İndeksi						
Düşük	62	23(37,1)	68,9	58,2	79,5	<0,001
Yüksek	84	7(8,3)	103,6	97,6	109,6	
GİNİ						
Düşük	88	11(12,5)	97,2	89	105,4	<0,001
Yüksek	28	17(60,7)	48,7	32,4	65	

MKİ'ye göre yapılan OS analizinde, MKİ düşük hastalarda ortalama OS süresi 68.9 ay (95% GA: 58.2–79.5) iken, MKİ yüksek hastalarda bu süre 103.6 ay (95% GA: 97.7–109.6) olarak bulunmuştur. MKİ düşük hastalarda medyan OS süresi 83 ay olarak hesaplanmış, MKİ yüksek hastalarda ise medyan sağkalıma ulaşamamıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). MKİ ait OS grafiği şekil 4.4.1.'de verilmiştir.

GİNİ'ye göre yapılan analizde, düşük GİNİ grubundaki hastaların ortalama OS süresi 97,2 ay (GA %95: 89 –105,4) olarak bulunmuştur. Yüksek GİNİ grubundaki hastaların ise 48,7 ay (GA %95: 32,4–65) olarak bulunmuştur. Ayrıca, yüksek GİNİ grubunda medyan OS süresi 29 ay (95% CI: 21.2–36.8) olarak hesaplanmıştır. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). Düşük GİNİ grubunda medyan sağkalıma ulaşamamıştır, bu da bu gruptaki hastaların sağkalımının daha uzun olduğunu göstermektedir. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. GİNİ'ye ait OS grafiği şekil 4.4.2.'te verilmiştir.



Şekil 4.4.1. Masseter Kas İndeksine göre OS grafiği



Şekil 4.4.2. GİNİ'ye göre OS grafiği

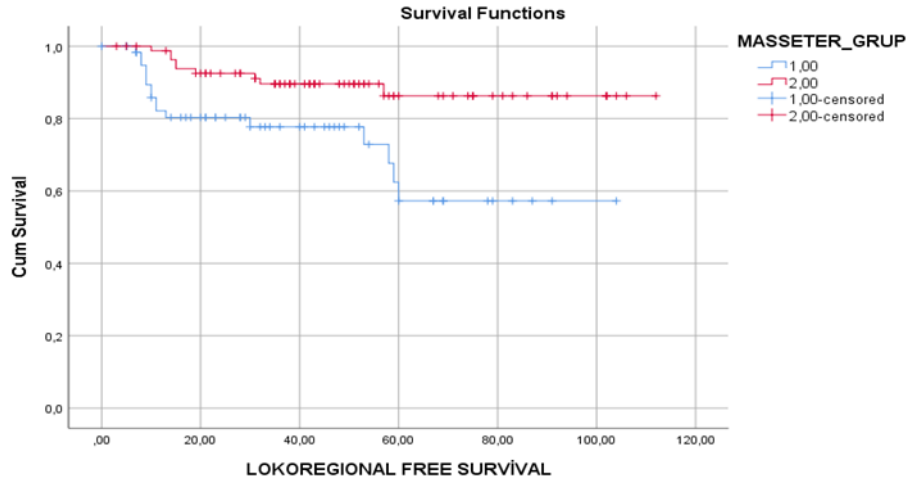
İndekslere ait LRFS sonuçları çizelge 4.4.2.'de verilmiştir.

Çizelge 4.4.2. İndekslerin LRFS Sonuçları

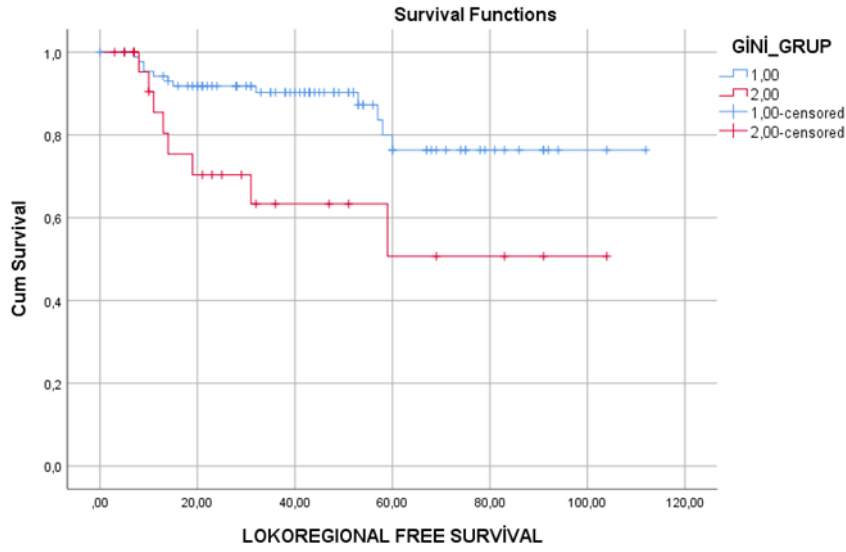
Değişkenler	Kişi Sayısı	Lokal Nüks n/%)	Ortalama	%95 GA		Log rank
			(Ay)	Alt Sımr	Üst Sımr	p
Masseter indeksi						
Düşük	62	16(25,8)	74	62	85,9	0,004
Yüksek	84	9(10,7)	100,5	93,4	107,6	
GİNİ						
Düşük	88	12(13,6)	94,8	85,8	103,8	0,008
Yüksek	28	8(28,6)	66,1	46,1	86,1	

Düşük MKİ grubunda 16 hastada (%25,8) lokal nüks gözlenirken, ortalama LRFS süresi 73.9 ± 6.1 ay (95% CI: 62.0–85.9) olarak bulunmuştur. Yüksek MKİ grubunda ise 9 hastada (%10,7) lokal nüks tespit edilirken, ortalama LRFS süresi 100.5 ± 3.6 ay (95% CI: 93.4–107.6) olarak bulunmuştur. Kaplan Meier analize sonucuna göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MKİ'ye ait LRFS grafiği şekil 4.4.3.'te verilmiştir.

Düşük GİNİ grubunda 12 hastada (%13,6) lokal nüks gözlenirken, ortalama LRFS süresi 94.8 ± 4.6 ay (95% CI: 85.8–103.8) olarak bulunmuştur. Yüksek GİNİ grubunda ise 8 hastada (%28,6) lokal nüks tespit edilirken, ortalama LRFS süresi 66.1 ± 10.2 ay (95% CI: 46.1–86.1) olarak belirlenmiştir. Kaplan Meier analizi sonucunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GİNİ'ye ait LRFS grafiği şekil 4.4.4.'te verilmiştir.



Şekil 4.4.3. Masseter Kas İndeksi gruplarına ait LRFS grafiği



Şekil 4.4.4. GİNİ gruplarına ait LRFS grafiği

İndekslere ait PFS analiz sonuçları aşağıdaki çizelge 4.4.3.'te verilmiştir.

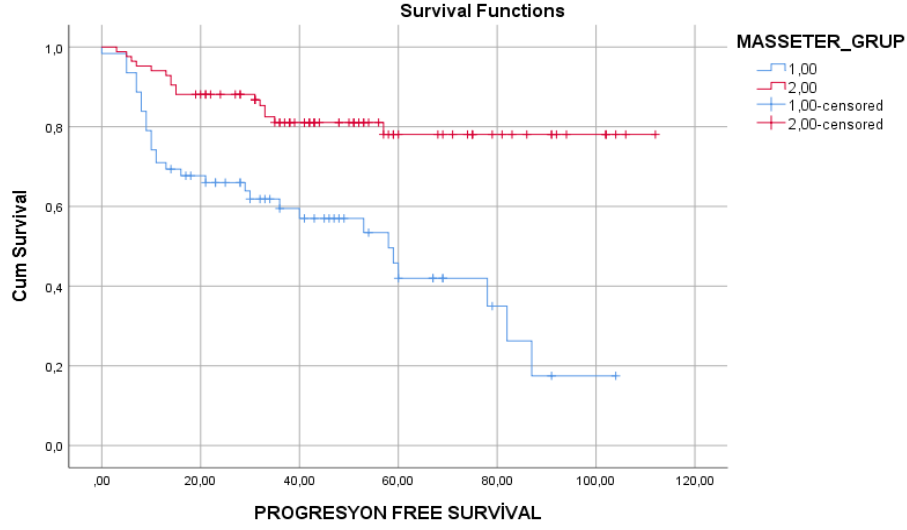
Çizelge 4.4.3. İndekslerin PFS Sonuçları

Değişkenler	Kişi Sayısı	Progresyon n/%)	Ortalama	%95 GA		Log rank
			(Ay)	Alt Sınır	Üst Sınır	p
Masseter İndeksi						
Düşük	62	32(51,6)	53,2	42,6	63,8	<0,001
Yüksek	84	16(19,0)	92,7	84,1	101,2	
GİNi						
Düşük	88	22(25,0)	82,1	71,7	92,6	<0,001
Yüksek	28	18(64,3)	43,7	27,2	60,1	

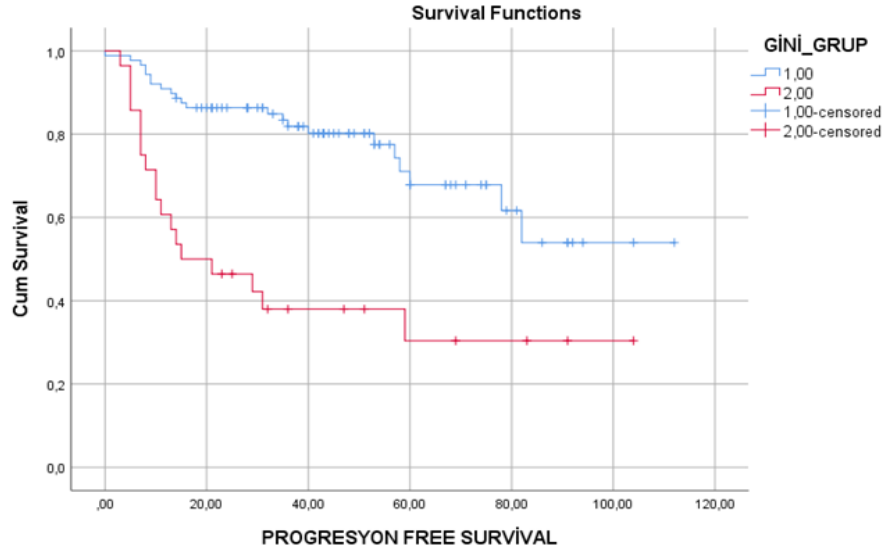
Düşük MKİ grubunda ortalama PFS süresi 53.2 ± 5.4 ay (95% CI: 42.6–63.8), yüksek MKİ grubunda ise 92.7 ± 4.4 ay (95% CI: 84.1–101.2) olarak hesaplanmıştır. Toplam kohortta ortalama PFS süresi 76.1 ± 4.1 ay (95% CI: 68.0–84.3) olarak bulunmuştur. Kaplan-Meier analizine göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. MKİ'ye göre PFS eğrisi şekil 4.4.5.'te verilmiştir.

Düşük GİNİ grubunda ortalama PFS süresi 82.1 ± 5.3 ay (95% CI: 71.7–92.6), yüksek GİNİ grubunda ise 43.7 ± 8.4 ay (95% CI: 27.2–60.1) olarak elde edilmiştir. Toplam kohortta ortalama PFS süresi 73.7 ± 4.8 ay (95% CI: 64.4–83.1)

olarak bulunmuştur. Kaplan-Meier analizine göre gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. GİNİ'ye göre PFS eğrisi şekil 4.4.6.'da verilmiştir.



Şekil 4.4.5. Masseter Kas İndeksi gruplarına göre PFS eğrisi



Şekil 4.4.6. GİNİ gruplarına ait progresyonsuz sağ kalım eğrisi

4.5. Cox Regresyon Analiz Sonuçları

Hastaların OS ve PFS'leri üzerine etkili faktörlerin Cox regresyon analizleri yapılmıştır. Ancak 146 hastalık kohortumuzda, 30 hastanın kan parametrelerine ulaşamadığından 116 hastanın GİNİ değeri hesaplanabilmiştir. Bu yüzden çok değişkenli Cox regresyon analizine GİNİ dahil edilerek ve edilmeyerek 2 model oluşturulmuştur. OS için oluşturulan modeller çizelge 4.5.1. ve çizelge 4.5.2.'de, PFS için oluşturulanlar çizelge 4.5.3. ve çizelge 4.5.4.'de verilmiştir.

Çizelge 4.5.1. OS Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GINİ dahil)

		Tek Değişkenli Analiz p Değeri	Çok Değişkenli Analiz p Değeri	HR (95% GA)
Maseter Kas İndeksi	Düşük	<0,001	0,016	2,94 (1,22 – 7,05)
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
VKİ	Düşük	0,005	-	-
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
GİNİ	Düşük	-	-	1 (Referans)
	Yüksek	<0,001	0,004	3,31 (1,46 – 7,52)
Cinsiyet	Kadın	-	-	1 (Referans)
	Erkek	0,301	-	-
Yaş	<65	-	-	1 (Referans)
	≥65	0,098	-	-
Evre	Erken Evre	-	-	1 (Referans)
	Lokal İleri	<0,001	-	-
T	T1-T2	-	-	1 (Referans)
	T3-T4	<0,001	0,002	4,33 (1,69 – 11,09)
N	N0-N1	-	-	1 (Referans)
	N2-N3	<0,001	0,004	3,39 (1,48 – 7,76)
Primer Tümör Yerleşimi	Glottik	-	-	1 (Referans)
	Supraglottik	0,023	-	-
	Transglottik	<0,001	-	-
ECOG	0	-	-	1 (Referans)
	1	<0,001	-	-
	2	<0,001	-	-
Eş Zamanlı KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	<0,001	-	-
İndüksiyon KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	0,14	-	-

HR= Hazards Ratio, GA= Güven Aralığı

GİNİ indeksi dahil edilerek yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde (Backward Wald yöntemi), OS üzerinde etkili olabileceği düşünülen tüm değişkenler modele dahil edilmiştir. Buna göre MKİ, GİNİ, T evresi ve N evresi çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiş ve OS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Düşük MKİ'ye sahip hastalarda ölüm riski, yüksek MKİ'ye sahip hastalara göre 2,94 kat artmıştır (HR = 2.94; 95 % CI: 1.22–7.05; p = 0,016). Yüksek GİNİ değerine sahip hastaların ölüm riski, düşük GİNİ değerine sahip hastalara göre 3,31 kat arttığı bulunmuştur (HR = 3.31; 95 % CI: 1.46–7.52; p=0,004). T3-T4 evresindeki hastalarda ölüm riski, T1-T2 evresine göre 4,33 kat artmış (HR = 4.33; 95 % CI: 1.69–11.09; p = 0,002); N2-3 evresindeki hastaların ölüm riski ise N0-1 hastalara göre 3,39 kat artmış olarak hesaplanmıştır (HR = 3.39; 95 % CI: 1.48–7.76; p = 0,004).

Çizelge 4.5.2. OS Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil değil)

		Tek Değişkenli Analiz p Değeri	Çok Değişkenli Analiz p Değeri	HR (95% GA)
Masseter Kas İndeksi	Düşük	<0,001	0,004	3,54 (1,48 – 8,44)
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
VKİ	Düşük	0,005	-	-
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
Cinsiyet	Kadın	-	-	1 (Referans)
	Erkek	0,301		
Yaş	<65	-	-	1 (Referans)
	≥65	0,098		
Evre	Erken Evre	-	-	1 (Referans)
	Lokal İleri	<0,001		
T	T1-T2	-	-	1 (Referans)
	T3-T4	<0,001	0,017	2,99 (1,21 – 7,39)
N	N0-N1	-	-	1 (Referans)
	N2-N3	<0,001	0,011	3,03 (1,29 – 7,13)
Primer Tümör Yerleşimi	Glottik	-	-	1 (Referans)
	Supraglottik	0,023	-	-
	Transglottik	<0,001	-	-
ECOG	0	-	-	1 (Referans)
	1	<0,001	-	-
	2	<0,001	0,013	6,88 (1,51- 31,29)
Eş Zamanlı KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	<0,001	-	
İndüksiyon KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	0,14	-	
HR= Hazards Ratio, GA= Güven Aralığı				

GİNİ dışarıda bırakılarak yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde (Backward Wald yöntemi), OS üzerinde etkili olabileceği düşünülen tüm değişkenler modele dahil edilmiştir. Buna göre MKİ, ECOG performans durumu, T evresi ve N evresi çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiş ve OS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Düşük MKİ'ye sahip hastalarda ölüm riski, yüksek MKİ'ye sahip hastalara göre 3,54 kat artmıştır (HR = 3,54; 95 % CI: 1.48–8,44; p = 0,004). ECOG 2 hastalar ECOG 0 hastalara göre ölüm riski 6,88 kat artmıştır (HR = 6,88; 95 % CI: 1.51–31,29; p = 0,013). Ayrıca ECOG performans durumu genel olarak modelde OS'yi anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur (p = 0.029). T3-T4 evresindeki hastalarda ölüm riski, T1-T2 evresine göre 2,99 kat artmış (HR = 2,99; 95 % CI: 1.21–7,39; p = 0,017); N2-3 evresindeki

hastaların ölüm riski ise N0-1 hastalara göre 3,03 kat artmış olarak hesaplanmıştır (HR = 3.03; 95 % CI: 1.29–7.13; p = 0,011).

Sadece tek değişkenli analizde anlamlı bulunan ancak çok değişkenli modele dahil edilmeyen değişkenler; düşük VKİ (p=0,005), eş zamanlı kemoterapi uygulanması (p<0,001), ECOG 1 (p<0,001), primer tümör yerleşiminin supraglottik (p = 0,023) ve transglottik (p<0,001) olmasıdır. Bu değişkenlerin çok değişkenli modele alınmamasının nedeni, model oluşturulurken Backward Wald yöntemi ile değişken seçimi yapılmış olmasıdır.

Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan değişkenler ise cinsiyet (p = 0,301), yaş (≥ 65 yaş; p = 0,098), evre (p = 0,098) ve indüksiyon kemoterapisi uygulanması (p= 0,140) olmuştur. Bu değişkenler, modelde ölüm riski ile anlamlı bir ilişki göstermediğinden hem çok değişkenli modele dahil edilmemiş hem de prognostik değeri bulunmamıştır.

Çizelge 4.5.3. Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil)

		Tek Değişkenli Analiz p Değeri	Çok Değişkenli Analiz p Değeri	HR (95% GA)
Masseter Kas İndeksi	Düşük	<0,001	0,019	2,84 (1,18 – 6,79)
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
VKİ	Düşük	0,003	-	-
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
GİNİ	Düşük	-	-	1 (Referans)
	Yüksek	<0,001	0,003	3,43 (1,52 – 7,75)
Cinsiyet	Kadın	-	-	1 (Referans)
	Erkek	0,356	-	-
Yaş	<65	-	-	1 (Referans)
	≥65	0,142	-	-
Evre	Erken Evre	-	-	1 (Referans)
	Lokal İleri	<0,001	-	-
T	T1-T2	-	-	1 (Referans)
	T3-T4	<0,001	0,003	4,22 (1,64 – 10,81)
N	N0-N1	-	-	1 (Referans)
	N2-N3	<0,001	0,018	2,65 (1,18 – 5,95)
Primer Tümör Yerleşimi	Glottik	-	-	1 (Referans)
	Supraglottik	0,024	-	-
	Transglottik	<0,001	-	-
ECOG	0	-	-	1 (Referans)
	1	<0,001	-	-
	2	<0,001	-	-
Eş Zamanlı KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	<0,001	-	-
İndüksiyon KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	0,171	-	-

HR= Hazards Ratio, GA= Güven Aralığı

GİNİ indeksi dahil edilerek yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde (Backward Wald yöntemi), PFS üzerinde etkili olabileceği düşünülen tüm değişkenler modele dahil edilmiştir. Buna göre MKİ, GİNİ, T evresi ve N evresi çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiş ve PFS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Düşük MKİ'ye sahip hastalarda progresyon riski, yüksek MKİ'ye sahip hastalara göre 2,84 kat artmıştır (HR = 2.84; 95 % CI: 1.18–6.79; p = 0,019). Yüksek GİNİ değerine sahip hastaların progresyon riski, düşük GİNİ değerine sahip hastalara göre 3,43 kat arttığı bulunmuştur (HR =

3.43; 95 % CI: 1.52–7.75; p=0,003). T3-T4 evresindeki hastalarda progresyon riski, T1-T2 evresine göre 4,22 kat artmış (HR = 4.22; 95 % CI: 1.64–10.81; p = 0,003); N2-3 evresindeki hastaların progresyon riski ise N0-1 hastalara göre 2,65 kat artmış olarak hesaplanmıştır (HR = 2,65; 95 % CI: 1.18–5.95; p = 0,018).

Çizelge 4.5.4. Progresyonsuz Sağkalım Üzerine Etkili Faktörlerin Tek ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları (GİNİ dahil değil)

		Tek Değişkenli Analiz p Değeri	Çok Değişkenli Analiz p Değeri	HR (95% GA)
Masseter Kas İndeksi	Düşük	<0,001	0,003	3,86 (1,60 – 9,31)
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
VKİ	Düşük	0,003	-	-
	Yüksek	-	-	1 (Referans)
Cinsiyet	Kadın	-	-	1 (Referans)
	Erkek	0,356	-	-
Yaş	<65	-	-	1 (Referans)
	≥65	0,142	-	-
Evre	Erken Evre	-	-	1 (Referans)
	Lokal İleri	<0,001	-	-
T	T1-T2	-	-	1 (Referans)
	T3-T4	<0,001	0,014	3,08 (1,25 – 7,59)
N	N0-N1	-	-	1 (Referans)
	N2-N3	<0,001	0,037	2,40 (1,05 – 5,48)
Primer Tümör Yerleşimi	Glottik	-	-	1 (Referans)
	Supraglottik	0,024	-	-
	Transglottik	<0,001	-	-
ECOG	0	-	-	1 (Referans)
	1	<0,001	-	-
	2	<0,001	0,013	7,36 (1,53-35,31)
Eş Zamanlı KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	<0,001	-	-
İndüksiyon KT	Yok	-	-	1 (Referans)
	Var	0,171	-	-

HR= Hazards Ratio, GA= Güven Aralığı

GİNİ dışarıda bırakılarak yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde (Backward Wald yöntemi), PFS üzerinde etkili olabileceği düşünülen tüm değişkenler modele dahil edilmiştir. Buna göre MKİ, ECOG performans durumu, T evresi ve N evresi çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiş ve PFS üzerinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır. Düşük MKİ'ye sahip hastalarda progresyon riski, yüksek MKİ'ye sahip hastalara göre 3,86 kat artmıştır

(HR = 3,86; 95 % CI: 1.60–9.31; p = 0,003). ECOG 2 hastalar ECOG 0 hastalara göre progresyon riski 7,36 kat artmıştır (HR = 7,35; 95 % CI: 1.53–35.31; p = 0,013). Ayrıca ECOG performans durumu değişkeni genel olarak PFS'yi anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur (p=0,042). T3-T4 evresindeki hastalarda progresyon riski, T1-T2 evresine göre 3,08 kat artmış (HR = 3,08; 95 % CI: 1.25–7.59; p = 0,014); N2-3 evresindeki hastaların progresyon riski ise N0-1 hastalara göre 2,40 kat artmış olarak bulunmuştur (HR = 2,40; 95 % CI: 1.05–5.48; p = 0,037).



5. TARTIŞMA

Larinks kanseri, baş-boyun bölgesinin maligniteleri arasında en sık görülen kanser türüdür. Erken evrede RT veya cerrahi tedaviyle yüksek kür oranlarına ulaşılmaktadır. Lokal ileri evrede ise organ fonksiyonlarını koruyucu tedavi stratejileri kapsamında eş zamanlı KRT standart tedavi yaklaşımı olarak kabul edilmektedir. Ancak klinik ve patolojik özellikleri benzer hastalar arasında bile tedavi yanıtlarının ve sağkalım sonuçlarının belirgin değişkenlik göstermesi, yeni ve daha duyarlı prognostik belirteçlere duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser prognozunun sadece tümöre özgü parametrelerle açıklanamayacağını desteklemektedir. Hastanın beslenme durumunun, sistemik inflamasyon ve immün yanıtının tedavi başarısı üzerinde belirleyici olabileceğini göstermektedir. Bundan dolayı miyopeni ve miyosteatoz gibi kasa bağlı göstergeler, GİNİ gibi inflamasyon ve beslenme durumunu tek bir formülde belirten indeksler, kanser prognozunun belirlenmesinde önemi giderek artmaktadır. Miyopeni, iskelet kası kitlesinde azalma ile karakterize olup hem kansere bağlı katabolik süreçlerin hem de tedaviye bağlı inflamatuvar yanıtın sonucu olarak gelişebilmektedir. Ayrıca tedavi toleransının azalması, komplikasyon riskinin artması ve sağkalımın azalmasıyla ilişkilendirilmektedir (79). Miyosteatoz ise kas içi yağlanmayı ve buna bağlı olarak kas kalitesindeki bozulmayı yansıtan radyolojik bir belirteç tanımlanmakta olup farklı kanser türlerinde sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (91). Bu doğrultuda çalışmamızda masseter kasından elde edilen HUAC değeri miyosteatozun görüntüleme temelli bir belirteci olarak değerlendirilmiştir. GİNİ, Topkan ve ark. tarafından tanımlanmış olup; hastanın inflamatuvar yükünü (CRP, nötrofil, monosit, trombosit) ve immün-nutrisyonel durumunu (lenfosit, albümin) tek bir formülde birleştiren kapsamlı bir biyolojik göstergedir (95). Farklı malignitelerde yüksek GİNİ değerlerinin daha kısa genel ve PFS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, literatürde larinks kanserinde GİNİ'nin prognostik değerini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde definitif radyoterapi ile tedavi edilen larinks kanserli hastalarda miyopeni, miyosteatoz ve GİNİ'nin prognoz üzerine etkisinin birlikte değerlendirildiği herhangi bir çalışma yoktur. Bu açıdan çalışmamız iki farklı mekanizmayı temsil eden kas kitlesi, kas dansitesi ile sistemik inflamasyon-immünnutrisyonel durum etkileşimini aynı hasta grubunda inceleyen ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır.

Literatürde daha önce miyopeni için masseter kasını kullanarak yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. McGoldrick ve ark. 65 yaş üstü 111 baş-boyun kanserli hastada yaptıkları çalışmada masseter kası alanı (MKA) ile OS arasındaki ilişkiyi incelemiş ve düşük MKA'ya sahip hastalarda OS'nin anlamlı olarak azaldığını göstermiştir (89). Van Hausden ve ark. yaptıkları çalışmada ise 99 baş-boyun kanserine sahip hastada masseter kasına ait parametrelerin, C3 ve L3 seviyelerinden ölçülen iskelet kası alanı ve OS ile olan ilişkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucuna göre düşük MKİ değerine sahip hastalarda, OS'nin anlamlı olarak daha kısa olduğu ve MKİ'nin çok değişkenli analizde OS için bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Ayrıca masseter kası parametrelerinin, C3 ve L3 seviyelerinde yapılan iskelet kas ölçümlerine alternatif olabileceği vurgulanmıştır. (97). Pehlivan ve ark. lokal ileri nazofarinks tanılı 97 hastada total masseter kas hacminin (MKH) sağkalım üzerindeki etkisini incelemişlerdir. Düşük MKH'a sahip hastalarda OS ve PFS'nin anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir (98).

Baş-boyun kanserleri dışında diğer kanserlerde de masseter kasının OS ile arasındaki ilişki incelenmiştir. Morshed ve ark. Glioblastome Multiforme tanılı 79 yaş üstü hastalarda yaptıkları çalışmada, masseter kas çapının (MKÇ) azalmasının OS'yi ve ameliyat sonrası 90 günlük mortaliteyi anlamlı olarak olumsuz etkilediğini bulmuşlardır (99). Kamada ve ark. ise özofagus kanseri tanılı 70 hastada ameliyat öncesi ölçülen MKA'nın daha kısa OS'ye ve DFS'ye sahip olduğunu bulmuşlar ve mortaliteyi öngörme açısından yararlı bir prognostik gösterge olabileceğini bildirmiştir (100).

Bizim çalışmamızda miyopeni varlığı $2,83 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 'nin altındaki MKİ değeri olarak tanımlanmış ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu olarak düşük MKİ değerine sahip hastaların anlamlı olarak daha kısa OS'ye sahip olduğu bulunmuştur.

Ayrıca çalışmamızda düşük MKİ değerine sahip hastaların LRFS ve PFS süreleri de anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Literatürdeki çalışmaların ve çalışmamızın sonuçları düşünüldüğünde hastaların tedavi sonuçlarını daha önceden doğru bir şekilde tahmin etmek; hastaların tedavilerinin kişiselleştirilmesinde, tedavi sürecindeki yan etki yönetiminde ve destek tedavilerin gerekliliği konusunda yararlı olabilecektir. Örneğin yüksek riskli bir hastada daha erken destekleyici önlemlerin alınması, hastanın tedaviye toleransını arttırabilir ve olası tedaviye ara verme durumlarının önüne geçebilir. Çalışmamızda düşük MKİ, ileri T evresi ve ileri N evresi OS üzerinde olumsuz bağımsız birer prognostik göstergelerdir. Benzer sonuçlar Pehlivan ve ark. yaptığı çalışmada da bulunmuştur (98). Larinks kanserinin görülme sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, çalışmamız tedavi öncesinde kolaylıkla hesaplanabilen MKİ'nin, prognozu öngörmeye pratik ve klinik açıdan yararlı bir belirteç olabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle ek bir görüntüleme gerektirmeden, rutin RT öncesi simülasyon BT kesitlerinden hesaplanabilmesi, klinik kullanımını kolaylaştırmaktadır.

İnflamasyonun tümör mikroçevresi üzerinde proliferasyonu, anjiogenezi ve metastaz riskini arttırdığı bilinmektedir (101). Bu yüzden çalışmalarda sistemik inflamatuvar belirteçlerin çeşitli maligniteler üzerindeki prognostik etkisi değerlendirilmektedir. Larinks kanserinde de çeşitli inflamatuvar ve immünnutrisyonel indekslerin prognoz üzerindeki etkisini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Örneğin Xun ve ark larinks SHK tanılı 151 hastayı içeren çalışmalarında ameliyat öncesi inflamatuvar belirteçlerin prognoz üzerine etkilerini araştırmışlar ve ameliyat öncesi yüksek nötrofil-lenfosit-oranı (NLO), platelet-lenfosit-oranı (PLO) ve monosit-lenfosit-oranının (MLO) kötü prognozla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (102). Başka bir çalışmada ise Koca ve ark. definitif radyoterapi alan larinks kanseri hastalarında inflamatuvar belirteçlerin prediktif değerini incelemiş ve PFS için CRP'nin, OS için NLO'nun kötü prognostikler olabileceğini vurgulamıştır (103). Onan ve ark. ise total larenjektomi yapılan 111 larinks kanserli hastada prognostik nutrisyonel indeksi (PNI) incelemiş ve PNI<45 olan hastaların mortalite oranlarının anlamlı olarak arttığını ve PNI'nin bağımsız bir prognostik belirteç olabileceğini değerlendirmişlerdir (104). Başka bir çalışmada ise Büyük ve ark. ileri evre larinks kanserli hastalarda sistemik immün inflamasyon indeks (SII), hemoglobin-

albumin-lenfosit-platelet (HALP) skoru ve PNI' nin rekürrens ve sağkalım üzerindeki etkisini incelemiş; yüksek SII'nin rekürrens oranını artırdığı, düşük PNI ve HALP skorlarının ise sağkalımı olumsuz etkilediğini göstermişlerdir (105).

Literatürde yapılan bu çalışmalar sistemik inflamasyonun, immün ve nutrisyonel durumun larinks kanserinin prognozu üzerinde etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak GİNİ'nin larinks kanseri üzerindeki prognostik değerini inceleyen bir çalışma daha önce bildirilmemiştir. Topkan ve ark. tarafından tanımlanan GİNİ; $(\text{CRP} \times \text{Monosit sayısı} \times \text{Platelet sayısı} \times \text{Nötrofil sayısı}) / (\text{Albumin} \times \text{Lenfosit})$ formülü ile hesaplanmakta olup, sistemik inflamatuvar yanıtı ve immünonutrisyonel kapasiteyi aynı formülde bütünleştiren bir göstergedir (95). Ayrıca GİNİ, bileşenleri üzerinden yeniden bir tanımlama yaparak da incelenebilir. Buna göre CRP/Albumin oranı (CAO) ile GİNİ'nin biyokimyasal ve beslenme durumu incelenebilirken, Pan-immün-inflamasyon değeri (PID) ile GİNİ'nin hücresel ve immün yanıtı incelenebilir. PID, $(\text{monosit} \times \text{nötrofil} \times \text{trombosit}) / (\text{lenfosit})$ formülü ile hesaplanır. CAO ve PID'nin çarpımı GİNİ'yi oluşturur. Literatürde daha önce PID ile CAO'nun larinks kanseri üzerindeki prognostik etkisi ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Örneğin Shi ve ark. larinks ve farinks ca tanılı hastalarda yüksek PID'nin daha kısa OS ve PFS ile ilişkili olduğunu ve çok değişkenli analizde bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (106). Baş-boyun kanserli hasta grubunu içeren başka çalışmalarda da yüksek PID değerleri olumsuz bir prognostik faktör olarak bulunmuş ve OS'yi anlamlı olarak kısalttığı tespit edilmiştir (107, 108).

Larinks kanserinin CAO ile olan ilişkisine baktığımızda ise Yu ve ark.'nın larinks SHK tanılı 129 hastada yaptıkları çalışmada, yüksek CAO'nun nodal metastaz, ileri evre, nüks ile anlamlı ilişkisi tespit edilmişken, OS ve DFS için bağımsız kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (109). Başka bir çalışmada ise cerrahi yapılmış larinks ve farinks kanseri tanılı 56 hastada yüksek CAO değerlerinin daha kısa sağkalımla ilişkili bulunmuş ve prognostik açıdan önemli bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (110). Baş-boyun kanserli hastalarda CAO'nun prognostik önemini inceleyen bir meta-analizde ise yüksek CAO değerinin

sağkalımları olumsuz etkilediğini ve baş-boyun kanseri hastalarında kötü bir prognozu öngördüğünü bildirmişlerdir (111).

Bizim çalışmamızda GİNİ için referans değer 139,67 olarak belirlenmiş olup, bu değer üzerinde kalanlar yüksek GİNİ, altında kalanlar ise düşük GİNİ olarak gruplara ayrılmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre yüksek GİNİ değerine sahip bireylerin OS, LRFS ve PFS oranları anlamlı olarak düşük bulunmuş ve çok değişkenli analizde OS ve PFS için olumsuz bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar GİNİ'nin yüksek olduğu hastalarda inflamasyonun baskın, immünonutrisyonel durumun zayıfladığını, bunun da prognozu olumsuz etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar GİNİ'nin diğer kanser türlerinde yapılan çalışmaları ile tutarlıdır. GİNİ ilk defa Topkan ve ark. tarafından evre 3C küçük hücre dışı akciğer kanseri 802 hastanın dahil edildiği çalışmada değerlendirilmiş ve yüksek GİNİ değerlerinin daha kısa OS, PFS'ye sahip olduğu gösterilmiştir (95). GİNİ'nin, daha sonra yapılan glioblastome multiforme, derece 4 diffüz gliom, özofagus kanseri gibi maligniteler üzerinde yapılan çalışmalarda prognostik belirteç olabileceği gösterilmiştir (96, 112, 113). Bu çalışmalarda yüksek GİNİ değerine sahip hastaların OS ve PFS'leri anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur.

Çalışmamızda masseter kasının radyodansitesini gösteren HUAC değeri, miyosteatozun görüntüleme temelli bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Literatürde baş-boyun kanserli hastalarda miyosteatozun yani azalmış kas radyodansitesinin prognostik etkisini inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Mevcut çalışmaların çoğunda kas radyodansitesi genellikle C3 vertebra düzeyinden ya da L3 vertebra düzeyinden ölçülmüş ve genel kas kalitesinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Örneğin Ordonez ve ark.'nın baş-boyun kanserli hastalarda yaptıkları bir çalışmada, C3 vertebra düzeyinden ölçülen iskelet kası radyodansitesinin, OS ve LK ile arasında anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir (114). Benzer şekilde küratif radyoterapi uygulanan baş-boyun kanserli hastalarda yapılan bir başka çalışmada ise L3 vertebra düzeyinden tespit edilen miyosteatozun OS üzerinde bağımsız bir prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (115). Bardoscia

ve ark. yaptığı çalışmada ise, baş-boyun kanserli hastalarda L3 vertebra düzeyinden tespit ettikleri düşük kas radyodansitesinin OS üzerinde olumsuz prognostik bir faktör olduğu bildirilmiştir (116).

Buna karşın, çalışmamızda definitif radyoterapi alan larinks kanserli hastalarda HUAC'ın ne OS ne de PFS açısından anlamlı bir belirteç olmadığı görülmüştür. Literatürde MKİ ve HUAC'ın çeşitli kanserlerdeki prognostik önemine dair birçok çalışma olmasına karşın, çalışmamız MKİ'nin, HUAC'a göre daha güvenilir bir prognostik faktör olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bulguları, hem GİNİ'nin hem de MKİ'nin larinks kanseri hastalarında prognostik öngörü gücüne sahip, klinik açıdan değerli belirteçler olduğunu ortaya koymaktadır. Çalışmamızda GİNİ'nin sağkalımları anlamlı düzeyde ayırt edebilmesi, literatürde farklı malignitelerde gösterilmiş olan prognostik etkileriyle uyumludur. Benzer şekilde, MKİ'nin düşük olduğu hastalarda sağkalımın belirgin biçimde daha kısa bulunması, kas kütlesi azalmasının uzun dönem sonuçlar üzerindeki olumsuz etkilerini bildiren önceki çalışmalarla paralellik göstermektedir. GİNİ'nin rutin kan parametreleri ile, MKİ'nin tek kesit BT görüntülerinden kolaylıkla hesaplanabilir olması, ek maliyet veya zaman yükü oluşturmada hastaların pratik olarak erken dönemde risk sınıflandırılmasının yapılmasına katkı sağlayabilir. GİNİ ve MKİ'nin tedavi öncesi hasta değerlendirmelerine dahil edilmesi, yüksek riskli hasta gruplarının daha doğru belirlenmesine yardımcı olabilir. Böylece bireyselleştirilmiş tedavi stratejilerinin oluşturulmasına katkı sağlayabilir.

Ayrıca çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. İlk olarak çalışmamız tek merkezli ve retrospektif tasarlanmış bir araştırmadır. Bu nedenle öngörülemeyen yanlılıklar sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. İkinci olarak önceki kas indeksi tabanlı çalışmalar kadınlar ve erkekler için farklı bir kesme değer kullanırken, biz çalışmamızda kadın hasta sayısı az olduğundan dolayı her iki cinsiyet için birleşik bir kesme değer seçtik. Üçüncü olarak çalışmamız retrospektif olduğu için hasta kohortumuzdaki tüm hastaların kan parametrelerine ulaşamadık. Dördüncü olarak doğrulama grubumuzun olmaması, MKİ ve GİNİ'nin prediktif değerini değerlendirmemizi sınırlamış olabilir. MKİ ve GİNİ'nin larinks kanserindeki

prognostik belirteçler olarak kullanımını doğrulamak için geniş çaplı, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ

MKİ ile tanımlanan miyopeni ile inflamasyon ve immünonutrisyonun birleşik göstergesi olan GİNİ'nin, definitif radyoterapi uygulanan larinks hastalarında OS, PFS ve LRFS'yi anlamlı olarak etkiledikleri ve bağımsız birer prognostik faktör oldukları belirlenmiştir. Düşük MKİ ve yüksek GİNİ'ye sahip hastaların OS, PFS, LRFS'si anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Ayrıca T ve N evresinin ileri olmasının literatürle uyumlu olarak sağkalım sonuçlarını etkilediği tespit edilmiştir. Mevcut çalışmamız definitif radyoterapi uygulanan larinks kanseri hastalarında miyopeni ve GİNİ'nin prognoz üzerine etkisini inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma sonuçlarımız MKİ'nin ve GİNİ'nin prognozu öngörmede pratik ve klinik açıdan yararlı belirteçler olabileceğini ortaya koymaktadır. MKİ'nin ek bir görüntüleme gerektirmeden hesaplanabilmesi ve rutin kan tetkiklerinden GİNİ değerine kolaylıkla ulaşılabilmesi bu parametrelerin klinik kullanımını kolaylaştırmaktadır. İlerleyen yıllarda MKİ gibi miyopeni belirteçlerinin ve GİNİ gibi sistemik inflamatuvar belirteçlerinin bu hasta grubunda genel yaşam beklentisinin değerlendirilmesi ve tedavi algoritmalarına dahil edilmesi açısından dikkate alınabilir. Ancak bu sonuçların doğrulanabilmesi için geniş hasta sayılarını içeren, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

Çalışmamızda definitif radyoterapi uygulanan larinks kanserli hastalarda miyopeni, miyosteatoz ve inflamatuvar belirteçlerin prognoz üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza 2015-2024 yılları arasında larinks kanseri nedeniyle definitif radyoterapi uygulanmış 146 hasta dahil edilmiştir. Miyopeni ve miyosteatozun değerlendirilmesi için masseter kas indeksi (MKİ) ve Hounsfield ünite ortalama hesaplaması (HUAC) kullanılmıştır. Bu değerler zigomatik arkın 2 cm altından, tek bir aksiyel BT kesitinden elde edilmiştir. İnflamatuvar belirteç olarak Global-İmmün-Nutrisyon-İnflamasyon-İndeksi (GİNİ) kullanılmış ve orijinal formülü ile hesaplanmıştır: $GİNİ = [(C\text{-reaktif protein} \times \text{Monosit} \times \text{Trombosit} \times \text{Nötrofil}) \div (\text{Albümin} \times \text{Lenfosit})]$. MKİ, HUAC ve GİNİ için kesme değerlerini belirlemek için ROC eğrisi analizi kullanılmıştır. Miyopeni, miyosteatoz ve GİNİ'nin sağkalım analizleri için Kaplan Meier ve log-rank analizi kullanılmıştır. Ayrıca OS ve PFS üzerindeki etkileri tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Çalışmamızın median takip süresi 50 ay ve genel sağkalım süresi ortalama 89,6 aydır. ROC analizi sonucunda GİNİ için optimal kesme değeri 139,67, MKİ için 2,83 cm²/m² olarak belirlenmiştir. Yüksek GİNİ'ye sahip olan hastaların düşük GİNİ'ye sahip olanlara göre OS (p<0,001), PFS (p<0,001), LRFS (p=0,008) anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Düşük MKİ sahip hastaların OS (p<0,001), PFS (p<0,001), LRFS (p=0,004) yüksek MKİ'li hastalara göre anlamlı olarak kısa bulunmuştur. Ayrıca GİNİ ve MKİ; çok değişkenli analizde OS (GİNİ için p=0,004, MKİ için p=0,016) ve PFS (GİNİ için p=0,003, MKİ için p=0,019) açısından bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmamız definitif radyoterapi uygulanan larinks kanserli hastalarda tedavi öncesi MKİ'nin ve GİNİ'nin sağkalım sonuçlarını tahmin etmede umut vadeden belirteçler olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: larinks kanseri, radyoterapi, miyopeni, masseter kası, global immün–nutrisyon–inflamasyon–indeks

8. ABSTRACT

In this study, we aimed to investigate the prognostic significance of myopenia, myosteatorsis, and inflammatory markers in patients with laryngeal cancer treated with definitive radiotherapy. A total of 146 patients who underwent definitive radiotherapy for laryngeal cancer between 2015 and 2024 were included. Myopenia and myosteatorsis were evaluated using the masseter muscle index (MMI) and the Hounsfield Unit Average Calculation (HUAC), respectively. All measurements were obtained from a single axial CT slice acquired 2 cm below the zygomatic arch. The Global Immune–Nutrition–Inflammation Index (GINI) was used as the inflammatory biomarker and was calculated using its original formula: $GINI = [(C\text{-reactive protein} \times \text{Monocytes} \times \text{Platelets} \times \text{Neutrophils}) \div (\text{Albumin} \times \text{Lymphocytes})]$. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was performed to establish the optimal cutoff values for MMI, HUAC, and GINI. Survival outcomes in relation to myopenia, myosteatorsis, and GINI were assessed using the Kaplan–Meier method and compared using the log-rank test. Additionally, univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were conducted to determine the independent prognostic effects of these parameters on OS and PFS. The median follow-up duration was 50 months, and the mean overall survival was 89.6 months. ROC analysis identified optimal cutoff values of 139,67 for GINI and 2.83 cm²/m² for MMI. Patients with high GINI values had significantly shorter OS ($p < 0.001$), PFS ($p < 0.001$), and LRFS ($p = 0.008$) than those with low GINI values. Similarly, low MMI was associated with significantly shorter OS ($p < 0.001$), PFS ($p < 0.001$), and LRFS ($p = 0.004$) compared with high MMI. In multivariate analysis, both GINI and MMI emerged as independent prognostic factors for OS ($p = 0.004$ for GINI; $p = 0.016$ for MMI) and PFS ($p = 0.003$ for GINI; $p = 0.019$ for MMI). These findings suggest that pretreatment MMI and GINI may serve as promising biomarkers for predicting survival outcomes in patients with laryngeal cancer undergoing definitive radiotherapy.

Keywords: laryngeal cancer, radiotherapy, myopenia, masseter muscle, Global Immune–Nutrition–Inflammation Index (GINI)

9. KAYNAKÇA

1. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on larynx cancer: risk factors and oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(16):12913.
2. Cavaliere M, Bisogno A, Scarpa A, D'Urso A, Marra P, Colacurcio V, et al. Biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma: a review. *Annals of Diagnostic Pathology*. 2021;54:151787.
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2024;74(3):229-63.
4. Kara F, İlder H, Keskinçilic B, Türkyılmaz M. Türkiye kanser istatistikleri 2015. Halk Sağlığı Genel Müd Sağlık Bakanlığı. 2018.
5. Ciolofan M, Vlăescu A, Mogoantă C-A, Ioniță E, Ioniță I, Căpitănescu A-N, et al. Clinical, histological and immunohistochemical evaluation of larynx cancer. *Current health sciences journal*. 2017;43(4):367.
6. Lortet-Tieulent J, Sauer AG, Siegel RL, Miller KD, Islami F, Fedewa SA, et al. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States. *JAMA internal medicine*. 2016;176(12):1792-8.
7. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019;48(1):16-31.
8. Topkan E, Selek U. Exclusive radiologically determined myopenia does not equate to sarcopenia. *Lung Cancer*. 2025;202.
9. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020;32(1):18.
10. Zuo J-J, Tao Z-Z, Chen C, Hu Z-W, Xu Y-X, Zheng A-Y, et al. Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274:1617-31.

11. Shoffel-Havakuk H, O'Dell K, Johns III MM, Reder L, Popova M, Halperin D, et al. The rising rate of nonsmokers among laryngeal carcinoma patients: Are we facing a new disease? *The Laryngoscope*. 2020;130(3):E108-E15.
12. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(1):31-50.
13. Li MM, Zhao S, Eskander A, Rygalski C, Brock G, Parikh AS, et al. Stage migration and survival trends in laryngeal cancer. *Annals of surgical oncology*. 2021;28:7300-9.
14. Califano J, Van Der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer research*. 1996;56(11):2488-92.
15. Igissin N, Zatonskikh V, Telmanova Z, Tulebaev R, Moore M. Laryngeal cancer: Epidemiology, etiology, and prevention: A narrative review. *Iranian journal of public health*. 2023;52(11):2248.
16. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(10):777-89.
17. International WCRF. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the Third Expert Report: World Cancer Research Fund International; 2018.
18. Levesque C, Sanger N, Edalati H, Sohi I, Shield KD, Sherk A, et al. A systematic review of relative risks for the relationship between chronic alcohol use and the occurrence of disease. *Alcohol: Clinical and Experimental Research*. 2023;47(7):1238-55.
19. Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, et al. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*. 2013;207(3):479-88.
20. de Lima MAP, Silva ÁDL, do Nascimento Filho ACS, Cordeiro TL, Bezerra Jpds, Rocha MAB, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Carcinoma of the Larynx: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Pathogens*. 2021;10(11):1429.

21. Cho K-J, Song JS. Recent changes of classification for squamous intraepithelial lesions of the head and neck. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2018;142(7):829-32.
22. Zidar N, Gale N. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head and Neck Pathology*. 2022;16(1):31-9.
23. Shoffel-Havakuk H, Halperin D, Yosef L, Haimovich Y, Lahav Y. The anatomic distribution of malignant and premalignant glottic lesions and its relations to smoking. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2015;152(4):678-83.
24. Patel TD, Echanique KA, Yip C, Hsueh WD, Baredes S, Park RCW, et al. Supraglottic squamous cell carcinoma: a population-based study of 22,675 cases. *The Laryngoscope*. 2019;129(8):1822-7.
25. Marchiano E, Patel DM, Patel TD, Patel AA, Xue YE, Eloy JA, et al. Subglottic squamous cell carcinoma: a population-based study of 889 cases. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2016;154(2):315-21.
26. Vorwerk H, Hess CF. Guidelines for delineation of lymphatic clinical target volumes for high conformal radiotherapy: head and neck region. *Radiation Oncology*. 2011;6(1):97.
27. Sanabria A, Shah JP, Medina JE, Olsen KD, Robbins KT, Silver CE, et al. Incidence of occult lymph node metastasis in primary larynx squamous cell carcinoma, by subsite, T classification and neck level: a systematic review. *Cancers*. 2020;12(4):1059.
28. Pinto HA, Jacobs C. Distant metastases from head and neck squamous cancer: The role of adjuvant chemotherapy. *Head and Neck Cancer: Basic and Clinical Aspects*. 1995:243-62.
29. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(4):673-95.
30. Huang BY, Solle M, Weissler MC. Larynx: anatomic imaging for diagnosis and management. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2012;45(6):1325-61.
31. De Juan J, García J, López M, Orús C, Esteller E, Quer M, et al. Inclusion of extracapsular spread in the pTNM classification system: a proposal for patients

with head and neck carcinoma. *JAMA otolaryngology–head & neck surgery*. 2013;139(5):483-8.

32. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(11):1143-69.

33. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2010;78(2):461-6.

34. Vaculik MF, MacKay CA, Taylor SM, Trites JR, Hart RD, Rigby MH. Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO2 transoral laser microsurgery and radiotherapy. *Journal of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2019;48(1):44.

35. Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):11900.

36. Pakkanen P, Irjala H, Ilmarinen T, Halme E, Lindholm P, Mäkitie A, et al. Survival and larynx preservation in early glottic cancer: a randomized trial comparing laser surgery and radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2022;113(1):96-100.

37. Dinapoli N, Parrilla C, Galli J, Autorino R, Miccichè F, Bussu F, et al. Multidisciplinary approach in the treatment of T1 glottic cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2010;186(11):607.

38. Aaltonen L-M, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Mäkitie A, Rihkanen H, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014;90(2):255-60.

39. Lee SH, Hong KH, Kim JS, Hong YT. Perceptual and acoustic outcomes of early-stage glottic cancer after laser surgery or radiotherapy: a meta-analysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2019;12(3):241-8.

40. Shen C, Li Y, Wang Z, Liu C, Lu T, Zeng Q, et al. Characteristics of cervical lymph node metastasis of cN0 laryngeal carcinoma. *Zhonghua er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. 2019;54(5):343-8.
41. Élô J, Balatoni Z, Kótai Z, Bártfai R. Considerations in the treatment of the node-negative (N0) neck in glottic carcinomas. *Pathology Oncology Research*. 2002;8:257-61.
42. Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Broadley K, Bridger GP. Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head & neck*. 2010;32(7):850-9.
43. Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, Hochman I, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1999;43(5):1009-13.
44. Sakata K-i, Someya M, Hori M, Nakata K, Takagi M, Hareyama M. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for T1, 2 glottic carcinoma: consideration of time-dose factors. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2008;184(7):364-9.
45. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *The Lancet*. 2006;368(9538):843-54.
46. Elicin O, Ermiş E, Oehler C, Aebbersold DM, Caparrotti F, Zimmermann F, et al. Influencing Factors on Radiotherapy Outcome in Stage I-II Glottic Larynx Cancer—A Multicenter Study. *Frontiers in oncology*. 2019;9:932.
47. Bumber Ž, Prgom D, Janjanin S. Endoscopic CO2 laser surgery for supraglottic cancer—ten years of experience. *Collegium antropologicum*. 2009;33(1):87-91.
48. Jumaily M, Gallogly JA, Gropler MC, Faraji F, Ward GM. Does subglottic squamous cell carcinoma warrant a different strategy than other laryngeal subsites? *The Laryngoscope*. 2021;131(4):E1117-E24.
49. Mann H, Seligman K, Colwell N, Burr A, Glazer TA. Management of Subglottic Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2023;56(2):305-12.

50. Group* DoVALCS. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(24):1685-90.
51. Lefebvre J-L, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Annals of oncology*. 2012;23(10):2708-14.
52. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(7):845-52.
53. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS, et al. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a 3-decade survey. *Cancer*. 2015;121(10):1608-19.
54. Mohamed AS, Smith BD, Smith JB, Sevak P, Malek JS, Kanwar A, et al. Outcomes of carotid-sparing IMRT for T1 glottic cancer: comparison with conventional radiation. *The Laryngoscope*. 2020;130(1):146-53.
55. Korpics MC, Turchan WT, Rooney MK, Koshy M, Spiotto MT. Patterns of care and outcomes of intensity-modulated radiotherapy and 3D conformal radiotherapy for early stage glottic cancer: a national cancer database analysis. *Cancers*. 2019;11(12):1996.
56. Al-Mamgani A, Kwa SL, Tans L, Moring M, Fransen D, Mehilal R, et al. Single vocal cord irradiation: image guided intensity modulated hypofractionated radiation therapy for T1a glottic cancer: early clinical results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2015;93(2):337-43.
57. van der Voet JC, Keus RB, Hart AA, Hilgers FJ, Bartelink H. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998;42(2):247-55.
58. Ferreira JAG, Olasolo JJ, Azinovic I, Jeremic B. Effect of radiotherapy delay in overall treatment time on local control and survival in head and neck

cancer: review of the literature. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. 2015;20(5):328-39.

59. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2006;64(1):77-82.

60. Kim TG, Ahn YC, Nam HR, Chung MK, Jeong H-S, Son Y-I, et al. Definitive radiation therapy for early glottic cancer: experience of two fractionation schedules. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2012;5(2):94-100.

61. Moon SH, Cho KH, Chung EJ, Lee CG, Lee KC, Chai G-Y, et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1–2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;110(1):98-103.

62. Bledsoe TJ, Park HS, Stahl JM, Yarbrough WG, Burtness BA, Decker RH, et al. Hypofractionated radiotherapy for patients with early-stage glottic cancer: patterns of care and survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(10):dix042.

63. Grégoire V, Evans M, Le Q-T, Bourhis J, Budach V, Chen A, et al. Delineation of the primary tumour clinical target volumes (ctv-p) in laryngeal, hypopharyngeal, oropharyngeal and oral cavity squamous cell carcinoma: Airo, caca, dahanca, eortc, georcc, gortec, hknpcsg, hncig, iag-kht, lprhht, ncic ctg, ncic, nrg oncology, phns, sbrt, somera, sro, sshno, trog consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;126(1):3-24.

64. Biau J, Lapeyre M, Troussier I, Budach W, Giralt J, Grau C, et al. Selection of lymph node target volumes for definitive head and neck radiation therapy: a 2019 Update. *Radiotherapy and Oncology*. 2019;134:1-9.

65. Lagha A, Chraiet N, Labidi S, Rifi H, Ayadi M, Krimi S, et al. Larynx preservation: what is the best non-surgical strategy? Critical reviews in oncology/hematology. 2013;88(2):447-58.

66. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Alfonsi M, Sire C, et al. Long-term results of a multicenter randomized phase III trial of induction chemotherapy

with cisplatin, 5-fluorouracil,±docetaxel for larynx preservation. Journal Of The National Cancer Institute. 2016;108(4):djv368.

67. Szturcz P, Vinches M, Remenár É, van Herpen CM, Abdeddaim C, Stewart JS, et al. Prognostic factor analysis and long-term results of the TAX 323 (EORTC 24971) study in unresectable head and neck cancer patients. European Journal of Cancer. 2021;156:109-18.

68. Group MLCW, Mulcahy CF, Mohamed AS, Kanwar A, Hutcheson KA, Ghosh A, et al. Age-adjusted comorbidity and survival in locally advanced laryngeal cancer. Head & neck. 2018;40(9):2060-9.

69. Patel TR, Eggerstedt M, Toor J, Tajudeen BA, Husain I, Stenson K, Al-Khudari S. Occult lymph node metastasis in early-stage glottic cancer in the National Cancer Database. The Laryngoscope. 2021;131(4):E1139-E46.

70. Yang F, He L, Rao Y, Feng Y, Wang J. Survival analysis of patients with subglottic squamous cell carcinoma based on the SEER database. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2022;88(Suppl 4):S70-S80.

71. Uhlman D, Adams G, Resnick JM, Niehans GA, Knapp D, Gapany M, et al. Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors. Annals of Otology, Rhinology & Laryngology. 1995;104(9):685-94.

72. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. The Laryngoscope. 2005;115(4):629-39.

73. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KC, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. The Laryngoscope. 2001;111(6):1079-87.

74. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery. 2002;128(10):1172-9.

75. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineura invasion in cancer of the larynx. American journal of otolaryngology. 1998;19(2):83-8.

76. Wenig BL, Berry BW. Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1995;121(2):172-5.
77. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Paludetti G, Maurizi M. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *European journal of cancer*. 2005;41(5):683-93.
78. Stell P. Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1990;15(2):111-9.
79. Fearon K, Evans WJ, Anker SD. Myopenia—a new universal term for muscle wasting. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2(1):1-3.
80. Di Cola S, D’Amico G, Caraceni P, Schepis F, Loredana S, Lampertico P, et al. Myosteatorsis is closely associated with sarcopenia and significantly worse outcomes in patients with cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2024;81(4):641-50.
81. Stretch C, Aubin J-M, Mickiewicz B, Leugner D, Al-Manasra T, Tobola E, et al. Sarcopenia and myosteatorsis are accompanied by distinct biological profiles in patients with pancreatic and periampullary adenocarcinomas. *PloS one*. 2018;13(5):e0196235.
82. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(12):1539-47.
83. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *The lancet oncology*. 2008;9(7):629-35.
84. Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(3):658-65.
85. Colloca G, Di Capua B, Bellieni A, Cesari M, Marzetti E, Valentini V, et al. Musculoskeletal aging, sarcopenia and cancer. *Journal of geriatric oncology*. 2019;10(3):504-9.

86. Swartz JE, Pothen AJ, Wegner I, Smid EJ, Swart KM, de Bree R, et al. Feasibility of using head and neck CT imaging to assess skeletal muscle mass in head and neck cancer patients. *Oral oncology*. 2016;62:28-33.
87. Ufuk F, Herek D, Yüksel D. Diagnosis of sarcopenia in head and neck computed tomography: cervical muscle mass as a strong indicator of sarcopenia. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019;12(3):317-24.
88. Hu P, Uhlich R, White J, Kerby J, Bosarge P. Sarcopenia measured using masseter area predicts early mortality following severe traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*. 2018;35(20):2400-6.
89. McGoldrick DM, Alsabbagh AY, Shaikh M, Pettit L, Bhatia SK. Masseter muscle defined sarcopenia and survival in head and neck cancer patients. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022;60(4):454-8.
90. Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau F, Frenette J, Putman C, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. *Acta physiologica*. 2014;210(3):489-97.
91. Ahern E, Brown TE, Campbell L, Hughes BG, Banks M, Lin CY, et al. Impact of sarcopenia and myosteatosis on survival outcomes for patients with head and neck cancer undergoing curative-intent treatment. *British Journal of Nutrition*. 2023;129(3):406-15.
92. Van der Werf A, Langius J, De Van Der Schueren M, Nurmohamed S, Van Der Pant K, Blauwhoff-Buskermolen S, et al. Percentiles for skeletal muscle index, area and radiation attenuation based on computed tomography imaging in a healthy Caucasian population. *European journal of clinical nutrition*. 2018;72(2):288-96.
93. Sethi G, Shanmugam MK, Ramachandran L, Kumar AP, Tergaonkar V. Multifaceted link between cancer and inflammation. *Bioscience reports*. 2012;32(1):1-15.
94. Wu Y, Zhou BP. Inflammation: a driving force speeds cancer metastasis. *Cell cycle*. 2009;8(20):3267-73.
95. Topkan E, Selek U, Pehlivan B, Kucuk A, Ozturk D, Ozdemir BS, et al. The prognostic value of the novel global immune-nutrition-inflammation index (GINI) in stage IIIC non-small cell lung cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Cancers*. 2023;15(18):4512.

96. Topkan E, Kilic Durankus N, Senyurek S, Öztürk D, Besen AA, Mertsoylu H, et al. The global immune-nutrition-inflammation index (GINI) as a robust prognostic factor in glioblastoma patients treated with the standard stupp protocol. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2024;38:03946320241284089.
97. van Heusden HC, Chargin N, Dankbaar JW, Smid EJ, de Bree R. Masseter muscle parameters can function as an alternative for skeletal muscle mass assessments on cross-sectional imaging at lumbar or cervical vertebral levels. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*. 2022;12(1):15.
98. Pehlivan UA, Somay E, Yilmaz B, Besen AA, Mertsoylu H, Selek U, et al. Pretreatment masseter muscle volume predicts survival in locally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(21):6863.
99. Morshed RA, Young JS, Casey M, Wang EJ, Aghi MK, Berger MS, et al. Sarcopenia diagnosed using masseter muscle diameter as a survival correlate in elderly patients with glioblastoma. *World neurosurgery*. 2022;161:e448-e63.
100. Kamada T, Ohdaira H, Ito E, Fuse Y, Takahashi J, Nakashima K, et al. Preoperative masseter muscle sarcopenia predicts mortality in patients with oesophageal cancer. *Anticancer Research*. 2022;42(1):301-10.
101. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *The lancet*. 2001;357(9255):539-45.
102. Xun Y, Wang M, Sun H, Shi S, Guan B, Yu C. Prognostic analysis of preoperative inflammatory biomarkers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2020;99(6):371-8.
103. Koca T, Cetmi DA, Aksoy RA, Korcum AF. The predictive role of inflammatory biomarkers in patients with larynx cancer undergoing definitive radiotherapy. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2024;23:15330338241280433.
104. Onan E, Dagkiran M, Alsancak B, Eker C, Surmelioglu O, Pehlivan IT, et al. Prognostic significance of nutritional and inflammatory markers in locoregional advanced laryngeal cancer undergoing total laryngectomy. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2025:1-9.

105. Büyük B, Toprak F, Kılıç C, Tunçcan T, Öztop C. The effects of prognostic nutritional index, systemic immune inflammation index and HALP score on fistula formation, recurrence and mortality in laryngeal cancer patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2025;282(6):3203-9.
106. Shi J, Liu C, Yang N, Qiu C. Pan-immune-inflammation value: A new prognostic index in operative laryngeal and pharyngeal carcinomas. *Clinical and Translational Oncology*. 2025;27(1):151-9.
107. Guven DC, Erul E, Yilmaz F, Yasar S, Yildirim HC, Ercan F, et al. The association between pan-immune-inflammation value and survival in head and neck squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023;280(5):2471-8.
108. Sansa A, Valero C, Pujol A, Sauter B, Gayà J, Quer M, León X. Prognostic capacity of PIV (pan-immune-inflammation value) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*. 2024;75(2):94-101.
109. Yu S-t, Zhou Z, Cai Q, Liang F, Han P, Chen R, et al. Prognostic value of the C-reactive protein/albumin ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *OncoTargets and therapy*. 2017:879-84.
110. Kuboki A, Kanaya H, Nakayama T, Konno W, Goto K, Nakajima I, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio for patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer undergoing invasive surgery involving laryngectomy. *Head & Neck*. 2019;41(5):1342-50.
111. Luan C-W, Yang H-Y, Tsai Y-T, Hsieh M-C, Chou H-H, Chen K-S. Prognostic value of c-reactive protein-to-albumin ratio in head and neck cancer: A meta-analysis. *Diagnostics*. 2021;11(3):403.
112. Koca T, Hasdemir B, Aksoy RA, Korcum AF. Predictive value of GINI and ALBI grades in esophageal Cancer receiving chemoradiotherapy. *Current Oncology*. 2024;31(11):504.
113. Aydin AA, Yuceer RO. Unraveling the predictive value of the novel global immune-nutrition-inflammation index (GINI) on survival outcomes in patients with grade 4 adult-type diffuse gliomas. *Current Oncology*. 2024;31(9):5027-39.

114. Barajas Ordonez F, Xie K, Ferreira A, Siepmann R, Chargi N, Nebelung S, et al. Skeletal Muscle Radiation Attenuation at C3 Predicts Survival in Head and Neck Cancer. *Current Oncology*. 2025;32(10):587.
115. Findlay M, Brown C, De Abreu Lourenço R, White K, Bauer J. Sarcopenia and myosteatorsis in patients undergoing curative radiotherapy for head and neck cancer: Impact on survival, treatment completion, hospital admission and cost. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2020;33(6):811-21.
116. Bardoscia L, Besutti G, Pellegrini M, Pagano M, Bonelli C, Bonelli E, et al. Impact of low skeletal muscle mass and quality on clinical outcomes in patients with head and neck cancer undergoing (chemo) radiation. *Frontiers in nutrition*. 2022;9:994499.