



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

EVRE IV LARENKS KANSERLERİNDE SAĞKALIM SONUÇLARIMIZ

Dr. Erhan KAYIKÇIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Mete KIROĞLU

ADANA-2013



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİM DALI**

EVRE IV LARENKS KANSERLERİNDE SAĞKALIM SONUÇLARIMIZ

Dr. Erhan KAYIKÇIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M. Mete KIROĞLU

ADANA-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Sayın Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Sayın Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Sayın Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e, Sayın Yar. Doç. Dr. Özgür Tarkan'a ve Sayın Yar. Doç. Dr. Süleyman Özdemir'e ve Sayın Uz. Dr. Özgür Sürmelioğlu'na şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Asistanlık döneminde olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez hocam Sayın Prof. Dr. Mete Kiroğlu'na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık dönemim boyunca dostluklarını ve desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Bölümünde görevli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere gelmem konusunda her türlü özveri ve sabırla yetiştiren, maddi ve manevi imkanlarını sunan saygıdeğer babam Durmuş Kayıkçıoğlu'na ve annem Muhteber Kayıkçıoğlu'na, tanıştığım ilk günden beri beni yalnız bırakmayan ve hayatıma sonsuz mutluluklar katan eşim Sevil Kayıkçıoğlu'na teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	1
İÇİNDEKİLER	2
TABLO LİSTESİ	4
ŞEKİL LİSTESİ	5
KISALTMA LİSTESİ	6
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	7
ABSTRACT- KEYWORDS	8
1.GİRİŞ	9
2.GENEL BİLGİLER	10
2.1. Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi	10
2.1.1. Larenks Kıkırdakları	10
2.1.2. Larenks Eklemleri	12
2.1.3. Larenks Kasları	13
2.1.4. Larenks Damarları	13
2.1.5. Larenks Lenfatikleri	14
2.1.6. Larenks Ligamentleri ve Membranları	14
2.1.7. Larenks Nöroanatomisi	14
2.1.8. Larenks Boşluğu(Endolarenks)	15
2.1.8.1. Supraglottik Bölge	16
2.1.8.2. Glottik Bölge	16
2.1.8.3. Subglottik Bölge	17
2.1.9. Endolarenks Mukozası	17
2.1.10. Vokal Kord Histolojisi	17
2.2. Larenks Fonksiyonları	19
2.3. Larenks Kanseri	19
2.3.1. Epidemiyoloji	19
2.3.2. Etiyoloji	20
2.3.3. Yayılma Yolları	20
2.4. Cerrahi Patoloji	22
2.4.1. Malign Tümörler	22
2.4.1.1. Adenokarsinom	23
2.4.1.2. Verrüköz Kanseri	23
2.4.1.3. Yassı Hücreli Kanseri	23
2.5. Larenks Kanseri Tanı ve Tedavi	24
2.5.1. Larenks Kanseri Tanı	24
2.5.2. Evreleme	25
2.5.3. Larenks Kanseri Tedavi	26
2.5.3.1. Supraglottik Kanseri Tedavi	27
2.5.3.2. Subglottik Kanseri Tedavi	29
2.5.3.3. Transglottik Kanseri Tedavi	29
2.5.3.4. Glottik Kanseri Tedavi	29
2.5.3.4.1. Premalign Lezyonlarda Tedavi	29
2.5.3.4.2. Erken Evre Glottik Kanseri Tedavi	29
2.5.3.4.3. İleri Evre Glottik Kanseri Tedavi	32

3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	34
4.BULGULAR	35
5.TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	48
KAYNAKLAR	49
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo I: Demografik dağılım	35
Tablo II: Hastalığa spesifik sağkalım ve mortalitenin yaş ve sigara ile ilişkisi	36
Tablo III: Hastalığa spesifik mortalitenin gruplara göre dağılımı	37
Tablo IV: Genel mortalitenin gruplara göre dağılımı	37
Tablo V: TNM sınıflamasına göre sağkalım oranları	38
Tablo VI: Gruplara göre rekürrens dağılımı	40
Tablo VII: TNM sınıflamasına göre rekürrens dağılımı	41
Tablo VIII: Gruplara göre boyun metastazının(N+) dağılımı	42

ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1: Gruplara göre hastalığa spesifik sağkalım ve süre eğrisi
Şekil 2: Gruplara göre rekurrens -süre eğrisi
Şekil 3: Gruplara göre boyun metastazı ve süre eğrisi
Şekil 4: Gruplara göre mortalitenin süre ile olan eğrisi

39
40
42
43

KISALTMA LİSTESİ

AJCC	: American joint committe on cancer
Ark	: Arkadaşları
BD	: Boyun diseksiyonu
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
HSS	: Hastalığa spesifik sağkalım
GS	: Genel sağkalım
KT	: Kemoterapi
KRT	:Kemoradyoterapi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RLS	: Rekürren laringeal sinir
RT	: Radyoterapi
TL	: Total larenjektomi

ÖZET

Evre IV Larenks Kanserlerinde Sağkalım Sonuçlarımız

Amaç: Larenks kanserleri üst solunum yolu ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Evre IV larinks kanserleri ise oldukça nadir rastlanmakta olup bütün larinks karsinomlarının % 5'ini oluşturmaktadır. Larenks kanserlerinin tedavisi; son yıllarda konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramış organ koruma protokolleri ön plana çıkmıştır. Bu çalışmada evre IV larenks kanseri nedeniyle farklı tedavi modaliteleri alan hastaların sağkalım sonuçlarına bakılıp, bunu etkileyen faktörler incelenerek güncel ve en uygun tedavi seçimini tespit etmek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2001 ve 2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında evre IV larenks kanseri tanısıyla başvuran 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Total larenjektomi ve radyoterapi alan 13(%14.1), sadece kemoradyoterapi uygulanan 12(%13), total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapılan 16(%17), total larenjektomi, boyun diseksiyonu yapıp radyoterapi alan 51(%55,5) hasta şeklinde 4 gruba ayrılarak incelendi. Grupların genel sağkalım, hastalığa spesifik sağkalım sonuçları ve rekürrens oranları karşılaştırıldı. Bu sonuçları etkileyen faktörler incelendi.

Bulgular: Hastaların genel sağkalım %37(34/92) ve hastalığa spesifik sağkalım %41.5(34/82) olarak bulunurken, ölümlerin %89,5'i(43/48) ilk 3 yıl içinde gerçekleştiği belirlendi. Hastalığa spesifik sağkalım, uygulanan tedavi yöntemlerine göre ise total larenjektomi ve radyoterapi alanlarda %36(4/11), kemoradyoterapi alanlarda %27(3/11), total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapılanlarda %42(6/14), total larenjektomi, boyun diseksiyonu yapıp radyoterapi alanlarda %45(21/46) olduğu ortaya çıkmıştır. Sadece kemoradyoterapi protokolü uygulanan grup da sağkalım oranlarının diğer gruplara göre düşük olduğu izlendi. T ve N'e göre hastalığa spesifik sağkalım bakıldığında T3 ve T4 gibi lokal ileri evre tümörlerin erken evre tümörlere göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu görüldü. N0 ve N+ hastaları karşılaştırdığında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığı görüldü. Kemoradyoterapi alanlarda ve total larenjektomi beraberinde boyun diseksiyonu yapılanlarda hem rekürrens oranlarının fazla hem de kemoradyoterapi grubunda tahmini ortalama rekürrens çıkış süresinin kısa olduğu dikkat çekti. TNM sınıflamasına göre rekürrens oranlarına baktığımızda lokal ileri evre tümörlerde rekürrensin fazla olduğu bulundu.

Sonuç: Evre IV larenks kanserlerinde günümüzde uygulanabilecek tedavi yöntemleri rağmen yüksek mortalite oranları dikkati çekmektedir. Bu yüzden hastaların erken evrelerde başvurması halen önemini korumaktadır. Larenks kanserlerinde hastalıksız yaşam süresini, sağkalımı ve organ korunmayı arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Larenks kanseri, hastalığa spesifik sağkalım, rekürrens

ABSTRACT

Survival Rates of Patients with Stage IV Laryngeal Carcinoma

Objective: Laryngeal carcinomas are one of the most common neoplasms of upper airway and digestion systems. Stage IV laryngeal carcinomas are seen rarely, it accounts for 5% of all laryngeal carcinomas. Treatment of laryngeal carcinomas has changed since last years with conservative surgical techniques, radiotherapy, chemotherapy and organ preservation protocols. In our study, we aimed to compare the survival rates of patients with stage IV laryngeal carcinoma who had different treatment protocols.

Material and Method: Charts of 92 patients who had been treated for stage IV laryngeal carcinoma in Cukurova University, Otolaryngology Department between 2001 and 2007 were investigated. Eighty patients had been operated and 12 patients had chemoradiotherapy. Patients were divided into 4 groups. Group 1 had total laryngectomy and radiotherapy (n=13) (14,1%). Group 2 had radiotherapy and/or chemotherapy (n=12) (13%). Group 3 had total laryngectomy and neck dissection (n=16) (17%). Group 4 had total laryngectomy, neck dissection and radiotherapy (n=51) (55,5%). Overall survival rates, disease specific survival rates and recurrence rates were compared.

Results: Overall survival rate was 37% (34/92) and disease specific survival was 41,5%. 89,5% (43/48) of patients died during the first three years. Disease specific survival rates were 36%(4/11) at total laryngectomy and radiotherapy group, 27% (3/11) at chemoradiotherapy group, 42% (6/14) at total laryngectomy and neck dissection group and 45%(21/46) at total laryngectomy, neck dissection and radiotherapy group. Mortality rate was significantly higher at patients who had only radiotherapy and/or chemotherapy. Disease specific survival rates of patients with T3 or T4 classification was lower than T2 classification patients. There was no significant statistical difference between patients with metastatic lymph node and patients with N0 neck status. Monotherapy group which consists of chemoradiotherapy group and total laryngectomy and neck dissection group had higher recurrence rates when compared to combined group.

Conclusion: Patients with stage IV laryngeal carcinoma have high mortality rates despite of modern treatment modalities. Combined therapy, age and T classification are the main factors affecting disease specific survival. Early diagnosis is essential at patients with laryngeal carcinoma. In order to have better disease free survival, overall survival and organ preservation rates; future studies are required.

Key Words: Laryngeal carcinoma, disease specific survival, recurrence.

1.GİRİŞ

Larenks kanserleri üst solunum yolu ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerden olup, %95'den fazlasını yassı hücreli kanserler oluşturmaktadır.^{1,2} Larenks kanserlerinde tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünülmeyle birlikte özellikle boyunda metastaz varlığı en önemli prognostik faktör olarak kabul edilmektedir.^{2,3} Larenks kanserinde cerrahi sonrası nüks veya metastaz görülmesi prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Nüks boyunda, peristomal ve primer bölgede olabileceği gibi uzak metastaz ile de kendini gösterebilir. Larenks kanserlerinde hastalıksız yaşam süresini ve kalitesini arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservatif cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları mevcuttur.⁴ Ancak günümüzde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler rağmen ileri evre olgularda sağkalım sonuçlarında anlamlı değişiklikler izlenmemektedir.

Evre IV larenks kanseri oldukça nadir görülmekte olup larenks kanserlerinin %5'ini oluşturur.²¹ Bu düşük insidansın nedeni larenks kanserlerinin erken dönemde ses kısıklığı gibi larinks fonksiyonları ile ilgili bulgular vermesidir.

Bu çalışmada 2001 ve 2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında evre IV larenks kanseri tanısıyla opere edilen ve aynı tanı ile sadece radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan hastalar total larenjektomi ve radyoterapi alan(TL/RT) , sadece radyoterapi veya kemoradyoterapi(KRT) uygulanan, total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapılan(TL/BD), total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapıp beraberinde radyoterapi alan(TL/BD/RT) şeklinde 4 gruba ayırarak hastalar incelendi. incelendi. Evre IV larenks kanserlerinde uygulanan tedavi modalitelerin karşılaştırılması ve sağkalım sonuçlarının ortaya konulması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi

Larenks, boynun ön kısmında yerleşen nefes alma, konuşma ve trakeanın aspirasyondan korunması gibi fonksiyonları olan önemli bir organdır. Larenks embriyolojik olarak iki farklı taslaktan gelişir. Bukofaringeal tomurcuktan supraglottis, trakeobronşiyal tomurcuktan ise glottis ve subglottis gelişim gösterir. Frazer 1909 yılında supraglottisin bukofaringeal tomurcuktan orta hat birleşmesi olmadan geliştiğini göstermiş olup; larenksin cerrahi olarak bölünmesinin anatomik ve embriyolojik olarak uyumlu olduğunu belirtmiştir. Tarihsel olarak tümörün invazyon ve davranışlarını öngörmeye bu bölünme değer taşımaktadır. Larenksin gelişimi postnatal dönemde de devam eder, 25 yaşlarında kemikleşmeye başlar ve 65 yaş civarında bu kemikleşme tamamlanır.^{1,2}

Erişkin insanda larenksin üst sınırı tiroid kıkırdak üst kenarı veya 3. servikal vertebranın korpusunun alt kenarından geçen yatay bir plan ile alt sınırı krikoid kıkırdak alt kenarı veya 6. servikal vertebra korpusunun alt kenarından geçen yatay planıdır. Kısaca larenks hyoid kemik ile trakea arasında yerleşmiştir. Çocuklarda ise larenks daha yüksekte olup 1-4 servikal vertebralar arasındadır. Yaş ilerledikçe yavaş yavaş aşağıya iner ve adölesan çağında yetişkindeki yerini alır.¹

Larenks, hyoid kemik ve 9 adet kıkırdak ile bunları tespit eden ligamanlar, membranlar ve kaslardan oluşur.¹

2.1.1 Larenks Kıkırdakları

Larenks kıkırdakları, larenksin iskeletini oluştururlar ve tek veya çift kıkırdaklar olarak ikiye ayrılırlar.

Tek Kıkırdaklar

Üç tane tek kıkırdak vardır. Tiroid kıkırdak, krikoid kıkırdak ve epiglot kıkırdaklardır. Tiroid ve krikoid kıkırdak hiyalin, epiglot ise elastik yapıdadır.

Tiroid kıkırdak: İki laminadan oluşan hyalin yapıda perikondrium ile kaplı en büyük kıkırdaktır. Bu iki lamina erkeklerde 90°, kadınlarda ise 120°'lik bir açı oluşturacak şekilde birleşirler. Her iki laminanın arka sınırında yukarı ve aşağı doğru uzantıları vardır. Yukarı doğru olan uzantıya superior kornu, aşağı doğru olan uzantıya ise inferior kornu denir. Inferior kornu, krikoid kıkırdak ile eklemleşirken, superior kornu ise bir ligaman ile hyoid kemiğe bağlanır.³ Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü, perikondrium ile örtülüdür. Dış perikondrium, iç perikondriyuma göre kıkırdağa daha zayıf yapışmıştır. Dış perikondrium, arka kenarda daha fazla olmak üzere, üst ve alt kenarlara daha sıkıca yapışır. Kıkırdağın iç yüzeyi oldukça düzdür. İç yüzde tiroid çentik ile alt kenar arasındaki mesafenin yaklaşık olarak ortasına denk gelen yerde küçük bir kabartı vardır. Buraya ön kommisür tendonu (Broyle Ligamanı) yapışır. Perikondrium içermeyen bu bölge kanser invazyonu için önemlidir. Epiglotun petiolusu bu noktanın yaklaşık 1 cm kadar üzerine tiroepiglottik ligaman ile yapışır. Tiroid kıkırdağın üst kenarına tirohyoid membran, alt kenarına krikotiroid membran ve ligaman yapışır.³

Krikoid kıkırdak: Tiroid kıkırdağın hemen altında bulunur. Bu kıkırdak da tiroid kıkırdak gibi hyalin yapıdadır. Tiroid kıkırdaktan farklı olarak, larengeal havayolunu çevreleyen tam bir halka şeklindedir. Tiroid ve aritenoid kıkırdak ile eklem yaptığı yüzeylere sahiptir.³

Epiglot: Yaprak şeklinde, elastik kıkırdaktan oluşan ince bir yapıdır. Dil kökü ve hyoid kemik korpusunun arkasında yer alır ve larenks girişini oluşturur. Epiglotun serbest ucu kalındır ve aşağı doğru incelerek petiolus adını alır. Petiolus, ön kommisürün üzerinde tiroid laminaya yapışır. Epiglotun ön orta kısmı dile, bir adet median ve iki adet lateral glossoepiglottik plika ile tutunur.² Bu plikalar ile dil kökü ve epiglotun anterioru arasında kalan çöküklük vallekula olarak adlandırılır. Epiglot hyoide ön alt yüzeyinde hyoepiglottik ligaman ile bağlanır. Epiglotun lateralinden farenks lateral duvarına uzanan kıvrıma farengoepiglottik plika adı verilir. Epiglotun larengeal parçasının ön kısmında tabanı tiroepiglottik ligaman ile sınırlanan bir yağ yastığı vardır ve yutkunma esnasında epiglot yukarı ve öne doğru hareket ederek larenksin girişini kapatır, bolusun geçmesini sağlar.³ Hyoid kemiğin üstünde kalan epiglot 1/3 üst kısmı serbest olup her iki yüzü de mukoza ile kaplıdır ve marjinal bölgeye ait olarak kabul edilir.⁴

Çift Kıkırdaklar

Aritenoid, kornikulat ve kuneiform olmak üzere üç çift kıkırdak vardır.³

Aritenoid kıkırdaklar: Çift kıkırdakların en büyüğüdür ve fonksiyon olarak krikoid ile birlikte larenksin en önemli yapısal elamanları olarak kabul edilebilir. Krikoid kıkırdağın laminasının superior ve lateralinde yer alan eklem yüzeylerine oturur. Aritenoidin önemli noktaları; konkav artiküler taban, apeks, laterale uzanan musküler çıkıntı ve anteriora uzanan vokal çıkıntıdır. Aritenoidin posterior, anterolateral ve medial olmak üzere üç yüzeyi vardır. Posterior yüzeyi konkav olup buraya transvers aritenoid kas yapışır. Anterolateral yüzde apekse yakın öncelikle geriye doğru gidip sonra vokal proçese doğru kıvrım yapan arkuat çıkıntı vardır. Bu çıkıntı anterolateral yüzde iki çukur oluşturur. Üstte yer alan üçgenimsi çukura ventriküler plika, alttaki oblongoid çukura ise vokal adale ve lateral krikoaritenoid kas yapışır. Aritenoidlerin median yüzü larenks mukozası ile örtülüdür ve alt kenarı ile rima glottisin interkartilajinöz bölümünün lateral sınırını oluşturur.³

Kornikulat kıkırdaklar: Santorini kıkırdakları da denilen bu küçük kıkırdaklar, aritenoid kıkırdaklarının tepesi ile eklem yapar.³

Kuneiform kıkırdaklar: Wrisberg kıkırdağı da denilir. Kornikulat kıkırdağın hemen önünde ariepiglottik plika içinde olup pasif destek fonksiyonları vardır.³

Hyoid Kemik

Tam olarak larenksin bir parçası değildir ancak larengeal fonksiyonlarda yer alır. Preepiglottik mesafenin ön bölümünü oluşturur. Erişkinde hipofarenks ön duvarı ve dil kökünün ön-alt bölümünde tiroid kıkırdağın hemen üzerinde 3. servikal vertebra seviyesinde bulunur. Gövdesinin her iki tarafta kornu majus ve kornu minus olarak adlandırılan boynuzları vardır. Vertikal olarak tirohyoid membran ve superior kornu ile tiroid kıkırdağa tutunur. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar arasında asılıdır. Başka kıkırdak veya kemik yapılar ile eklem yapmaz.³

2.1.2 Larenks Eklemleri

İki önemli eklemi vardır: Krikotiroid ve krikoaritenoid eklemler. Bu eklemlerin her ikisi de gerçek sinovyal eklemlerdir.

Krikotiroid eklem: Tiroid kıkırdağın alt kornusu ile krikoid kıkırdağın eklem yüzeyi arasında bulunur. Rotasyon ve daha az önemli olan kayma hareketi yapar.

Krikoaritenoid eklem: Aritenoid kıkırdak tabanı ile krikoid kıkırdak laminası üst köşesindeki eklem yüzeyi arasındadır. Rotasyon ve kayma hareketi yapar.³

2.1.3 Larenks Kasları

Larenksin kasları intrensik ve ekstrensik kaslar olarak iki grupta incelenmektedir.

Ekstrensik kaslar: Larenksin bir bütün halinde hareketi ve fiksasyonu ile ilgilidirler. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar olarak iki gruba ayrılırlar. Suprahyoid kaslar hyoid ve larenksi yukarı ve öne, infrahyoid kaslar ise aşağı çeker.³

Suprahyoid kaslar: Geniohyoid, Mylohyoid, Stilohyoid ve Digastrik kaslardır.

Infrahyoid kaslar: Omohyoid, Sternohyoid, Sternotiroid, Tirohyoid kaslardır.

İntrensik kaslar: Larenks fonksiyonlarından esas sorumlu kaslardır. Krikotiroid kas hariç tümü vagusun rekürren larengeal dalı ile innerve edilir. Fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılır.

Abdüktör kaslar: Vokal kordların tek abdüktörü posterior krikoaritenoid kaktır.(m.postikus) Bu kasın hareketiyle vokal kordlar birbirinden uzaklaşır, uzar ve gerginleşir.

Addüktör kaslar: Vokal kordları birbirine yaklaşıtırlar. Lateral krikoaritenoid kas en önemli addüktördür. Tiroaritenoid ve interaritenoid kaslar da addüksiyonda rol alır.

Tensör (Gerici) kaslar: Krikotiroid kas(eksternal tensör) ve vokalis kası da denilen internal tiroaritenoid kas(internal tensör) rol alır.³

2.1.4 Larenks Damarları

Larenksin kanlanması superior ve inferior tiroid arterin larengeal dallarından sağlanır. Superior larengeal arter, superior larengeal sinirle birlikte tirohiyoid membranı delerek larenkse girer ve vokal kordların üstünde kalan bölgeyi kanlandırır. Tiroservikal trunkusun inferior tiroid arter dalının bir devamı olan inferior larengeal arter, rekürren sinir ile birlikte trakea ve özefagus arasındaki olukta yukarı doğru ilerler. Rekürren sinir ile birlikte, alt konstrüktör kasın derininden geçerek larenkse girer. Vokal kordların serbest kenarlarının altında kalan bölümünü kanlandırır. İki arterin dalları arasında anastomozlar vardır. Venöz

direnaj arterlere eşlik eden süperior ve inferior larengeal venler aracılığı ile internal juguler vene ve tiroservikal trunkusa boşalır.³

2.1.5 Larenks Lenfatikleri

Pratik olarak glottik bölgenin lenfatik drenajının olmadığı ya da çok az olduğu kabul edilmektedir. Larengeal lenfatiklerin en yoğun olduğu supraglottik bölgenin lenfatik drenajı tirohiyoid membranı geçerek üst ve orta derin servikal zincire doğru olurken; subglottik bölgenin lenfatik drenajı krikotiroid membranı geçerek önce pretrakeal ve prelarengeal (delphian nodülü), buradan da orta derin servikal zincire doğru olmaktadır.³

2.1.6. Larenks Ligamentleri ve Membranları

Hiyoepiglottik ligament, epiglotun ön yüzü ile hiyoidin arka üst parçası arasında yer alır. Krikotrakeal ligament, krikoid ile birinci trakea halkası arasındadır. Farengoepiglottik ligament, epiglotun yan kenarlarından yanlara farenks fasyasına doğru uzanır. Krikotiroid membran, tiroid kartilajın alt kenarından krikoid kartilajın üst kenarına kadar uzanır. Tirohiyoid membran, tiroid kıkırdağın üst kenarından başlayıp hiyoid kemiğin hemen altından geçip hiyoidin üst kenarında sonlanır. Krikovokal membran (konus elastikus) , glottik ve subglottik mesafeyi paraglottik mesafeden ayırır. Kuadreguler membran epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar ve arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kıkırdağın medial yüzüne yapışır.¹

2.1.7. Larenks Nöroanatomisi

Larenks; N.vagusun dalları olan süperior ve inferior larengeal sinirler tarafından innerve edilir. N.vagus; medulla oblongata'daki nükleus ambiguus ve dorsal motor nükleustan orijin alır. Karotid arter, internal juguler ven, N.Glossofarengeus ve N.Accessorius sinirleri ile beraber juguler foramenden kafa tabanını terk eder. Foramen jugulare içerisindeki sinir

genişleyerek ganglion jugulareyi yapar. Kafa dışına çıkınca ise ganglion nodosuma(alt vagal ganglion) girer. Boyunda karotid kılıfı içerisinde karotis arterinin lateralinde seyrederek aşağı iner. Ganglion nodosumun hemen distalinde superior laringeal sinir, vagustan ayrılır. Ganglion nodosumun 2 cm altında internal karotid arterin posteriorunda da bu sinir internal ve eksternal iki dala ayrılır. Tamamen duyuşal bir sinir olan internal dal, tirohyoid membranı superior tiroid arterin dalı olan superior laringeal arter ile beraber, arterin hemen üzerinde dış kısmından delerek içeri girer. Larenksin supraglottik bölgesinin sensoriyel innervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise larenksin dış yüzünde aşağı doğru ilerleyerek krikotiroid kasın motor fonksiyonunu sağlar. İnferior(Rekürren) laringeal sinirin (RLS) seyri boyunun her iki tarafında farklıdır. Sağda A.Subklavia ve solda arkus aortayı dönerek yeniden boyuna yükselen bir seyir izlediklerinden rekürren adını alır. Sağ RLS subklavian arterin önünde vagustan ayrılır. Subklavian arterin etrafında, önden arkaya doğru ilerler ve ardından trakeözefagial oluk içinde yukarı doğru yönelir. Sol RLS ise, arkus aortayı döner, arkus aortanın arkasındaki ligamantum arteriosum lateralinde geçer ve trakeözefagial oluğa girer. Tiroid bezinin alt ucunda inferior tiroid arterin dalları arasında ilerler. Genelde sinir arterin derinindedir, ancak çok çeşitli konfigürasyonlara rastlanabilir. Her iki taraftaki RLS, tiroid loblarının posteriorunda trakeaya paralel olarak farenksin alt konstriktör kasının hemen altında krikotiroid eklemde larinkse ulaşır.¹

Supraglottik larenksin duyuşal innervasyonunu superior laringeal sinirin internal dalı tarafından glottik ve subglottik larenksin duyuşal innervasyonu ve krikotiroid kasın dışındaki larenksin tüm intrensik kaslarının motor innervasyonu ise RLS tarafından sağlanır.¹

2.1.8. Larenks Boşluğu(Endolarenks)

Larenks kavitesi farenksle ilişkili olan laringeal girişiten, trakea ile devam eden krikoid kırıkta alt kenarına kadar devam eder. Endolarenkste kenarlardan kaynaklanıp ve iç kısma

doğru uzanan sağlı sollu bir çift plika vardır. Üstteki plikalara ventriküler band, alttakine vokal kord denir. Vokal kordlar larenksi üç bölgeye ayırır.³

2.1.8.1. Supraglottik Bölge

Epiglotun suprahoid, infrahyoid bölümleri, preepiglottik bölge, ariepiglottik plikalar, iki aritenoid, ventriküler band bu bölgededir. Vallecula orofarenkse aittir. Alt sınır olarak ventrikül apeksinden geçen horizontal düzlem kabul edilir(AJCC tarafından tarif edilmiştir).⁵ Kanser hastalarını evrelendirmede ve sonuçları değerlendirirken bir klinik tarif olarak kullanılır. Supraglottik kanserlerde diğer önemli bir bölgede marjinal zondur. Bu bölgeden kanserler daha agresiftirler. Bu bölgeye suprahoid, epiglot ve ariepiglottik plikalar dahildir.

Histolojik olarak supraglottik bölge siliyalı kolumnar epitelyum ile kaplıdır. Sadece epiglot serbest kenarları ve ariepiglottik plikalar stratifiye yassı epitel ile kaplıdır.³

Larenksin girişi (Vestibulum Larenks): Larengeal kavitenin farenkse açıldığı bir boşluktur. Larinksin vestibülü, ventriküler bantlar ile larinksin girişi arasındaki yer olup, yukarıda geniş aşağıda dardır. Bu boşluk önde epiglotun serbest kenarları ile yanlarında aritenoid kıkırdağa uzanan ariepiglottik plikanın serbest kenarları ile arkada aritenoid kıkırdaklar ve bunların arasında seyreden aritenoid kaslar ve üzerini örten faringeal mukoza ile sınırlıdır.³

Ventriküler Bantlar (Yalancı Kordlar): Ventriküler bantlar önde epiglotun tiroid kıkırdağa tutunduğu kısım olan petiolun hemen altına, yanlarda tiroid kıkırdağa ve arkada aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzüne yapışır. Ventriküler bant mukozası çok sayıda seröz ve müköz glandlar içerir. Karşılıklı yaklaşıtlarında aralarında, rima vestibuli denilen bir açıklık oluşur.³

Ventrikül: Yukarıda ventriküler bant ile aşağıda vokal kordlar arasındaki girintidir. Erkeklerde kadınlara göre çok gelişmiştir. Ön kısmında tiroid kıkırdağın iç yüzeyi ile ventriküler bant arasından yukarı doğru uzanan ve sakkulus(ventriküler appendiks) denilen küçük bir poş vardır. Ventrikül içerisinde, lateralinde yer alan tiroaritenoid kasın kontraksiyonuyla ventrikül mukozasında çok sayıda bulunan müköz bezlerin biriken salgıları vokal kordların yüzeyine boşalır.³

2.1.8.2. Glottik Bölge

Glottik bölge, vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürleri içerir. Alt sınır apeksin 1 cm altından geçen horizontal çizgidir. Histolojik olarak vokal kordlar stratifiye skuamöz epitel ile sarılıdır.³

Vokal kordlar, tiroid kıkırdağın açısının orta kısmından aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısına uzanan iki beyaz banttandır. Önde tiroid kıkırdağa yapıştığı yer olan ön kommisürde fikse arka kommisürde ise hareketlidirler. Vokal kordu örten çok katlı yassı epitelyum altındaki vokal ligamente sıkıca bağlıdır. Vokal kordlar arasındaki kısma intermembranöz bölüm adı verilir ve rima glottisin 3/5'ini oluşturur. Arkada aritenoidler arası kısım, interkartilajinöz bölge olarak adlandırılır. Yetişkin erkekte glottisin ortalama uzunluğu 23 mm, yetişkin bayanda ortalama 17mm kadardır. Yetişkinlerde üst solunum yolunun en dar kısmıdır.³

2.1.8.3. Subglottik Bölge

Glottik bölgenin alt sınırından krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanan bölgedir. Primer olarak buradan başlayan tümörler son derece nadirdir, genellikle glottik kanserler bu bölgeye uzanır.³

2.1.9. Endolarenks Mukozası

Larenks mukozası silialı çok katlı kolumnar epitel ve çok katlı yassı epitelden oluşur. Yukarıda ağız ve hipofarenks mukozası ile devam eder. Çoğunluğu respiratuar epitel ile döşeli olmakla birlikte epiglotun suprahoid kısmı, ariepiglottik kıvrımların üst kısımları ve vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Epitelin altında değişken bir bazal membran ve bu ikisini ayıran gevşek bir fibröz stroma tabakası mevcuttur. Bu fibröz tabaka vokal kordlarda, epiglotun larengeal yüzünde mevcut değildir.³

2.1.10. Vokal Kord Histolojisi

Sadece vokal kord larenksin vibratuar hareketlerine katılır. Bu yapı ön kommisürden aritenoid kıkırdağın vokal prosesine kadar uzanır. Vokal kordlar aşağıdaki yapılardan meydana gelen katmanlı bir yapıdadır.³

1. Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel
2. Lamina proprianın yüzeyel tabakası (Reinke boşluğuna uyan, daha çok amorf madde)

3. Lamina proprianın orta tabakası (Çoğunlukla elastik lifler)
4. Lamina proprianın derin tabakası (Çoğunlukla kollajen lifler)
5. Vokalis kası

Lamina proprianın derin ve orta tabakası, trianguler membranın üst serbest kenarı vokal ligamenti oluşturur. Lamina proprianın orta tabakası anteriorda ve posteriorda sırasıyla anterior makula flava ve posterior makula flavayı oluşturacak şekilde kalınlaşmıştır. Bunların vokal kordların uç bölümlerini, vibratuar hasardan koruyan yastıklar şeklinde fonksiyon gördükleri düşünülmektedir.¹

Mekanik olarak vokal kordlar üç tabaka olarak davranır:

1. Örtü: Skuamöz epitel ve lamina proprianın yüzeyel tabakası
2. Geçiş bölgesi: Lamina proprianın orta ve derin tabakaları
3. Gövde: Vokalis kası

Reinke Boşluğu: Vokal kordun mukozasının altında bulunan, fibröz yapılardan zayıf subepitelyal konnektif doku tabakasıdır. Yukarıda vokal ligamentin superolateral kenarı boyunca, ventrikül tabanına doğru ilerler. Etrafı sağlam fibröz doku ile çevrelenmiştir. Kordun serbest kenarından 2 mm kadar uzaklıktadır. Kord kanserlerinin bu aralığa girmesi, lenfatik geçişin başladığını gösterir.³

Subglottik Bölge: Trakeaya kadar olan bu bölüm, vokal kordların alt iç yüzeyinden, krikoid kıkırdığın alt seviyesine kadardır. Yanlarda konus elastikus yer alır. Üst bölümü şekil olarak eliptiktir, aşağıya doğru genişleyerek sirküler bir yapı kazanarak trakeayla devam eder.³

Prepiglottik Bölge: Bu boşluğun sınırlarını; yukarıda vallekula mukozası ve hiyoepiglottik ligaman, altta petiolus, medialde glossoepiglottik plika ve epiglot, önde tirohyoid membran ve tiroid laminanın iç yüzü oluşturur. Yanlarda paraglottik mesafeyle ilişkilidir. Bu alandaki tümörler, supraglottik bölgeye ve paraglottik bölgeye yayılmaya meyillidir.³

Paraglottik Boşluk: Yukarıda ventrikül tabanı, lateral sınırını tiroid kıkırdığın iç perikondriyumu ve krikotiroid membran, altta konus elastikus, içte kuadranguler membran, ventrikül ve konus elastikus ile sınırlandırılmıştır. Konus elastikus, subglottik mesafeyle kesin bir sınır oluşturur. Paraglottik boşluk seviye olarak vokal kordların hem alt hem üst kesiminde

yer aldığından tümörlerin transglottik ve ekstralaringeal yayılımlarında önemlidir. Ön üst kısmında preepiglottik boşlukla ilişkilidir.³

2.2. Larenks Fonksiyonları

- a- Fonasyon (Konuşma)
- b- Respirasyon (Solunum)
- c- Proteksiyon (Alt solunum yollarının korunması)
- d- Deglutisyon (Yutmaya yardımcı rolü)
- e- Ekspektorasyon (Öksürük)
- f- Sirkülasyon (Dolaşıma yardımcı fonksiyonu)
- g- Emosyonel Fonksiyon

2.3. Larenks Kanserleri

Larenks kanserleri üst solunum yolu ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin %95'den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki buluşlar sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çeşitli tedavi metodları mevcuttur.⁴

2.3.1 Epidemiyoloji

Bugün kanserden ölümlerin 100000'de 174 civarında olduğu kabul edilmektedir. Bunların %1'i larenks kanserlerindendir. Larenks kanserlerinin tüm evreleri göz önüne alındığında 5 yıllık yaşam %68 civarındadır. Bu oran üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en yüksek kürabilite oranlarından biridir; ama son 20 yılda tedavi metodlarındaki gelişmelere rağmen bu oran değişmemiştir. Erkeklerde daha fazla görülmesine

rağmen sigara içen kadınların sayısındaki artış nedeniyle fark azalmaktadır. Larenks kanserlerine çoğunlukla 6. ve 7. dekatlarda rastlanılır. Hastaların %1'i 30 yaş altındadır.⁴

2.3.2. Etyoloji

Bir çok tümörde olduğu gibi larenks kanserlerinde de etyolojide birden fazla faktör rol oynar. Bunların içinde en iyi bilineni tütündür. İkinci olarak tütünle birlikte sinerjik etkisi gösterilmiş olan alkoldür. Yapılan çalışmalarda günde 2 paket sigara içenlerde kanser riski 4,4 kat, 2 paketten fazla içenlerde 10,4 kat artar. Risk faktörleri sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra ortadan kalkar. Pasif sigara içiciliğinin larenks kanseri oluşumuna etkisi gösterilememiştir. Bazılarına göre alkol kendi başına risk faktörüdür ama genel kanı sigara ile sinerjik etkisi olduğu yönündedir.⁴

Sigara ve alkol dışında boyacılarda, metal sanayisinde çalışanlarda, dizel ve benzin buharına maruz kalanlarda, plastik sanayinde çalışanlarda ve boyuna terapötik dozda radyoterapi görenlerde larenks kanseri riski fazladır. Kronik odun tozuna maruz kalanlar ve asbestoz da larenks kanseri etyolojisinde sorumlu tutulmuştur.

Yeşil sebze ve meyvelerin içerdikleri karotenler nedeniyle kanserden koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir.⁴

2.3.3. Yayılma Yolları

Klinik ve laboratuvar çalışmaları supraglottik bölgenin diğer larenks bölgelerinden tamamen ayrı özellikler gösterdiğini ispatlamıştır. Som'a (1970) göre supraglottik nükslerin hemen hepsi dil kökündedir.⁶ Aşağıya yayılım nadir olmasına rağmen bir bariyer gösterilememiştir. Larenks spesmenlerinde ventriküler bantlara yapılan enjeksiyonlar lateralde paraglottik boşluklara, sonra preepiglottik boşluğa, üstte ariepiglottik plikalara yayılmışlardır. Ancak masif enjeksiyonlar yapıldığında paraglottik boşluk yoluyla kordlara yayılım olmuştur.⁶ İnfrahyoid epiglot kanserleri önde preepiglottik boşluğa yayılabilirler. Fibroadipöz doku ile dolu bu boşluk önde tirohyoid membran ve hyoid, üstte hiyoepiglottik ligaman ve arkada epiglot ve tiroepiglottik ligamanla sınırlıdır. Epiglotttaki fenestasyonlar

kanserin preepiglottik boşluğa yayılımını kolaylaştırır. Hiyoid kemik tutulumu son derece nadirdir. Kirchner'in (1989) serisinde 112 spesmenin ikisinde hiyoid tutulumu vardır. Bu nedenle supraglottik larenjektomi sırasında hiyoid kemik korunur ve postoperatif dönemde yutma kolaylaşır. Tiroid kartilaj tutulumu son derece nadirdir. Ön kommissür tendonu öne yayılımı engelleyen bir bariyerdir. Larenksin marjinal zon tümörleri (suprahoid epiglot ve ariepiglottik bölge tümörleri) larenks kanserlerinden ziyade daha çok hipofarenks tümörleri gibi davranırlar.⁷

Glottik bölgede ise tümör yayılımını engelleyen dört önemli bariyer vardır. Bunlar vokal ligaman, ön komissür, tiroglottik ligaman ve konus elastikustur. Bu bariyerler sayesinde tümör glottik bölgede uzun süre sınırlı kalır. Subglottik tümörler çok nadir rastlanılan tümörlerdir. Çevresel yayılım ve yukarı doğru yayılım mukozal anomali, olmadan kord fiksasyonu yapabilirler. Arkaya doğru yayılımda hipofarenks ve özefagus invazyonu yapabilirler.⁴

Lenfatik Yayılım

Larenks kanserlerinde en önemli prognostik faktör boyun metastazıdır.⁴

Supraglottik kanserler yüksek oranda palpable ve okkült metastaz yapan kanserlerdendir. Bu bölgenin servikal metastaz oranları T1 lezyonlarda %6-25, T2 lezyonlarda %30-70, T3 ve T4'lerde %65-80 olarak çeşitli serilerde gösterilmiştir. Okkült metastaz oranları %20 ile %50 arasında T evresine göre değişmektedir. En sık tutulan lenf bezi grupları level II, III ve IV seviyedeki lenf bezleridir. N0 vakalarda yapılan radikal boyun diseksiyonlarında %1-6 oranında I. ve V. bölgelerde metastaza rastlanmıştır. Bu bulgulara dayanarak N0 ve N1 supraglottik kanserlerde II. ve IV. Bölgeleri içine alacak diseksiyonlar yeterlidir. Radikal boyun diseksiyonu N2-3 ve T4 supraglottik kanserlere saklanmalıdır.⁴

Glottik bölge kanserlerinin servikal metastaz yapma riski düşüktür. T1 kanserlerde metastaz %5'den az, T2 kanserlerde %5-10, T3 kanserlerde %10-20, T4 kanserlerde %25-40 civarındadır. Yine en çok II, III ve IV bölgelere metastaz olur. Ekstensif subglottik veya supraglottik tümör olmadıkça kontralateral ve bilateral metastazlar nadirdir.⁴

Subglottik tümörlerde boyun metastazı %20 civarında olmasına rağmen paratrakeal, mediastinal lenf bezi metastazı olabileceği unutulmamalıdır.⁴

Uzak Metastazlar

Larenks kanserli hastada uzak metastazın ilk semptom olması oldukça nadirdir; ama ilk muayene sırasında en sık akciğerlerde olmak üzere %1-5 uzak metastaz saptanmıştır. Larenks kanserli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında %44 uzak metastaz saptanmıştır. Uzak metastaz ile T ve N evresinin, diferansiyasyon derecesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. N evresinin uzak metastazla ilişkisi T evresinden fazladır. En sık uzak metastaz akciğer ve kemiklere olmaktadır.⁴

Multiple Primer Tümörler

Larenks kanserli hastaların %10'unda ikinci primer tümöre rastlanır. Bunların yarısı akciğere yerleşmiştir. Tedaviyi takiben yılda %3 yeni primer tümör gelişimi olabileceği için bu hastalarda panendoskopinin önemi çok fazladır.⁴

2.4. Cerrahi Patoloji

Larenks tümörlerinin %5'den azı benign tümörlerdir. Bunlar papillomlar, kornomlar, miyoblastomlar, lipomlar, hemanjiomlar ve nörofibromlardır.⁴

2.4.1. Malign Tümörler

Larenks malign tümörlerinin büyük kısmı yassı hücreli kanserlerdir. Erkeklerdeki kanserlerin %1'i larenks kanseridir. Yassı hücreli kanserler dışındaki tümörler adenokistik, adenokanser, nöroendokrin tümörler ve karsinoidlerdir. Yassı hücreli kanserin bir türü olarak kabul edilen bazaloid kanser çok agresif seyreden bir türdür. Winzenburg ve ark (1998) bu tümörü az diferansiye karsinom olarak tanı alan diğer malignitelerle evre ve bölge olarak eşleştirmeye çalışmışlar. Sonuçta literatürdeki diğer malignitelerle birlikte yassı hücreli karsinomun bu nadir varyantı tanı anında pozitron emisyon tomografisi (PET) ile metastatik takibe alınmasına karar vermişlerdir. Bu tanıyı alan hastalar skuamöz hücreli karsinomların

birlikte gruplandığı prospektif randomize çalışmalara dahil edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.⁸

Sarkomlara da larenkste rastlanır. En sık rastlanılan kondrosarkomlar dışında psödosarkom, fibrözhistiyositom, leiomyosarkom, liposarkom, sinovial sarkom diğer rastlanılan sarkom türleridir.⁴

2.4.1.1. Adenokarsinom

Adenokistik karsinom, mukoepidermoid karsinom larenkste müköz bezlerden gelişen supraglottik veya subglottik yerleşimli kanserlerdir. Adenokanserler teşhis edildiklerinde genellikle ileri vakalardır ve agresif seyirleri nedeniyle total larenjektomi ve boyun diseksiyonu tedavide tercih edilmelidir. Adenokistik kanserler ise subglottik bölgede supraglottik bölgeden daha sık rastlanır. Uzak metastazlara özellikle akciğer metastazlarına sık olarak rastlanır. Mukoepidermoid kanserler ise yassı hücreli kanserler gibi tedavi edilir.²

2.4.1.2. Verrüköz Kanserler

Klinik olarak verrüköz kanserler yavaş büyüyen ekzofitik tümörlerdir. Boyuna metastaz yapmayan bu kanserler tüm larenks kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur. Tümör en sık olarak glottik bölgeden gelişir. Radyoterapi sonrası malign transformasyon gelişme ihtimali hala tartışmalıdır. Bugün kabul edilen tedavi cerrahi tedavidir.²

2.4.1.3. Yassı Hücreli Kanser

Primer larenks malign tümörlerinin %95'i yassı hücreli kanserlerdir. Endolaringeal tümörlerin çoğu iyi diferansiye kanserlerdir. Larenks kanserli hastalarda amaç en yüksek kür oranını en düşük morbidite ile sağlamaktır. Bu da mümkün olan olgularda konuşmanın, yutmanın ve hava yolunun mümkün olduğu kadar korunması demektir.⁴

2.5. Larenks Kanserlerinde Tanı ve Tedavi

2.5.1. Larenks Kanserlerinde Tanı

Larenks kanseri tanısında anamnez, fizik muayene, radyolojik inceleme ve endoskopinin yeri vardır. Fonksiyonların korunabilmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Hikayede ses kısıklığı, boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji sık rastlanılan semptomlardır. Ses kısıklığı glottik kanserlerde erken belirti olmasına rağmen subglottik ve supraglottik kanserlerde geç belirtidir. Boğaz ağrısı ve disfaji supraglottik kanserlerde erken belirtidir. Hemoptizi ve yansıyan kulak ağrısı daha nadir rastlanılan semptomlardandır. Dispneye hava yolunu tıkayan büyük kanserlerde rastlanır. Boyun metastazları da özellikle supraglottik kanserlerde sık rastlanan bulgulardır.⁴

Larenks muayenesine indirekt larengoskopi ile başlanmalıdır. Lezyonun yeri, uzandığı bölgeler ve vokal kord hareketleri hakkında yeterli bilgi veren bir muayene yöntemidir. Palpasyon özellikle larenks dışına taşmış tümörlerde değerlidir. Larengeal krepatasyonun kaybı postkrikoid bölge tutulumunu akla getirmelidir.⁴

Videolarenoskopik tetkikle erken larengeal kanserleri değerlendirme, dokümantasyon şansımız artmıştır. Larenks kanserli vakalarda tümörün yayılma bölgeleri hakkında tedavi öncesi yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Supraglottik kanserlerde, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, piriform sinüs, aritenodi tutulumu tedaviyi etkileyebilir. Glottik kanserlerde ise ön kommisür, ventrikül, paraglottik boşluk ve subglottik yayılım önemlidir. Subglottik kanserlerde ise trakea, özefagus yayılımı gözden kaçırılmamalıdır.⁴

Bilgisayarlı tomografi tümörün hacmi, uzanımı, kıkırdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. Manyetik rezonans görüntüleme ise submukozal tümör uzanımını bilgisayarlı tomografiden daha iyi gösterir; ama bugün iki nedenle bilgisayarlı tomografi manyetik rezonansa görüntülemeye tercih edilmektedir. Bunun nedenleri bilgisayarlı tomografi çok daha ucuzdur ve boyun metastazlarını göstermekte ikisinin değeri aynıdır.⁴

Genel anestezi altında yapılan direkt larengoskopi ameliyat öncesi evrelendirme için çok önemlidir. Bu sırada biyopsi de alınır. Biyopsi alınırken şüpheli lezyonların yüzeylerinden alınan biyopsilerin enflamatuvar olabileceği ve derindeki malign lezyonların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Diagnostik larengoskopide ventrikül ve subglottik bölge tartışmalı iki bölgedir. Özellikle vejetan büyük tümörlerde bu bölgeler hakkında kesin

tanı cerrahi eksplorasyon sonrası konur ve konservatif cerrahi kararı bu sırada verilebilir. Rutin olarak özefagus, bronşiyal sistem, trakea ikinci primer tümörler açısından gözden geçirilmelidir.⁴

2.5.2 Evreleme

Larenks kanserli hastalarda TNM evrelemesi, T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz), *American joint committee on cancer 2002* kriterlerine göre yapılmaktadır.⁵

Supraglottis

- T1 Unilateral, supraglottisin bir bölgesine sınırlı
- T2 >1 supraglottik bölgede
veya
Glottis, vallekula, dil kökü, piriform sinüs medial duvarı tutulumlarından biri
- T3 Vokal kord fiksasyonu
veya
Preepiglotik boşluk, postkrikoid tutulumlardan birisi
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Glottis

- Tx Primer tümör değerlendirilemez.
- T0 Primer tümörü gösteren bir bulgu yok.
- T1 Tümör vokal kordlara sınırlı, ön veya arka komissür tutulumu olabilir, mobilite normal
 - T1a Tümör bir vokal kordla sınırlıdır.
 - T1b Tümör her iki vokal kordu da tutmuştur.
- T2 Tümör supraglottis ya da subglottise uzanmış, vokal kord mobilitesi bozulmuş
- T3 Vokal kord fiske durumdayken larenks dışına çıkmamış tümör veya paraglottik boşluğu invaze etmiş veya minör tiroid kıkırdak erozyonu.
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Subglottis

- T1 Subglottise sınırlı
- T2 Vokal kordlara yayılmış, vokal kord hareketi normal ya da kısıtlı
- T3 Vokal kord fiksasyonu
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Bölgesel Lenf Nodları

- N0 Nod negatif
- N1 Unilateral, tek, 3 cm'den küçük lenf nodu
- N2a Unilateral, tek, 3-6 cm arasında lenf nodu
- N2b Unilateral, birden fazla, 6 cm'den küçük lenf nodları
- N2c Bilateral veya kontralateral birden fazla, 6 cm'den küçük lenf nodları
- N3 Tek yada birden fazla, 6 cm'den büyük lenf nodu

Uzak Metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz var

Evreleme

- Evre I T1
- Evre II T2
- Evre III T3 veya N1
- Evre IVa T4a veya N2
- Evre IVb T4b veya N3
- Evre IVc M1

2.5.3. Larenks Kanserlerinde Tedavi

Larenks kanserlerinin tedavisinde, günümüzde cerrahi ve radyoterapi olmak üzere geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur. Kür amaçlı primer tedavi olarak uygulanan radyoterapi başarısız olduğunda, kurtarma tedavisi olarak cerrahiye başvurulmaktadır. Ayrıca planlanmış tedavi olarak radyoterapi+cerrahi veya cerrahi+radyoterapi ve larenks koruma

tedavisi olarak planlanan kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi başarısız kaldığında da yine kurtarma cerrahisi tek seçenektir. Bütün bu tedavi alternatifleri ister primer ister radyoterapi ya da kemoradyoterapi başarısızlığından sonra uygulansın, cerrahi en sık başvurulanan tedavi şeklidir.⁴

Her tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları vardır. Hekimin, hasta için en uygun tedaviyi planlaması gerekmektedir. Larenksteki tümörün yeri, yayılımı, evresi, boyun metastazlarının varlığı, hastanın genel durumu hangi tedaviyle en çok kür şansının olabileceği ve larenks fonksiyonlarının ne kadar korunabileceği, hastanın ve hekimin tercihi, tedavi seçimi konusunda önemli parametrelerdir.

İleri evre radyoterapi veya cerrahi tek tedavi olarak seçilebilir ise kombine tedavi gerekmektedir. Tümöre ait faktörler, larenksteki lokalizasyonu, tümörün evresi, yayılım şekli, histolojik grade ile ilgilidir. Larenks malign neoplazmları genellikle (%90-95) iyi differansiye, infiltratif keratinize skuamöz hücreli karsinomlardır. Larenks kanserleri vücutta görülen kanserlerin, erkeklerde %2-5'ini, kadınlarda %0,4'ünü oluşturur. Baş boyun bölgesinde ise, deri kanseri dışında ikinci sırayı alır.⁹ Larenks kanserlerinde prognoz, baş boyun malignensilerinin diğer tümörlerine göre çok daha iyi olup tüm evrelerde total kür şansı %67'dir.^{10,11} Hastaya ilişkin faktörler; hastanın yaşı, genel sağlık ve psikososyal durumu ve kişisel tercihidir. Larenks kanserinde cerrahi tedavi, konservasyon cerrahisi (parsiyel larenjektomi) ve total larenjektomi şeklinde uygulanır.

2.5.3.1. Supraglottik Kanserlerin Tedavisi

Tis

Radyoterapi

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik parsiyel larenjektomi

T1

Radyoterapi

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik parsiyel larenjektomi

T2

Radyoterapi (primer lezyona ve her iki boyuna)

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik larenjektomi veya suprahemilarenjektomi + ipsilateral boyun diseksiyonu. Unilateral servikal metastazı bulunan orta hat lezyonlarında; primer lezyona ve her iki boyuna radyoterapi veya primeri çıkartmak için cerrahi tedavi ve bilateral boyun diseksiyonu.

T3

Lazer ile rezeksiyon

Genişletilmiş supraglottik hemilarenjektomi + boyun diseksiyonu. Lezyon piriform sinus medial duvarına veya preepiglottik aralığa yayılmış ama vokal kord fiksasyonuna neden olmamışsa. ⁴

Total larenjektomi genellikle karşı kordun ön bölümü tutulmuşsa, vokal korda yayılım ve vokal kord fiksasyonu varsa, postkrikoid bölgeye veya larenks kıkırdaklarına yayılım varsa ya da radyoterapi başarısız olmuşsa endikedir. ⁴

Supraglottik Larenjektomi: T1, T2 ve T3 (preepiglottik bölgeyi tutan) supraglottik tümörlerde endikedir. Klasik supraglottik larenjektomide epiglot, ventriküler bant, preepiglottik bölge, tiroid kıkırdak üst yarısının 2/3'ü hyoid kemik ile birlikte rezeke edilir. Ancak hyoid rezeksiyonu yaygın preepiglottik bölge tutulumu olan infrahyoid ve suprahyoid epiglot tümörlerinde zorunludur. ⁴

Radyoterapi: Supraglottik kanser tedavisinde radyoterapi primer, ameliyat sonrası adjuvan tedavi veya kombine tedavi olarak üç şekilde uygulanır. Primer radyoterapi taraftarları için erken supraglottik tümörde cerrahiye eş kür şansı vardır. Ancak erken görülen tümörlerin büyük bölümü preepiglottik bölge tutulumu nedeniyle T3 evresindedir. Bu evredeki tümörlerde yalnız başına radyoterapinin kür şansı azdır. Olguların 2/3'üne kurtarma cerrahisi uygulanır. Başarısızlık durumunda yapılacak kurtarma cerrahisi genellikle total larenjektomi olup, hasta mevcut konservasyon cerrahisi şansını yitirmiş ve iki kere tedavi olmuş olur. ¹²

2.5.3.2. Subglottik Kanserlerin Tedavisi

Primer subglottik kanserler, tüm larenks kanserlerinin sadece %4'ünü oluşturur. Subglottik tümörün primer lokalizasyonunu saptamak güçtür. Tanı anında subglottik tümörlerin yarısında krikoid kıkırdak, $\frac{3}{4}$ 'ünde ise krikotiroid membran infiltrasyonu ve eksterizasyonuna rastlanır. Subglottik bölge kanserin tedavisinde tek cerrahi tedavi şekli total larenjektomidir.⁴

2.5.3.3. Transglottik Kanserlerde Tedavi

Transglottik terimi glottik veya supraglottik tümörün ventrikülü atlayarak larenksin iki bölümündeki tümörü ifade eder. İki taraflı transglottik tümörlerde sadece total larenjektomi önerilirken, günümüzde konservasyon cerrahileri (horizontal vertikal larenjektomi, suprakrikoid subtotal larenjektomi, neartotal larenjektomi) seçilmiş tümörlere başarıyla uygulanmaktadır.⁴

2.5.3.4. Glottik Kanserlerin Tedavisi

2.5.3.4.1. Premalign Lezyonlarda Tedavi:

Glottik bölge premalign lezyonlarında mikrolarengoskopik stripping ile geniş eksizyon en sık uygulanan tedavi şeklidir. Mikrolarengoskopik transoral eksizyon konvansiyonel suspansiyon larengoskopi aletleriyle yapılabildiği gibi, lazer ile tüm mukoza dekortike edilebilir kontrollerde malign hücre varsa ya kordektomi ya da radyoterapi uygulanır. Larengoskopik kontrollerin negatif biyopsi bulgularına rağmen 2-3 ayda bir tekrarı ve hastanın kanserojen olan sigara ve alkolden uzak durması önerilir.^{13,14}

2.5.3.4.2. Erken Evre Glottik Kanserlerde Tedavi

Vokal kordların erken evre tümörleri hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Genellikle T1-T2 glottik tümör erken evre tümör olarak kabul edilirken, son zamanlarda bazı seçilmiş erken T3 tümörleri de bu gruba sokma eğilimi vardır. Buna karşın kord mukozasının lamina

propriasında sınırlı, kord hareketlerini bozmamış tümörlerin erken evreli olarak kabul edilmesi öne sürülmektedir. Vokal kordların T1 tümörleri olarak milimetrik boyutta çok sınırlı tümörden her iki kordu boydan boya yüzeysel olarak tutan tümöre kadar geniş spektrumlu tümörler anlaşılmaktadır. Bu nedenle supraglottik tümörlerdeki gibi tek bir cerrahi tedavi şekli söz konusu değildir.^{15,16}

Radyoterapi: Erken glottik kanserlerde radyoterapinin cerrahiye göre sesi daha iyi koruduğu ileri sürülmektedir. Premalign lezyonlarda, insitu karsinom, ciddi displazi, mikroinvazif karsinom ve displazinin hafif, orta şekilleri genellikle bir arada bulunur. Glottik düzlemde, uzun süre aynı kanserojene maruz kalındığı için “alan kanserizasyonu” nedeniyle malign tümör ile hastalıklı mukoza bir aradadır. Radyoterapi glottik kanseri yok eder, ancak hastalıklı mukozayı sağlamlaştırmaz. Radyoterapide kür şansı ön ve arka komissüre yaklaşan tümörlerde azalmaktadır. Bu lezyonlarda radyoterapiden sonraki başarısızlıklarda, çoğu kez parsiyel larenjektomi olanağı kalmamaktadır.^{4,13,17}

Endoskopik Kordektomiler

Konvansiyonel Mikrolarengoskopik Rezeksiyon: Vokal kord 1/3 orta kısımda lokalize yüzeysel lezyonların rezeksiyonu, mukozanın soyulması(stripping) ve rezeksiyon şeklinde yapılır.⁴

Mikrolarengoskopik Lazer Cerrahisi: Lazer ile kord mukozası soyulabildiği gibi parsiyel ve total kordektomi yapılabilir. Cerrahi sınır güvenli değil, tümörün tüm boyutlarıyla görüşü yetersiz ise açık cerrahi olarak larengofissür kordektomi veya modifikasyonları (Frontolateral, frontoanterior larenjektomi) uygulanmalıdır. ⁴

Glottik tümörlerin eksizyonu için mikrolarengoskopik lazer eksizyonu tekniği kullanım alanı ve sınıflaması 2000 yılında Avrupa Larengoloji Topluluğu’nun belirlediği kriterlere 5 tipe ayrılır.¹⁴ Buna göre;

Tip I Subepitelyal kordektomi: Vokal kord epitelinin, ön kommisürden aritenoid vokal çıkıntısına kadar, vokal kord üst yüzü de dahil edilerek çıkarılmasıdır. Diseksiyon planı lamina proprianın yüzeysel tabakasından (reinke boşluğundan) geçer. Vokal ligaman ve kaslara dokunulmaz.

Tip II Subligamental kordektomi: Epitel, reinke boşluğu ve vokal ligamanın rezeksiyonudur. İnsizyon vokal ligaman ile kas arasından geçer. Kas mümkün olduğunca korunmaya çalışılır. Rezeksiyon aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır.

Tip III Transmuskuler kordektomi :Epitel ve vokal ligaman ile birlikte kasın da bir kısmı çıkarılır. Rezeksiyon aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır. Vokal kordun lateralini de ekspozite edebilmek için ventriküler band kısmen çıkarılmalıdır.

Tip IV Total kordektomi: Epitel, vokal ligaman ve kas tabakasının tamamı çıkarılır. Bazı durumlarda rezeksiyona iç perikondrium da dahil edilebilir. Aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır. Vokal ligamanın tiroid kıkırdağa tutunduğu kısmı da kesilmelidir. Ön kommisür tutulumu olmamalı, tümörün ön kommisüre uzaklığı en azından 2-3 mm olmalıdır. Endoskopik yaklaşımda yeterli ekspozitürü temin edebilmek için ventriküler band ve ventrikülün tamamı rezeke edilebilir.

Tip V Genişletilmiş kordektomiler

Tip Va Kontralateral kordu içine alan genişletilmiş kordektomi: Tip IV kordektomi’de yapılan rezeksiyona ilaveten, lezyonun durumuna göre ön kommisür ve karşı vokal kordun bir kısmı da çıkarılır. Rezeksiyon ön kommisür yüksekliği boyunca devam etmeli ve Broyle ligamanı da çıkarılmalıdır. Bu sebeple rezeksiyona epiglot kökünden başlanıp gerekirse subglottise kadar devam edilebilir.

Tip Vb Aritenoidi içine alan genişletilmiş kordektomi: TipIV kordektomide yapılan rezeksiyona, aritenoidin bir kısmı veya tamamı dahil edilir. Vokal çıkıntıya uzanan, aritenoidin tamamen hareketli olduğu kord kanserlerinde yapılabilir. Aritenoidin posterior mukozası korunmalıdır.

Tip Vc Ventriküler bandı içine alan genişletilmiş kordektomi: Tip IV kordektomide yapılan rezeksiyona ventrikül ve ventriküler band dahil edilir.

Tip Vd subglottisi içine alan genişletilmiş kordektomi :Tip IV kordektomide yapılan eksizyonun alt sınırı glottisten 1cm’den daha aşağı, krikoid kıkırdağa uzatılır.

Konvansiyonel Vertikal Parsiyel Larenjektomi Teknikleri

Glottik erken evreli tümörlerde uygulanır, bu yöntemler transservikal açık cerrahi tekniklerdir.

Larengofissür Kordektomi: Larengofissür kordektomi ve modifikasyonları erken glottik kanserler için temel konservasyon cerrahi girişimlerdir. Uygun endikasyon halinde %95'in üzerinde kür şansı vardır. Endikasyon olarak vokal kordun hareketini bozmayan, arkada vokal proçese, önde ise ön kommisüre uzanmayan T1 glottik tümörlerde uygulanır. Kordektomide, kordun tümü ön kommisürden arkada vokal proçese kadar ventrikül tabanı, subglottik mukoza ve iç perikondrium ile birlikte en blok halinde çıkarılır.^{4,17,18}

Frontolateral Larenjektomi ve Frontoanterior Larenjektomi: Larenks glottik kanserlerinin yaklaşık 1/3'ünde tanı sırasında ön kommisüre uzanım mevcuttur. Ön kommisür, larenks kanseri tedavisinde üzerinde önemle durulması gereken risk bölgesidir. Klasik frontolateral larenjektomi ve frontoanterior larenjektomi teknikleri ön kommisüre lokalize veya karşı vokal korda geçen, kordun 1/3 anterior bölmünden fazla rezeksiyon gerektirmeyen (T1a, T1b) glottik tümörlerde uygulanır. Bu teknikler aslında larengofissür kordektominin genişletilmiş modifikasyonlarıdır. Frontolateral larenjektomide rezeksiyona vokal kord, ön kommisür ve karşı vokal kordun 1/3 ön kısmı ile tiroid kıkırdak vertikal anterior segmenti dahil edilir. Frontoanterior larenjektomide ön kommisür ile her iki kordun 1/3 ön bölümü santral tiroid kıkırdak ile en blok çıkarılır. Rezeksiyondan sonra oluşan defekt için rekonstrüksiyon gerekmez

Horizontal Glottektomi: Erken evre bilateral glottik tümörler için alternatif bir yöntemdir. Horizontal glottektomi her iki vokal kordun ve ön kommissürün bitişik tiroid kıkırdak ile en blok horizontal rezeksiyonudur. Glottik bölgedeki defekt, krikoid kıkırdağın kalan üst yarısına dikilmesi ile kapatılır (krikotiroidopeksi).⁴

2.5.3.4.3. İleri Evre Glottik Kanserlerde Tedavi

Glottisin T3- T4 ileri evre tümörlerinde uygulanan cerrahi tedavi total larenjektomi ve onun alteranatifi olan subtotal larenjektomi yöntemleridir. Konservasyon cerrahisinde uygun bir rekonstrüksiyonla fonksiyone edilebilen larenks için bulunması gereken en küçük birim “aritenoid birimidir” aritenoid birimi, hareketli aritenoid, ona bağlı vokal kord ve ventriküler bandın bir bölümü ve sağlam krikoid bölgeden oluşur. Krikoid bölgesi konservasyon

cerrahisinin sınırır. Krikoid bölgesinde lenfatik drenaj sirküler olup parsiyel rezeksiyona onkolojik yönden olanak tanımaz. T3 transglottik tümörlere yönelik uygulanan Cevanşir'in larengostomalı iki evreli horizontal vertikal(3/4) larenjektomisinde 5 yıllık kür oranı %73'tür.^{4,19}

Near Total Larenjektomi: Bu teknik fonasyonu sağlamaya yönelik olup, kalıcı trakeotomi gerektirmektedir. Bu nedenle konservasyon cerrahisi olarak kabul edilemez. Near total larenjektomi geniş supraglottik tümörlerde yaygın dil kökü tutulumu nedeniyle aspirasyonu önlemek fonasyonu sağlamak için total larenjektomiye iyi bir alternatiftir.⁴

Total Larenjektomi: Standart ve genişletilmiş rekonstrüktif parsiyel larenjektomi tekniklerine rağmen aşırı ilerlemiş tümörler onkolojik olarak ancak total larenjektomi ile tedavi edilebilir. Total larenjektomi, solunum ve sindirim yollarının tam olarak ayrılması ve larenksin servikal trakea 3. ve 4. halkaları ile birlikte en blok rezeksiyonu ile uygulanan klasik cerrahi tekniktir. Günümüzde uygun endikasyon ve hasta seçimi ile total larenjektomi oranı %15-30'a kadar indirilebilir. Artık total larenjektomi larenks kanser cerrahisinde altın standart cerrahi değil endikasyonda başvurulacak en son cerrahi girişimdir.^{4,20}

Radyoterapi: İleri evre glottik tümörlerde radyoterapi bir çok merkezde kür amaçlı veya kemoradyoterapi ile birlikte kombine tedavi şeklinde uygulanmaktadır. Küratif amaçlı primer radyoterapi taraftarları radyoterapi ile hastanın larenksinin korunabileceğine, ancak başarısız kaldığında cerrahinin gerektiğine inanmaktadır. T3 glottik tümörlerde radyoterapinin tek başına kür şansı %20-30 olup kurtarma cerrahisi ile birlikte %50'ye ulaşmaktadır. Radyoterapiden önce mevcut olan konservasyon cerrahisi şansı, kurtarma cerrahisinde kaybolmaktadır. Ayrıca radyoterapiden sonra yara iyileşme sorunu vardır. Bütün bu nedenler kurtarma cerrahisini total larenjektomi şekline dönüştürür. Hasta tek ve daha uygun tedavi yerine iki kere tedavi almak zorunda kalmaktadır.¹⁷

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ocak 2001 ve Aralık 2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına başvuran hastalarda, direk larengoskopi ile larenks muayenesi yapılan ve ardından biyopsi alınan biyopsi sonucu malign olarak rapor edilen Evre IV larenks kanseri tanısı alan, sonrasında cerrahi, cerrahi ve radyoterapi veya sadece kemoradyoterapi alan toplam 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Retrospektif olarak incelenen hastaların en az 60 aylık klinik takibi bulunanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrıldı. Total larenjektomi ve radyoterapi alan (TL/RT) 13(%14.1), sadece kemoradyoterapi uygulanan (KRT) 12(%13), total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapılan (TL/BD) 16(%17), total larenjektomi, boyun diseksiyonu yapılan (TL/ BD/RT) alan 51(%55,5) hasta şeklinde gruplandırıldı.. Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyaları, epikrizleri ve takip notları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, TNM sınıflaması ve sağkalım oranları açısından değerlendirildi. Uygulanan 4 ayrı tedavi modalitesinin genel sağkalım(GS) ve hastalığa spesifik sağkalım(HSS) üzerine etkisi ve sağkalımı etkileyen faktörler incelendi.

Tüm hastalara genel anestezi altında direk larengoskopi ile larenks muayenesi yapıldı ve ardından biyopsi alındı. Biyopsi sonucu malign olarak rapor edilen ve *American joint commitee on cancer 2002* kriterlerine göre Evre IV larinks kanseri tanısı alan hastalara uygulanabilecek tedavi yöntemleri anlatıldı.⁵ Cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya ek problemlerden dolayı cerrahi uygulanamayan 12 hastaya küratif radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanan, geriye kalan 80 hastaya total larenjektomi, unilateral veya bilateral boyun diseksiyonu ve-veya radyoterapi tedavi protokolleri uygulandı.

Hastalar rutin olarak ilk 1 yıl aylık, ikinci ve üçüncü yıl 3 aylık, dördüncü ve beşinci yıllarda 6 aylık periyodla kontrollere çağrıldı. Kontroller sırasında rutin olarak baş ve boyun muayeneleri yapıldı. Elde edilen patolojiler takip notlarına eklendi. Hastaların ilk 3 yıl 6 aylık, 4. ve 5. yıllarda yılda bir olmak üzere boyun ve toraks tomografileri çekildi.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirme için IBM SPSS ver 19.0 programı kullanılarak ki kare (Chi square) testi uygulandı. Sonuçlar $p<0.05$ olacak şekilde anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2001 ve 2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalına başvuran ve yapılan tetkiklerle evre IV larenks kanseri tanısı almış 92 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan tedavi modalitelerine göre 4 gruba ayrıldı; TL/RT 13(%14.1), KRT 12(%13), TL/BD 16(%17), TL/ BD/RT alan 51(%55,5) hasta şeklinde gruplandırılırken yarıdan fazlasında her üç tedavinin uygulandığını görmekteyiz. Hastaların 5(%5.4)'i kadın, 87(%94.6)'si erkek hastalardan oluşmaktaydı. Klinik ve patolojik açıdan yapılan TNM evrelemesine göre 76 T4, 13 T3, 3 T2, 4 N3, 37 N2, 8 N1, 43 N0, T2N2 2, T2N3 1, T3N2 12, T3N3 1, T4N0 43, T4N1 8, T4N2 23 ve T4N3 2 olgu olup, büyük çoğunluğu lokal ileri evre hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların demografik özelliklerine göre dağılımını tablo I'de görülmektedir.

TABLO I: Demografik dağılım

	N	%
Cinsiyet		
Kadın	5	5,4
Erkek	87	94,6
TNM		
T2N2	2	2,2
T2N3	1	1,1
T3N2	12	13,0
T3N3	1	1,1
T4N0	43	46,7
T4N1	8	8,7
T4N2	23	25,0
T4N3	2	2,2
Grup		
KRT	12	13,0
TL+BD	16	17,4
TL+BD+RT	51	55,4
TL+RT	13	14,1

Hastaların yaşları 39-78(ort.56.5) arasında değişirken 55 yaş ve altı 43, 56-65 yaş arası 27, 66 yaş ve üstü 22 kişi mevcuttu. Yaşla birlikte hastalığa bağlı sağkalım oranlarının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görüldü.(P=0,011) Hastaların tamamı sigara kullanıyor olup, ortalama 46.1 paket/gün x yıl(10-120 paket/gün x yıl) sigara içiyordu. Sigara içim sürelerinin sağkalımı etkilemediği görülmektedir. (P=0,890) Tablo II' de sağkalım ve mortalite oranlarının yaş ve sigara ile ilişkisi görülmektedir.

TABLO II: Hastalığa spesifik sağkalım ve mortalitenin yaş ve sigara ile ilişkisi

		YAŞ	SİĞARA (AY)
Exitus (n=48)	Ort±SS	59,7±9,7	45,7±18,8
	Med(Min-Max)	59(42-78)	40(10-100)
Sağkalım (n=34)	Ort±SS	54,3±8,8	48,2±21,6
	Med(Min-Max)	54(39-76)	40(25-120)
Toplam	Ort±SS	57,9±9,8	46,9±20,6
	Med(Min-Max)	57(39-78)	40(10-120)
<i>P</i>		0,011	0,890

Genel sağkalım(GS) %37(34/92) ve hastalığa spesifik sağkalım(HSS) %41.5(34/82) olarak bulunurken, ölümlerin %89,5'i(43/48) ilk 3 yıl içinde gerçekleştiği belirlendi. HSS uygulanan tedavi yöntemlerine göre ise TL/RT %36(4/11), KRT %27(3/11),TL/BD %42(6/14), TL/BD/RT %45(21/46) olduğu ortaya çıkmıştır. Sadece KRT protokolü uygulanan grupda sağkalım oranlarının diğerlerine göre oldukça düşük olduğu izlenmektedir.(p=0,954) Tablo III' de gruplara göre hastalığa spesifik mortalite oranları, tablo IV'de genel mortalite oranları görülmektedir.

TABLO III: Hastalığa spesifik mortalitenin gruplara göre dağılımı

GRUP				Std. Hata	95% Güven Aralığı	
	N	Ex	Ex %		Alt limit	Üst Limit
KRT	11	8	72,7%	8,00	64,32	95,68
TL+BD	14	8	57,1%	4,09	69,96	86,03
TL+BD+RT	46	25	54,3%	1,89	75,38	82,81
TL+RT	11	7	63,6%	6,00	66,24	89,76
Overall	82	48	58,5%	1,59	75,73	81,97

p=0,954

TABLO IV: Genel mortalitenin gruplara göre dağılımı

GRUP				Std. Hata	95% Güven Aralığı	
	N	Ex	Ex %		Alt limit	Üst Limit
KRT	12	9	75,0%	8,00	64,32	95,68
TL+BD	16	10	62,5%	4,09	69,96	86,03
TL+BD+RT	51	30	58,8%	1,89	75,38	82,81
TL+RT	13	9	69,2%	6,00	66,24	89,76
Overall	92	58	63,0%	1,59	75,73	81,97

p=0,958

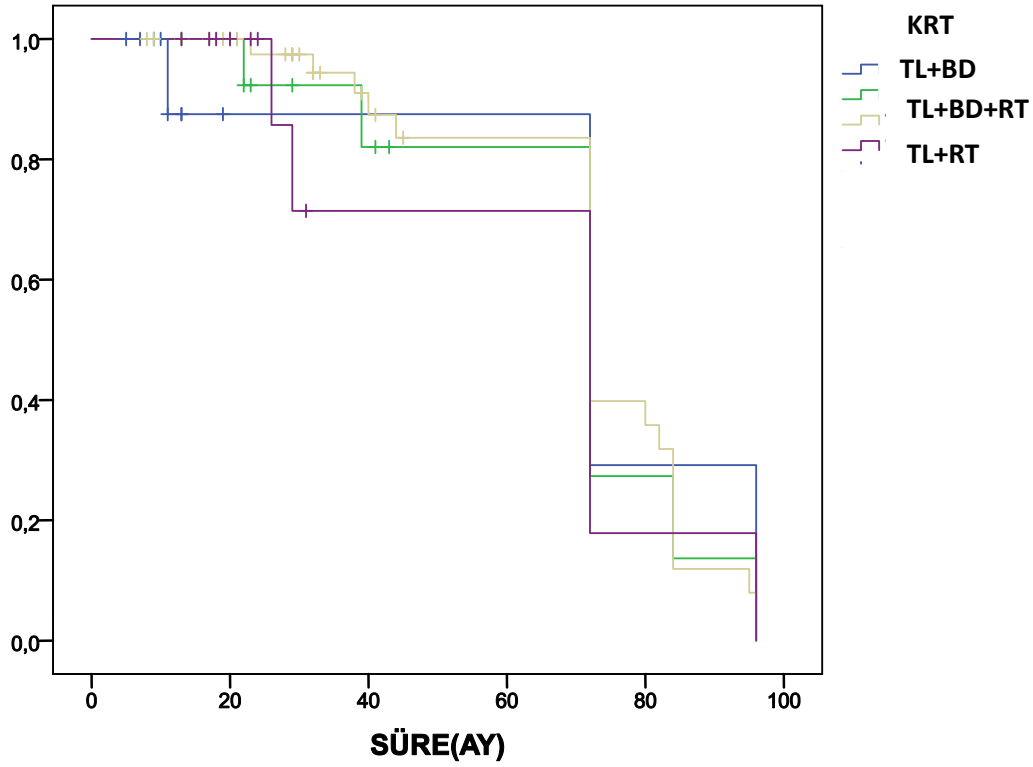
TNM sınıflamasına göre HSS baktığımızda T3 ve T4 gibi lokal ileri evre tümörlerin erken evre tümörlere(T2) göre anlamlı bir şekilde düşük olduğu görülmektedir .(p=0,043) Ayrıca T ve N evrelemesini beraber değerlendirdiğimizde, erken TN evrelerinin ileri TN evrelerine göre HSS'in istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek olduğu izlendi.(p=0,039) N0 ve N+ hastaları karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü.(p= 0,391)

Tablo V’de TNM sınıflamasına göre sağkalım oranlarını ve şekil 1’de gruplara göre süre ile sağkalım arasındaki ilişki görülmektedir.

Tablo V: TNM sınıflamasına göre sağkalım oranları

	MORTALİTE n (%)	HSS n (%)	P
T2N2	1(50,0)	1(50,0)	0,039
T2N3	0	1(100)	
T3N2	5(50,0)	5(50,0)	
T3N3	1(100)	0	
T4N0	22(57,9)	16(42,1)	
T4N1	5(83,3)	1(16,7)	
T4N2	12(54,5)	10(45,5)	
T4N3	2(100)	0	
T2	1(33,3)	2(66,7)	0,043
T3	6(54,5)	5(45,5)	
T4	41(60,3)	27(39,7)	
N0	22(57,9)	16(42,1)	0,391
N1	5(83,3)	1(16,7)	
N2	18(52,9)	16(47,1)	
N3	3(75,0)	1(25,0)	

Şekil 1: Gruplara göre hastalığa spesifik sağkalım ve süre eğrisi



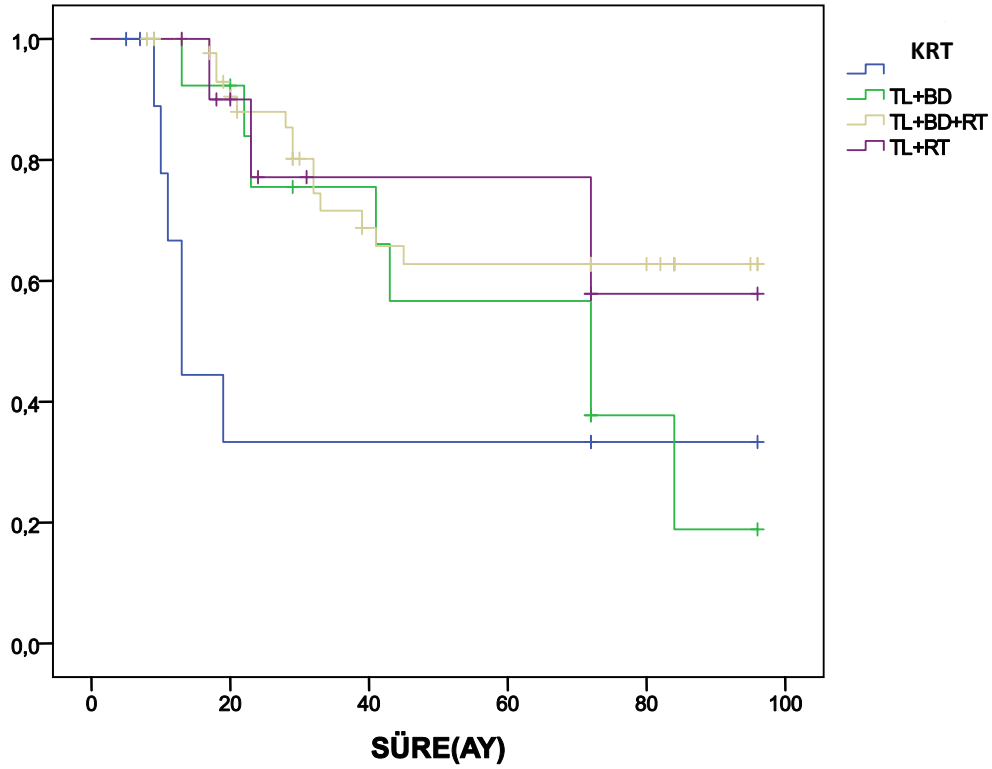
Otuz bir hastada (%37.8) rekürrens geliştiği izlendi. KRT ve TL/BD gruplarında hem rekürrens oranlarının fazla hem de KRT grubunda da tahmini ortalama rekürrens çıkış süresinin kısa olması dikkat çekmektedir.(P=0,031) TNM sınıflamasına göre rekürrens oranlarına baktığımızda T4 tümörler lehine anlamlı farklılık dikkat çekmektedir. On hastada primer tümör bölgesinde(lokal) rekürrens gelişirken özellikle bu hastaların ileri lokal tümörler(örn:T4) olması dikkat çekmekteydi. On hastada primer bölgede, sekiz hastada sadece boyunda, iki hastada primer bölge ve boyunda, yedi hastada uzak, iki hastada uzak ve boyunda, bir hastada uzak ve primer bölge, bir hastada ise uzak, primer bölge ve boyunda rekürrens izlendi. Rekürrens gelişen hasta grubunda HSS baktığımızda %9,7 (3/31) gibi oldukça düşük oran oysa rekürrens gelişmeyen grup da ise %60(31/51) gibi oldukça yüksek HSS oranı dikkat çekmektedir. Tablo VI' de rekürrens gruplar göre dağılımı tablo VII'da rekürrens tnm sınıflamasına göre dağılımı ve şekil 2'de ise gruplara göre rekürrens süre eğrisi görülmektedir.

TABLO VI: Gruplara göre rekürrens dağılımı

GRUP	N	Rekürrens	Rekürrens %	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst Limit
KRT	11	6	54,5%	13,151	14,558	66,109
TL+BD	14	8	57,1%	8,621	43,389	77,184
TL+BD+RT	46	14	30,4%	5,328	60,764	81,651
TL+RT	11	3	27,3%	10,765	52,987	95,185
Toplam	82	31	37,8%	4,215	57,522	74,046

p=0,031

Şekil 2: Gruplara göre rekürrens -süre eğrisi



Tablo VII: TNM sınıflamasına göre rekürrens dağılımı

	Rekürrens		p
	YOK n(%)	VAR n(%)	
TNM			
T2N2	2(100)	0	0,386
T2N3	1(100)	0	
T3N2	4(40,0)	6(60,0)	
T3N3	1(100)	0	
T4N0	26(68,4)	12(31,6)	
T4N1	2(33,3)	4(66,7)	
T4N2	14(63,6)	8(36,4)	
T4N3	1(50,0)	1(50,0)	
T			
T2	3(100)	0	0,205
T3	5(45,4)	6(54,6)	
T4	43(63,2)	25(36,8)	
N			
N0	26(68,4)	12(31,6)	0,362
N1	2(33,3)	4(66,7)	
N2	20(58,8)	14(41,2)	
N3	3(75,0)	1(25,0)	

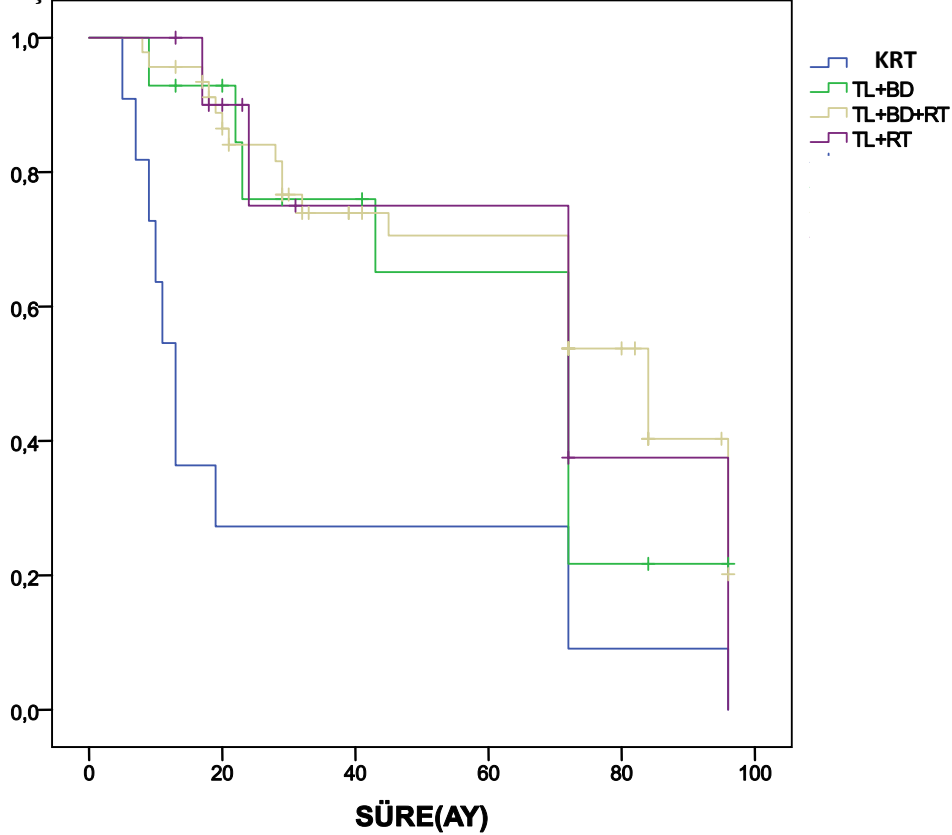
Hastaların %53.6(44/82)'sında boyunda metastaz(N+) mevcuttu. HSS sağkalımlara baktığımızda N0 %42(16/38), N1 %33(2/6), N2 %44(15/34), N3 %25(1/4), toplam N+ %41(18/44) olarak bulunurken, N+ sanılanın aksine sağkalımı etkilemediğini göstermektedir. Tablo VIII'de boyunda metastazı olan hastaların gruplara göre dağılımını, şekil 3'de gruplara göre boyunda metastazı olan hastaların yaşam süresi ile olan ilişkisini şekil 4'de gruplara göre mortalitelerin süre ile olan eğrisinini görmekteyiz.

TABLO VIII: Gruplara göre boyun metastazının(N+) dağılımı

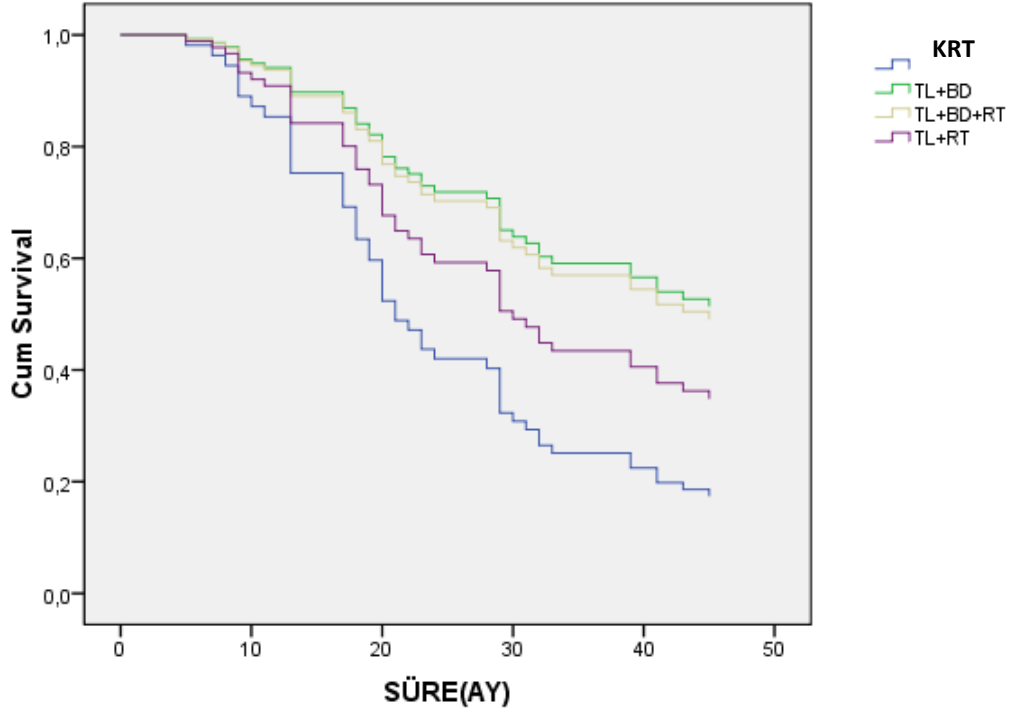
GRUPLAR	n	N+	N+ %	Std. Hata	95% Güven Aralığı	
					Alt limit	Üst Limit
KRT	11	11	100,0%	9,972	10,182	49,272
TL+BD	14	8	57,1%	8,345	44,849	77,561
TL+BD+RT	46	20	43,5%	5,059	59,263	79,093
TL+RT	11	5	45,5%	12,093	44,598	92,002
Toplam	82	44	53,7%	3,970	54,708	70,271

p=0,0001

Şekil 3: Gruplara Göre Boyun Metastazı İçin Yaşam Süresi Eğrisi



Şekil 4: Gruplara göre mortalitenin süre ile olan eğrisi



4.TARTIŞMA

Larenks kanserleri üst solunum yolu ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin %95’den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Evre IV larinks kanserleri ise oldukça nadir rastlanmaktadır. Bütün larenks karsinomlarının % 5’ini oluşturmaktadır.²¹

Larenks anatomisinin karışık ve üç boyutlu olarak canlandırılmasının güç olmasından dolayı larenks kanserlerinin davranışının tahmin edilmesi konusunda özellikle glottik bölge tümörlerinde TNM sınıflaması zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Glottik bölge tümörlerinin yayılımı larenks anatomisi ile ilişkili olduğu görülmektedir.⁶⁹ Larenksin alt bölgelerinin preoperatif ve intraoperatif değerlendirmesi TNM sınıflaması kadar önem taşımaktadır.

Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservatif cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bu düşük insidansın nedeni larenks kanserlerinin erken dönemde ses kısıklığı gibi larinks fonksiyonları ile ilgili bulgular vermesidir. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları mevcuttur.⁴ Ancak güncel gelişmelere rağmen evre IV larenks kanserlerinde sağkalım oranlarının düşüklüğü dikkat çekmektedir.

Literatür incelendiğinde sadece evre IV larenks karsinomları içeren çalışmalar hakkında eksiklik dikkat çekmektedir. Bunun başlıca sebebi daha yaygın görülen evre III larenks kanserleri ile beraber değerlendirilmesidir. 2004 yılında yapılan evre IV larenks kanserli 96 hastadan oluşan çalışma da 5 ayrı tedavi grubu karşılaştırılmış sağkalım oranları arasında ve rekürrens çıkış zamanlarında anlamlı farklılıklar bulunamamıştır²¹. Çalışmamızda ise 4 ayrı tedavi grubu kıyasladığımızda özellikle yalnızca KRT alan grup da sağkalımın düşük olduğu, yalnızca KRT alan ve TL/BD yapılan grup da rekürrens daha sık görüldüğü gözlenmiştir.

Gershon ve ark.²¹ yaptığı çalışmada HSS boyunda metastazı olmayan(N0) grupta %36’iken boyun metastazı olan(N+) grupta %51 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda N0 hastalarda %42’iken N+ grubda %40.9 olduğu ortaya koyulmuştur. Gershon ve ark.²¹ lokal erken(T1,T2) larinks evre IV tümörlerde HSS %75(6/8)’ken lokal ileri evre(T3,T4) tümörlerde %41.3(31/75) olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise lokal erken evre grupta %66(2/3)’ken ileri evre tümörlerde %39.2(31/79) olduğu tespit edilmiştir. Yaş, rekürrens ve T

evresi, HSS ve mortaliteyi boyunda metastaz(N+) varlığından daha çok etkilendiği görülmektedir. Bu hastalardaki ölüm boyuna yayılım ve metastazdan çok, yaşa bağlı diğer hastalıklar ve primer tümörden kaynaklandığı ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışma dışında tüm serilerde N+ hastalarda sağkalımın önemli oranda azaldığı ancak çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamadığı görülmüştür.²⁵⁻³¹ Parametreler yaş, T ve TN evresinin HSS etkilediğini göstermektedir. Güncel serilerde N0 evre IV hastalarda profilaktik boyun tedavisi ile tedavi edilmeyip yakın izlenen hastalar arasında takiplerinde benzer sonuçlar mevcuttur.

Cerrahi sonrası genel başarısızlık oranları literatürde %38 ile %56 arasında değişmektedir.²¹ Çalışmamızda ise yalnızca cerrahi uygulanan hastalarda mortalite oranları %57 olarak tespit edilmiştir. Vikram ve ark.³⁹ yaptığı çalışmada boyun nükslerinin tamamının ilk 2 yıl içerisinde ortaya çıktığını görmekteyiz. Lutz ve ark.⁴⁰ yaptığı bir çalışmada vakaların %20'sinde boyunda nüks geliştiği, nüks gelişen olguların ise %35'nin boyun diseksiyonu yapılmamış olan tarafta olduğunu bildirmiştir. Farrington ve ark.⁴¹ yaptığı çalışmada ise radyoterapi ile başarısız olunup total larenjektomi yapılmış, 3 vaka dışında boyun diseksiyonu yapılmamış 158 hastanın %41.8'inde boyunda nüks izlenmiştir. Gershon ve ark. yaptığı çalışmada boyunda nüks %19.5 olarak saptanmıştır.^{21,41} Çalışmamızda 13 hastada boyunda nüks saptanırken bu hastaların 6'sında nüksün boyun diseksiyonu yapılmamış tarafta olduğu tespit edildi. Cerrahi sonrası primer bölgede tümör nüksü çeşitli çalışmalarda %7 ile %19 arasında değişirken bizim çalışmamızda %17(14/82)'sinde primer bölgede nüks geliştiği izlenmektedir.^{21,40,42} Genel olarak rekürrens gelişen hasta grubunda HSS baktığımızda %9.7 (3/31) gibi oldukça düşük oran bulunurken oysa rekürrens gelişmeyen grupta %39.2(20/51) gibi oldukça yüksek HSS oranı dikkat çekmektedir. Bu da bize rekürrensin oldukça tehlikeli olduğu, sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini ve ölüm sebebi olabileceğini göstermektedir.

Yuen ve ark.⁴³ T4 larenks kanseri primer rezeksiyon yapıp postoperatif radyoterapi alan ve almayan hastaları incelemiş, radyoterapi almayan grupta rekürrensin daha sık izlendiği görülmüştür. Lefebvre ve ark.³³ ile Mendenhall ve ark.³⁴ cerrahi ile birlikte RT alan hastalar ile yalnızca KRT alan(ko-morbid hastalıklardan dolayı veya ameliyatı kabul etmeyen hastalar) karşılaştırmış, cerrahiye kabul etmeyen hastalarda sağkalımın anlamlı oranda düşük olduğu izlenmiştir. MacKenzie ve ark.³² lokal ileri evre kanserlerde cerrahi ve radyoterapinin karşılaştırılmasının güç olduğunu rapor etmişlerdir. 163 (%43) yalnızca cerrahi uygulanan ve 217(%57) cerrahi ve postoperative RT alan hastalar karşılaştırılmıştır kayda değer farklılık bulunmamıştır.^{35,36} Her iki tedaviyi kombine uygulanan hastalarda sağkalımın daha iyi olduğu görülmüştür. Yalnızca cerrahi yapılan grupta %48'iken cerrahi ve radyoterapi uygulananlarda %41 olarak bulunmuştur²¹. Çalışmamızda ise yalnızca cerrahi yapılan grupta %42.8(6/14)

iken cerrahi ve radyoterapi uygulananlarda %43.8 (25/57) olduğu ortaya çıkmış olup, iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Lay fy ark.⁴⁴ 88 hastada yaptığı çalışma da N+ olanlarda ve cerrahi marjinde tümör pozitifliği olanlarda prognozun önemli oranda değiştiğini bulmuşlardır. Papadas ve ark.⁴⁵ 133 hastada yaptıkları çalışmada HSS %53 bulunurken özellikle tümörün derecesi ve alkol tüketiminin önemli prediktör faktör olduğu belirtilmiştir. Kada ve ark.⁴⁶ yaptığı çalışmada HSS'yi %56.3 olarak bulmuştur.

Çok merkezli 1998 ve 2008 yılları arasında TL yapılan 8288 olguluk bir çalışmada son zamanlarda TL oranının azaldığı, nedenin kemoradyoterapi protokollerinin gelişiminden kaynaklandığını işaret etmektedir.⁴⁷ 1985 yılında randomize yapılan çalışma da indüksiyon kemoterapi ve RT alıp kurtarma cerrahisi yapılan hastalar ile TL yapıp postoperatif RT alan hastalar karşılaştırılmış anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bu ve benzeri çalışmalar evre IV larinks tedavisi için üçlü tedavi gerekliliğini aydınlatmak için halen ihtiyaç duyulmaktadır. Bulgular evre IV larinks kanseri hastalarda organ koruma protokollerinin halen tartışmalı olacağını göstermektedir.^{37,38} Son 20 yıldır ileri evre larinks kanserlerine rağmen kemoradyoterapinin gelişmesiyle cerrahi onkolojik sonuçlara yakın aynı zaman da organ korumanın ve uzun süreli sağkalımın sağlandığı sonuçlar elde edilmiştir.^{50,51} Bu bulgular ışığında birçok hasta cerrahi olmayan tedavilere yönelmekte ancak hızlı ilerleyen tümörlerde adjuvan terapi sonrası cerrahiye başvurabilmektedir. Klinisyenler arasında başarı düzeyleri farklı olan ideal tedavi yöntemleri günümüzde tartışılmaya devam etmektedir.⁵²⁻⁵⁵ Çalışmalar çok merkezli ve geniş tabanlı yapıldığı takdirde kanser kontrolünde çok daha iyi sonuçlar elde edilebilir.⁵⁶⁻⁶² Maryland merkezli verilere bakıldığında cerrahi oranların gün geçtikçe azaldığı görülmektedir.⁶³ İleri larinks kanserlerinde total larenjektomiden kaçınmak için bu hastalara indüksiyon kemoterapisi şansı tanınabilir. Tam cevap veren hastaların ne kadar oranda hastalıksız yaşam şansının olacağını görmek için daha uzun takip sürelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bunun yanında yeni kemoterapi ajanları ve protokollerinin geliştirilmesin de hastalara hem sağkalım açısından hem de larenks korunma oranlarını artırma açısından yararlı olabilecektir.

Şu ana kadar sunulan çalışmalarda, sağkalım da kayda değer ölçüde değişiklikler olmadığı görülmektedir. Yeni hücre markerlarının çalışılması cerrahi sonuçları olumlu yönde etkilemesi beklenmektedir.^{48,49} Larenks kanserlerinde hastalıksız yaşam süresini, sağkalımı ve organ korunmayı arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünülmele birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü

prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak benzer histopatolojik tanı, grade ve evresi olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışları gözlemlenebilmesi bizi farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir. Hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğunun belirlenmesi, hangi faktörlerin rekürrens gelişimini kolaylaştırdığının bilinmesi giderek önem kazanmaktadır. Uzun bir süredir birçok genetik faktörün tümör gelişimi konusunda sorumlu olduğu bilinmektedir. Tümör gelişimi; tümör supresor genler ve proto-onkogenler'deki bir sürü genetik bozukluklarla oldukça sıkı ilişkili bulunmuştur.⁶⁴⁻⁶⁷ Baş boyun bölgesindeki bir çok tümörde bu genetik faktörler araştırılmış ve bu faktörlerin tümör prognozu üzerine etkileri incelenmiştir. Tümör oluşumundaki bu genetik değişiklikler sonrasında artmış hücre proliferasyonu oldukça önemli bir mekanizma olup birçok yöntemle değerlendirilmektedir.⁶⁸ Artmış hücre proliferasyonun tümör prognozunu üzerine etkisi bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş olup baş boyun bölgesindeki tümörler dahil olacak şekilde pek çok tümörde incelenmiştir.⁶⁸ Kemoterapi ve gen tedavisi güncel tartışmalı konular olmaya devam etmekte olup gelecekte öneminin daha fazla artması beklenmektedir.

5.SONUÇ VE ÖNERİLER

Evre IV larenks kanseri nedeniyle tedavi edilip takip edilen 92 hasta incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Evre IV larenks kanseri nedeniyle tedavide sadece KRT alan hastalarda HSS düşüklüğü dikkat çekmektedir. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

2. Evre IV larenks kanseri nedeniyle tedavide sadece KRT ve TL/BD gruplarda rekürrens oranının yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

3. Evre IV larenks kanserinde yaş, klinik T ve TN evresi HSS üzerine etkili olduğu bulunurken, klinik N evresi, sigara kullanım miktarı ve süresinin HSS üzerinde etkili olmadığı görüldü.

4. İleri evre larenks kanserlerde günümüzde çok daha sık başvuru alan organ koruma protokolleri güncel tartışmalı konular arasında yerini almakta, bu konu da geniş tabanlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. Tümör davranışında yeri olduğu düşünülen prognostik faktörleri içeren ve çok basamaklı bir süreç olan karsinogenezisin moleküler yapısını anlaşılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren, geniş tabanlı çalışmaların yapılması yararlı olacaktır.

6. Kemoterapi ve gen tedavisi önemi gün geçtikçe artmakta, gelecekte bu yönde çalışmalara ihtiyaç duyulacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. **Meller SM.** Functional anatomy of the larynx. *Clin North Am* **1984**;178(1):3-12
2. **Cummings CW** *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, third edition Mosby Book St Louis: **1998**:2326-2345
3. **Koç C.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2003**: 1141-1154
4. **Koç C.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2003**: 1183-1216
5. **P Greene F, Page D, Fleming I and others.** *AJCC cancer staging manual: part II head and neck sites*, ed 6, New York, Springer Verlag, **2002**: 17-18
6. **Som ML.** Conservation surgery for carcinoma of supraglottis. *J Larygol Otol* **1970**; 84:655-661
7. **Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA.** Internal anatomy of the larynx and spread cancer. *Am Otol Rhinol Laryngol* **1989**;98:228-229
8. **Winzenburg SM and others.** Basaloid squamous carcinoma a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* **1998**; 119:471-475
9. **Malony N, Rinaldo A, Maran AGD, et al.** Epidemiology and pathogenesis of laryngeal cancer. In: Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**;482-492
10. **Sasaki CT, Carlson RD.** Malignant neoplasms of the larynx. In: Cummings CW: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, second edition Mosby Book St Louis **1986**:1926-1954
11. **Kaufmann JA, Burke AJ.** The etiology and pathogenesis of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am*,1997; 30: 1-19
12. **Shah JP.** Larynx and trachea. In:Shah JP, *Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St Louis Mosby- Wolfe **1996**: 267-353
13. **Ferlito A, Friedman I, Rinaldo A.** Laryngeal epithelial changes, diagnosis and therapy. In: Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**: 579-585
14. **Remacle M, Eckel HE, Antonelli A et al.** Endoscopic cordectomy. Approposal for a classification by working comittee. European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2000**; 257:227-231
15. **Bailey BJ.** Early glottic carcinoma. In:Bailey BJ *Head and neck surgery- otolaryngology*. Philedelphia: Lippincott- Raven, **1998**:1703-1738

16. **Gavilian J.** Cancer of glottis. Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**; 6: 01-24
17. **Tucker HM.** Malignant neoplasms. In Tucker HM. *The Larynx*. 2nd ed. New York Thieme, **1993**: 288-323
18. **Krespi YP, Meltzer CJ.** Laser surgery for vocal cord carcinoma involving the anterior commissure *Ann Oto Rhinol Laryngol* **1989**; 1703-1738
19. **Cevanşir B, Başarer N, Yazıcıoğlu E.** Laryngectomies partielles frontolaterales et frontoanteriores. In: Sunar O, Altuğ, Devranoglu İ, *Proceedings of the XV. World Congress of ORL Head and Neck Surgery*. Vol II İstanbul **1993**:798-801
20. **Pearson BW, Woods RD, Hartman DE.** Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing, *Laryngoscope* **1980**; 90: 1950-1961
21. **Spector JG, Sessions DG, Lenox J, et al.** Management of stageIV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope***2004**;114:1438–1446
22. **Yuen A, Medina J, Goepfer H, Fletcher G.** Management ofstage T3-T4 glottic carcinoma. *Am J Surg***1984**; 148:467–472
23. **Finizia C, Geterud A, Holmberg E.** Advanced laryngeal cancer T3-T4 in Sweden: a retrospective study **1986–1990**—survival and locoregional control related to treatment. *ActaOtolaryngol (Stock)* **1996**;16:906–912
24. **Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer StudyGroup.** Induction chemotherapy plus radiation comparedwith surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* **1991**;324:1685–1690
25. **Spector GJ, Sessions DG, Haughey BH, et al.** Delayed regionalmetastases, distant metastases and second primarymalignancies in squamous cell carcinomas of the larynxand hypopharynx. *Laryngoscope* **2001**;111:1079–1087
26. **Matsuo JM, Patel SG, Singh B, et al.** Clinical nodal stage isan independently significant predictor of distant failure inpatients with squamous cell carcinoma of the larynx. *AnnSurg* **2003**;238:412–421
27. **Tomik J, Skladzien J, Modrzejewski M.** Evaluation of cervicallymph node metastasis of 1400 patients with cancer of thelarynx. *Auris Nasus Larynx* **2001**;28:233–240
28. **Jorgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L.** Cancer ofthe larynx: treatment results after primary radiotherapywith salvage surgery in a series of 1005 patients. *ActaOncol* **2002**;41:69–76.
29. **Chan AW, Ancukiewicz M, Carballo N, Montgomery W,Wang CC.** The role of postradiotherapy neck dissection in supraglottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2001**;50:367–375

30. **Pinilla M, Gonzalez FM, Lopez-Cortijo C, et al.** Management of N0 neck in laryngeal carcinoma: impact on patient's survival. *J Laryngol Otol* **2003**;117:63–66
31. **Karim A, Kralendonk JH, Njo KH, Tabak JM, Gort G.** A critical look at the TNM classification for laryngeal carcinoma. *Cancer* **1990**;65:1918–1922
32. **MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM.** Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2000**;47:65–71
33. **Lefebvre J, Bonnetterre J.** Current status of larynx preservation trials. *Curr Opin Oncol* **1996**;8:209–214
34. **Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR.** Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiation therapy and surgery. *Head Neck* **1990**;100:603–606
35. **Harwood AR, Beale FA, Cumming BJ.** Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1983**;9:311–319
36. **Cortesina G, DeStefani A, Cavalot A.** Current role of radiotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal carcinomas. *J Surg Oncol* **2000**;74:79–82
37. **Greene RM, Dewitt AI, Otto RA.** Management of T3N0 and T4N0 glottic carcinoma: results of a national survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2003**;128:191–195
38. **Milas L, Mason KA, Liao Z, Ang KK.** Chemoradiotherapy: emerging treatment improvement strategies. *Head Neck* **2003**;25:152–167
39. **Vikram B, Strong EW, Shah JB, Spiro RH:** Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surgery*, 6: 724-729, **1984**
40. **Lutz CK, Johnson JT, Wagner RL, Myers EN.** Supraglottic carcinoma: patterns of recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **1990** Jan;99(1):12-7
41. **Farrington WT, Weighill JS, Jones PH.** Total laryngectomy for cancer of the larynx (a ten year survey in a large regional centre). *J Laryngol Otol.* **1986** Jan;100(1):53-7
42. **Maier H, Dietz A, Gewelke F, et al:** Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin invest.* 70:320, **1992**
43. **Yuen A, Medina J, Goepfer H, Fletcher G.** Management of stage T3-T4 glottic carcinoma. *Am J Surg* **1984**;148: 467–472
44. **Lai FY, Zhang Q, Guo ZM, Zeng ZY, Li H, Yu WB, et al.** Treatment and prognosis of stage IV glottic laryngeal cancer. *Ai Zheng.* **2008** Jan;27(1):71-4

45. **Papadas TA, Alexopoulos EC, Mallis A, Jelastopulu E, Mastronikolis NS, Goumas P.** Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **2010** Jul;267(7):1095-101. doi: 10.1007/s00405-009-1156-8. Epub 2009 Nov 18
46. **Kada S, Hirano S, Tateya I, Kitamura M, Ishikawa S, Kanda T, Asato R, Tanaka S, Ito J.** Ten years single institutional experience of treatment for advanced laryngeal cancer in Kyoto University. *Acta Otolaryngol Suppl.* **2010** Nov;(563):68-73. doi: 10.3109/00016489.2010.492237
47. **Ryan K. Orosco, Robert A. Weisman, David C. Chang and Kevin T. Brumund.** Total Laryngectomy: National and Regional Case Volume Trends 1998-2008 *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 148(2) 243–248_ American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation **2013**
48. **Rouse J, Jackson SP.** Interfaces between the detection, signaling and repair of DNA damage. *Science* **2002**;297:547–551
49. **Maser RS, DePinto RA.** Connecting chromosomes, crisis and cancer. *Science* **2002**;297:565–569
50. **Chen AY, Schrag N, Hao Y, et al.** Changes in treatment of advanced laryngeal cancer 1985-2001. *Otolaryngol Head Neck Surg.* **2006**;135:831-837
51. **Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group.** Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* **1991**;324:1685-1690
52. **Chen AY, Halpern M.** Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2007**;133:1270-1276
53. **Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES.** The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope.* **2009**;119:1312-1317
54. **Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, et al.** Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **1997**;123:475-483.
55. **Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A.** Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **2009**;266:1333-1352
56. **Gourin CG, Frick KD.** National trends in laryngeal cancer surgery and the effect of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of care. *Laryngoscope.* **2012**;122:88-94
57. **Gourin CG, Forastiere AA, Sanguineti G, Koch WM, Marur S, Bristow RE.** Impact of surgeon and hospital volume on short-term outcomes and cost of laryngeal cancer surgical care. *Laryngoscope.* **2011**;121:85-90

58. **Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, Brennan MF.** Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA*. **1998**;280:1747-1751
59. **Hillner BE, Smith TJ, Desch CE.** Hospital and physician volume or specialization and outcomes in cancer treatment: importance in quality of cancer care. *J Clin Oncol*. **2000**;18:2327-2340
60. **Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, et al.** Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med*. **2002**;346:1128-1137
61. **Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R.** The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. **1998**;228:320-330
62. **Bristow RE, Puri I, Diaz-Montes TP, Giuntoli RL, Armstrong DK.** Analysis of contemporary trends in access to high-volume ovarian cancer surgical care. *Ann Surg Oncol*. **2009**;16:3422-3430.248
Otolaryngology–Head and Neck Surgery 148(2)
63. **Gourin CG, Forastiere AA, Sanguineti G, Marur S, Koch WM, Bristow RE.** Volume-based trends in laryngeal cancer surgery. *Laryngoscope*. **2011**;121:77-84
64. **Gale N, Zidar N, Kambic V, et al.** Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 and p53 over-expressions in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol supp* **1997**; 527:105-110
65. **Krecicki T, Jelen M, Zalesska-Krecicki M.** C-erbB-2 immunostaining in laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol* **1999**;119 :392-395
66. **Luzar B, Gale N, Kambic V, et al.** Human papilloma virus infection and expression of p53 and c-erbB-2 protein in laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol* **1992**; 527 : 120-124
67. **Tomasino RM, Bazan V, Daniella E, et al.** Biological characterisation of laryngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. **1996**; 16: 2257-2268
68. **Pich A, Chiusa L, Navone R.** Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Ann Oncol* **2004**; 15: 1319-1329
69. **Buckley JG, Mac Lennan K.** Cancer spread in the larynx: a pathological basis for conservation surgery. *Head Neck* **2000**;22:265-274