

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LARENKS KANSERLERİNDE ANJİYOGENETİK
VE HİPOKSİK FAKTÖRLERİN TÜMÖR
DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

GÖRKEM ESKİİZMİR

**TEMEL ONKOLOJİ
DOKTORA TEZİ**

İZMİR-2018

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-20122970061

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LARENKS KANSERLERİNDE ANJİYOGENETİK
VE HİPOKSİK FAKTÖRLERİN TÜMÖR
DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ**

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

GÖRKEM ESKİİZMİR

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. YASEMİN BASKIN

(Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından
2017.KB.SAG.036 desteklenmiştir.)

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-20122970061

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Onkoloji
Anabilim Dalı, Temel Onkoloji Doktora programı öğrencisi Görkem
ESKİİZMİR “**Larenks Kanserlerinde Anjiyogenetik Ve Hipoksik
Faktörlerin Tümör Davranışı Üzerine Etkileri**” konulu Doktora
tezini 07.06.2018 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Prof. Dr. Yasemin BASKIN
BAŞKAN
Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

Prof. Dr. Nur Olgun
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü

Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ
ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Onur ÇELİK
ÜYE
Manisa Celal Bayar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ömür KARAKOYUNLU ÇELİK
ÜYE
Manisa Celal Bayar Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ
YEDEK ÜYE
Dokuz Eylül Üniversitesi,
Onkoloji Enstitüsü

Doç. Dr. Kerem ÖZTÜRK
YEDEK ÜYE
Ege Üniversitesi,
Tıp Fakültesi

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
GRAFİK DİZİNİ	XIV
KISALTMALAR	XV
TEŞEKKÜR	XVI
ÖZET	1
ABSTRACT	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.1 Problemin Tanımı ve Önemi.....	3
1.2.Araştırmanın Amacı.....	4
1.3. Araştırmanın Hipotezi.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Larenks Embriyolojisi.....	5
2.2. Larenks Anatomisi.....	5
2.2.1.Larenks Kıkırdaklar.....	5
2.2.2.Larenksin Ligaman ve Membranları.....	6
2.2.3.Larenksin Kasları.....	6
2.2.4.Larenks Mukozası.....	7
2.2.5.Larenks Kanlanması.....	7
2.2.6.Larenks İnnervasyonu.....	8
2.3. Larenks Cerrahi Anatomi.....	8
2.4. Larenks Fizyolojisi.....	9
2.5. Larenks Kanseri.....	9
2.5.1.İnsidans ve Epidemiyoloji.....	9
2.5.2.Etiyopatogenez.....	9
2.5.3.Yayılm Yolları.....	10
2.5.4.Histopatoloji.....	11
2.5.5.Belirti ve Bulgular.....	11

2.5.6.Tanı.....	11
2.5.7.Evreleme	11
2.6. Larenks Kanserinde Tedavi Yöntemleri.....	14
2.6.1.Genel Prensipler.....	14
2.6.2.Cerrahi Tedavi Seçenekleri.....	15
2.6.2.1.Larenjektomi.....	15
2.6.2.2. Boyun Disseksiyonları.....	16
2.6.3.Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri.....	17
2.7.Larenks Kanseri Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması.....	18
2.8. Tümör Mikroçevresinde Hipoksi.....	19
2.8.1.Genel prensipler.....	19
2.8.2. Hipokside Etkili Biyomoleküller.....	20
2.8.2.1. Hipoksi indusibl faktörler.....	21
2.8.2.2. Osteopontin.....	21
2.8.2.3. Vasküler endotelial büyüme faktörü.....	21
2.8.2.4. Matriks Metalloproteinaz-9.....	21
2.9. Baş Boyun Kanserlerinde Hipoksinin Klinik Rolü.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	24
3.1. Araştırmanın tipi.....	24
3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı.....	24
3.3. Araştırmanın evreni ve örnekleme.....	24
3.4. Çalışma materyali.....	24
3.5. Araştırmanın değişkenleri.....	25
3.6. Veri toplama araçları.....	26
3.7. Araştırma planı ve takvimi.....	27
3.8. Verilerin değerlendirilmesi.....	27
3.9. Araştırmanın sınırlılıkları.....	30
3.10. Etik Kurul Onayı.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Tanımlayıcı Verileri.....	31

4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 Düzeylerinin Dağılımı.....	32
4.3. Larenks Malign Neoplazm Tanılı Olgularda Lokorejyonel Rekürrens ve Uzak Metastaz Gelişim Durumları ve Sağkalım Analizleri.....	36
4.4. Çalışma Grubundaki Olguların Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 Düzeylerinin Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Veriler Üzerine Prediktif Rollerinin Değerlendirilmesi.....	39
4.5. Larenks Malign Neoplazm Tanılı Olgularda Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Faktörlerin Prognoz Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	45
4.6. Larenks Malign Neoplazm Olgularında HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un Prognoz Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi.....	69
4.7. Larenks Kanserin Sağkalım Sonuçları Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Cox Regresyon Analizi.....	83
4.8. Larenks Kanseri Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkili Risk Faktörleri için Multivariye Hazard Regresyon Analizi.....	87
5. TARTIŞMA.....	90
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	98
7. KAYNAKLAR.....	99
8. EKLER.....	108
Ek 1. Etik kurul onay belgesi.....	108
Ek 2. Kit bilgileri.....	111
Ek 3. Özgeçmiş.....	117

TABLO DİZİNİ

		Sayfa No
Tablo 1.	Larenks kanserlerinde TNM evreleme sistemi (7. AJCC sınıflamasına göre).	14
Tablo 2.	Farklı dokular ve kanserlerdeki fizoksi ve hipoksi düzeyleri.	19
Tablo 3.	Grup C'deki olguların tümör evrelemesi ve karakteristiği.	31
Tablo 4.	Serum HIF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 düzeylerinin gruplarası ve tümör karakteristik ve evresi üzerine prediktif etkilerinin analizi.	40
Tablo 5.	Larenks kanseri olgularında sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjiyogenetik değişkenlerin onkolojik sonuçlar üzerine etkisinin log rank analizi ile değerlendirilmesi.	82
Tablo 6.	Larenks kanseri olgularında sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjiyogenetik değişkenlerin sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi ile değerlendirilmesi.	84
Tablo 7.	2-yıllık genel sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.	88
Tablo 8.	2-yıllık hastalıksız sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.	88
Tablo 9.	2-yıllık uzak metastassız sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.	88
Tablo 10.	2-yıllık lokorejyonel kontrol için multivariye hazard regresyon analizi.	89

ŞEKİL DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1. Larenksin kıkırdak yapılarının görünümü.	6
Şekil 2. Larenksin ekstrinsik ve intrinsik kaslarının görünümü.	7
Şekil 3. Larenksin kanlanması ve innervasyonu.	7
Şekil 4. Larenksin cerrahi anatomisinin şematik görünümü.	8
Şekil 5. Larenks kanserinde yayılım yolları.	10
Şekil 6. Tümör mikroçevresinde ortaya çıkan hipoksinin yol açtığı başlıca mekanizmalar.	20
Şekil 7. Hipoksi indusibl faktörlerin fizoksik ve hipoksik ortamdaki inaktivasyon ve aktivasyon mekanizmaları.	22
Şekil 8. Çalışma grubunda serum HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9 düzeylerine göre dağılımının analizi.	29
Şekil 9. Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 düzeylerinin sağkalıma göre yapılan ROC analizi.	36
Şekil 10. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık genel sağkalım analizi.	37
Şekil 11. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık hastalıksız sağkalım analizi.	37
Şekil 12. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık uzak metastassız sağkalım analizi.	38
Şekil 13. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık lokorejyonel kontrol analizi.	38
Şekil 14. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.2; $p=0.24$).	45
Şekil 15. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.6; $p=0.25$).	46
Şekil 16. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.2; $p=0.24$).	46
Şekil 17. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.6; $p=0.27$).	47

Şekil 18.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.9 vs %77.9; $p=0.85$).	47
Şekil 19.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %76.7 vs %77.8; $p=0.86$).	48
Şekil 20.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.4 vs %77.8; $p=0.84$).	48
Şekil 21.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.4 vs %77.4; $p=0.85$).	49
Şekil 22.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$).	49
Şekil 23.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$).	50
Şekil 24.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$).	50
Şekil 25.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$).	51
Şekil 26.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.2; $p=0.01$).	51

Şekil 27.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$).	52
Şekil 28.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$).	52
Şekil 29.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.3; $p=0.01$).	53
Şekil 30.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularında tümör diferansiyasyonunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %69.7, %66.7; $p=0.17$).	53
Şekil 31.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %68.7, %66.7; $p=0.18$).	54
Şekil 32.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %68.7, %66.7; $p=0.18$).	54
Şekil 33.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %69.4, %66.7; $p=0.18$).	55
Şekil 34.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.1; $p=0.02$).	55
Şekil 35.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik,	56

	Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.8; $p=0.02$).	
Şekil 36.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.8; $p=0.02$).	56
Şekil 37.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.1; $p=0.02$).	57
Şekil 38.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.1 vs %40.1; $p=0.005$).	57
Şekil 39.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.8; $p=0.006$).	58
Şekil 40.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.1; $p=0.005$).	58
Şekil 41.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.1; $p=0.005$).	59
Şekil 42.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %70.0; $p=0.16$).	59
Şekil 43.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.5; $p=0.16$).	60

Şekil 44.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.5; $p=0.16$).	60
Şekil 45.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.7; $p=0.17$).	61
Şekil 46.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %56.7; $p=0.10$).	61
Şekil 47.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %54.9; $p=0.09$).	62
Şekil 48.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %54.9; $p=0.09$).	62
Şekil 49.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %56.7; $p=0.10$).	63
Şekil 50.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.4 vs %85.9; $p=0.65$).	63
Şekil 51.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.0 vs %85.9; $p=0.64$).	64
Şekil 52.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.4 vs %85.9; $p=0.65$).	64

Şekil 53.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun lokorejyonel rekürrens üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %73.8 vs %85.9; $p=0.64$).	65
Şekil 54.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.9; $p=0.20$).	65
Şekil 55.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.3; $p=0.20$).	66
Şekil 56.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.3; $p=0.19$).	66
Şekil 57.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.6; $p=0.21$).	67
Şekil 58.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.2 vs %72.0; $p=0.45$).	67
Şekil 59.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.9 vs %71.1; $p=0.46$).	68
Şekil 60.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.9 vs %71.8; $p=0.47$).	68
Şekil 61.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.2 vs %71.1; $p=0.43$).	69
Şekil 62.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HİF-1 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HİF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.7 vs %86.1; $p=0.67$).	70

Şekil 63.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.5 vs %81.3; $p=0.63$).	70
Şekil 64.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %69.2 vs %81.1; $p=0.67$).	71
Şekil 65.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %69.2 vs %81.3; $p=0.62$).	71
Şekil 66.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %88.5 vs %59.8; $p=0.02$).	72
Şekil 67.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %87.7 vs %59.8; $p=0.02$).	72
Şekil 68.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %88.4 vs %59.8; $p=0.02$).	73
Şekil 69.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %87.8 vs %59.8; $p=0.02$).	73
Şekil 70.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.7; $p=0.68$).	74
Şekil 71.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.1; $p=0.66$).	74
Şekil 72.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.7; $p=0.67$).	75

Şekil 73.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.1; $p=0.68$).	75
Şekil 74.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %67.6 vs %93.3; $p=0.07$).	76
Şekil 75.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.9 vs %93.3; $p=0.07$).	76
Şekil 76.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %67.6 vs %93.3; $p=0.07$).	77
Şekil 77.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.9 vs %93.3; $p=0.07$).	77
Şekil 78.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.2 vs %77.7; $p=0.84$).	78
Şekil 79.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.0 vs %76.1; $p=0.92$).	78
Şekil 80.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.2 vs %77.1; $p=0.89$).	79
Şekil 81.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.9 vs %76.9; $p=0.89$).	79
Şekil 82.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).	80

Şekil 83.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).	80
Şekil 84.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).	81
Şekil 85.	Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).	81
Şekil 86.	Multivariye hazard regresyon analizi için seçilen değişkenler.	87

GRAFİK DİZİNİ

	Sayfa No
Grafik 1. Çalışma grubundaki olguların serum HİF-1 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	32
Grafik 2. Çalışma grubundaki olguların serum HİF-2 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	33
Grafik 3. Çalışma grubundaki olguların serum HİF-3 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	33
Grafik 4. Çalışma grubundaki olguların serum OPN düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	34
Grafik 5. Çalışma grubundaki olguların serum VEBF düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	34
Grafik 6. Çalışma grubundaki olguların serum MMP-9 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri.	35

KISALTMALAR

HİF-1:	Hipoksi indusibl faktör-1
HİF-2:	Hipoksi indusibl faktör-2
HİF-3:	Hipoksi indusibl faktör-3
OPN:	Osteopontin
VEBF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
MMP-9:	Matriks metalloproteinaz-9
DSÖ:	Dünya Sağlık Örgütü
ROC:	Receiver operating characteristic

TEŞEKKÜR

Bana doktora öğrencisi olma şansı tanıyarak hayallerimin peşinde koşmamı sağlayan ve gerek bilimsel bakış açısı gerekse akademik hayata yönelik birçok alanda görüş ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yasemin BASKIN'a; doktora tezimin jürisinde yer alma nezaketini gösteren ve bilimsel açıdan yaptığı öneri ve eleştirilerle ufkumu açan, baş boyun kanserlerindeki gelişimime büyük katkıları olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ahmet Ömer İKİZ'e, özellikle akademik hayata dair deneyimlerini paylaşarak vizyoner bakış açısıyla yol gösteren saygıdeğer Prof. Dr. Nur OLGUN'a, kanser ile ilgili bilimsel çalışmalar yapabilmem için istatistiksel analizleri bana öğreten hatta sevdiren, yüzünde gülümsemeyi eksik etmeyen saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hülya ELLİDOKUZ'a; gerek tezimin tamamlanmasında gerekse yürütmüş olduğumuz birçok bilimsel çalışmada yardımlarını her an hissettiğim yorulmadan, cansiparane çalışan Gizem ÇALIBAŞI KOÇAL, Tuğba UYSAL ve Şeniz İNANÇ'a; doktora tezimin gerçekleşmesi için destek sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü'ne, doktora programım boyunca verdikleri eğitimler sayesinde kanser biyolojisi ve davranışına bakış açımı geliştiren Temel Onkoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm saygıdeğer hocalarıma ve doktora sürecimde desteklerini gördüğüm Onkoloji Enstitüsü'nün çok değerli idari ve akademik personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi, disiplinli çalışma prensiplerini öğreterek akademik hayatımın temellerini atan sevgili babam Ali ESKİİZMİR'e, özverili ve sevgi dolu annem Esin ESKİİZMİR'e, hayatımda olmasından her an mutluluk ve gurur duyduğum sevgili kardeşim Gönenç ESKİİZMİR'e; her zor anımda yanımda olan, sevgi ve hoşgörüsünü hiçbir zaman esirgemeyen, benim zorlu çalışma saatlerime büyük sabır gösteren sevgili eşim Dr. Duygu ESKİİZMİR'e; hayatıma girdikleri andan itibaren zorluklara katlanmamı kolaylaştıran, onlara ayırmam gereken saatlerde akademik çalışmalarla meşgul olmama rağmen sevgilerini hep sıcak tutan, hayatımın anlamı sevgili oğullarım Kayra ve Atlas ESKİİZMİR'e ithaf ediyorum.

Dr. Görkem ESKİİZMİR
İzmir, Mayıs 2018

Tezin Adı

LARENKS KANSERLERİNDE ANJİYOGENETİK VE HİPOKSİK FAKTÖRLERİN TÜMÖR DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Dr. Görkem ESKİİZMİR, Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji
Doktora Programı, İZMİR

ÖZET

Amaç: Larenks kanserleri için “*ideal*” bir kanser biyobelirteçi bulunmamaktadır. Bu çalışmanın hedefi, larenks neoplazm olgularında hipoksi ve anjiyogenez ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi ve tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç adayı olarak rollerinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışmaya larenks benign, premalign ve malign neoplazmı olan olgular alındı. Tüm hastalardan tedavi öncesi örnek kan alındı. Elde edilen serumlardan, Hipoksi indusibl faktör-1 (HİF-1), -2 (HİF-2), -3 (HİF-3), Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) ve Osteopontin (OPN) ve Matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) değerleri ölçüldü. Tüm olguların sosyodemografik ve klinikopatolojik bilgileri, lokorejyonel rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve sağkalım durumları kaydedildi. Çalışmayla ilgili tüm veriler SPSS for Mac programına kaydedilerek istatistiksel analizler yapıldı. Analizlerde p değerinin 0.05’ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Bu çalışmaya, 12 larenksin benign neoplazmı, 8 larenksin premalign neoplazmı ve 44 larenksin malign neoplazmı olgusu dahil edildi. Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9’un larenksin benign, premalign ve malign neoplazmları açısından tanısal biyobelirteç rolü gösterilemedi. Serum HİF-2 ve MMP-9 düzeyindeki artışın sağkalımı olumsuz etkilediği ortaya kondu. Ayrıca, Serum HİF-2 (2-yıllık genel sağkalım: HR:8.59, $p=0.021$; 2-yıllık hastalıksız sağkalım: HR:7.76, $p=0.027$; 2-yıllık uzak metastazsız sağkalım: HR:7.77, $p=0.027$; 2-yıllık lokorejyonel kontrol: HR:8.57, $p=0.021$) ve MMP-9’un (2-yıllık genel sağkalım: HR:7.46, $p=0.023$; 2-yıllık hastalıksız sağkalım: HR:7.02, $p=0.026$; 2-yıllık uzak metastazsız sağkalım: HR:7.04, $p=0.026$; 2-yıllık lokorejyonel kontrol: HR:7.44, $p=0.023$) bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı.

Sonuç: Larenks kanserinde serum HİF-2 ve MMP-9, tedaviden bağımsız prognostik biyobelirteç adayı olarak kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Larenks kanseri, Hipoksi, Tümör mikroçevresi, Biyobelirteç, Prognoz, Sağkalım.

Tezin İngilizce Adı

THE ASSESSMENT OF HYPOXIC AND ANGIOGENETIC FACTORS ON TUMOR BEHAVIOR IN LARYNX CANCER

Dr. Görkem ESKİİZMİR, Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Basic Oncology Ph.D. Program, IZMİR

ABSTRACT

Objective: In larynx cancers, an "ideal" cancer biomarker has not been introduced yet. The purpose of this study was to evaluate the factors associated with hypoxia and angiogenesis in the patients with laryngeal neoplasms and to determine their role as diagnostic, predictive and prognostic candidate biomarker.

Method: Patients with benign, premalignant and malignant neoplasms of the larynx were enrolled. Sample blood was taken from all patients before treatment. Hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), -2 (HIF-2), -3 (HIF-3), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Osteopontin (OPN) and Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) were measured. Sociodemographic and clinicopathologic information, locoregional recurrence, distant metastasis and survival were recorded in all cases. All data were recorded in SPSS for Mac program and statistical analyzes were performed. A p value of <0.05 was accepted as statistically significant.

Results: This study included 12 patients with benign laryngeal neoplasm, 8 patients with premalignant laryngeal neoplasm and 44 patients with malignant laryngeal neoplasm. Serum HIF-1, -2, -3, VEGF, OPN and MMP-9 were not be detected as diagnostic biomarkers for benign, premalignant and malign laryngeal neoplasms. High serum HIF-2 and MMP-9 level negatively affected the oncological outcomes. In addition, Serum HIF-2 (2-year overall survival: HR: 8.59, $p=0.021$, 2-year disease free survival: HR: 7.76, $p=0.027$, 2-year distant metastasis free survival: HR: 7.77, $p=0.027$, 2-year locoregional control: HR: 8.57, $p=0.021$) and MMP-9 (2-year overall survival: HR: 7.46, 2-year disease free survival: HR: 7.02, 95% CI: 1.26-39.07, 2-year distant metastasis-free survival: HR: 7.04, 2-year locoregional control: HR: 7.44, $p=0.023$) were found to be independent prognostic factors.

Conclusion: In larynx cancers, serum HIF-2 and MMP-9 may be used as a prognostic biomarker irrespective of treatment modality.

Key Words: Larynx Cancer, Hypoxia, Tumor microenvironment, Biomarker, Prognosis, Survival.

LARENKS KANSERLERİNDE ANJİYOGENETİK VE HİPOKSİK FAKTÖRLERİN TÜMÖR DAVRANIŞI ÜZERİNE ETKİLERİ

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi:

Dünya sağlık örgütünün verilerine göre larenks kanseri, tüm malignitelerin %2-5'ini oluşturmaktadır. Ancak, ülkemizdeki kanser verilerine göre özellikle erkek popülasyondaki insidansı 8.1/100.000'dir ve en sık rastlanan on kanserden biri olarak önemli bir sağlık sorunudur. Larenks kanserlerinde erken evrede tedavi ile %75-85'ler düzeyinde sağkalım sağlanabilirken ileri evrelerde bu oran önemli oranda azalmaktadır (%40-50). Bu farkın oluşmasında tümörün karakteri, yayılımı, mikroçevresi, bölgesel ve uzak metastaz oluşturma riskleri gibi birçok faktörün önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle, bu faktörlerin gelişmesinde etkili olan birçok moleküler ve genetik biyomolekülün araştırılması ve bu biyomoleküllerin biyobelirteç olarak rollerinin belirlenmesi önemlidir.

Günümüzde, kansere özgü biyobelirteçlerin belirlenmesi oldukça yararlıdır. Bu çerçevede, 21. yüzyıl "*biyobelirteç keşif çağı*" olarak nitelendirmektedir. "*İdeal*" bir kanser biyobelirteçi, kolay elde edilebilir, yüksek özgünlük ve özgüllüğe sahip, maliyet-kar açısından elverişli ve rantabl olmalı ve tümör karakter ve davranışı, klinik tanı ve süreç hakkında önemli bilgiler sağlamalıdır. Maalesef, günümüzde baş boyun kanserleri için bu özelliklerin tamamına sahip olan bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Halihazırda, sadece orofarenks kanserleri için human papilloma virüs ve *p16* ekspresyonunun tedavi seçimi ve prognoz belirleme açısından etkin bir biyobelirteç olduğu bilinmektedir. Buna rağmen, birçok farklı biyomolekülün, tanısal, prediktif ve/veya prognostik biyobelirteç adayı olarak etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar artarak devam etmektedir. Bu çerçevede, özellikle tümör mikroçevresinde gelişen hipoksi ilişkili biyomoleküllerin değerlendirilmesi son yıllarda ilgi çekici bir alan oluşturmaktadır.

Hipoksi, dokuların ihtiyacı olan ve bu dokuya sağlanabilen oksijen düzeyleri arasındaki dengesizliği ifade etmektedir. Hipoksi, tümör progresyon ve metabolizması, kaotik anjiyogenez, anoikiz direnci ve metastaz kaskadı gibi birçok önemli süreçte etkin rol oynamaktadır. Birçok farklı bölgedeki solid tümörlerin (baş boyun, serviks, beyin, meme ve kolorektal kanserleri) mikroçevrelerinde heterojenik dağılım halinde olan hipoksik alanlar bulunduğu bilinmektedir. Tümör mikroçevresinde hipoksik alanların varlığı, tümörlerin genetik açıdan daha dengesiz olmasına, agresif/invaziv karakter kazanmasına, tümör hacminde artışa, epitelyal mezenkimal geçişin tetiklenmesine ve kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden

saklanması yol açmaktadır. Bunların yanı sıra, kanser tedavi yöntemlerine direnç gelişiminde artış ve sağkalım oranlarında belirgin azalmaya neden olmaktadır.

Tümör mikroçevresinde hipoksi gelişimi, birçok sinyal yolağının aktivasyonuna ve hipoksi ilişkili biyomoleküllerin üretimine yol açmaktadır. Özellikle tümör mikroçevresindeki hipoksi ilişkili biyomoleküllerin düzeyindeki artışlara bağlı olarak düzenlenen gen fonksiyonlarındaki değişim ile kanser hücrelerinin apoptoz, epitelyal-mezenkimal geçiş, invazyon yeteneği, anjiyojenik sinyalleme, enerji metabolizmasının düzenlenmesi gibi birçok mekanizma etkilenmektedir. Bu çerçevede, tümördeki anjiyogenetik ve hipoksik faktörlerin prediktif ve prognostik rolünün araştırılması önem arz etmektedir.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın hedefi, larenks neoplazm olgularında tedavi öncesi elde edilen serum örneklerindeki hipoksemi, hipoksi ve anjiyogenez ilişkili faktörlerin (Hipoksi İndusibl Faktör-1, -2, -3, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Osteopontin ve Matriks Metalloproteinaz-9) değerlendirilmesi ve tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç adayı olarak rollerinin araştırılması planlanmıştır.

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

- Larenksin benign premalign ve malign hastalıklarının ayırıcı tanısında Hipoksi İndusibl Faktör-1, -2, -3, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Osteopontin ve Matriks Metalloproteinaz-9'un biyobelirteç rolü vardır.
- Larenks kanserlerinde Hipoksi İndusibl Faktör-1, -2, -3, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Osteopontin ve Matriks Metalloproteinaz-9 klinikopatolojik verilerin (tümör yayılımı, lenf nodu metastazı, tiroid kıkırdak invazyonu, vb.) predikte edilmesinde biyobelirteç rolü vardır.
- Larenks kanserlerinde Hipoksi İndusibl Faktör-1, -2, -3, Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü, Osteopontin ve Matriks Metalloproteinaz-9 prognoz (sağkalım, rekürrens ve uzak metastaz, vb.) tahmininde rolü vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Embriyolojisi

Larenksin oluşumu, farenksin ventral duvarında larengotrakeal bir girinti şeklinde başlamaktadır. Embriyolojik gelişim sürecinin 32. gününde ilk kez larengal inlet (giriş) ortaya çıkmaktadır. Tam bir larenks görünümü embriyolojik hayatın 41. gününde başlayarak 57. günde tamamlanmaktadır. Embriyolojik çalışmalar açıkça göstermiştir ki, larenksin supraglottik bölgesi 3. ve 4. farengeal arklardan (*bukko-farengeal anlage*) ve glottik bölgesi ise 5. ve 6. farengeal arklardan (*trakeopulmoner anlage*) gelişmektedir ve her iki yapı larengal ventrikül düzeyinde füzyona uğramaktadır (1). Larenksin çatısını oluşturan kıkırdaklar ise 4. ve 6. farengeal arkus çiftinin mezenkimal kısmından kaynaklanır. Larenksin epitelyal içdöşemesi ise laringotrakeal tübün kranial kısmındaki endodermden gelişmektedir. Larengal kaslar, farengeal yayların 4. ve 6. çiftlerindeki miyoblastlardan gelişmektedir; bu nedenle, bu bölgenin innervasyonunda nervus vagusun larengal dalları rol almaktadır.

2.2. Larenks Anatomisi

Larenksin süperior sınırını hyoid kemikten epiglot serbest kenarına uzanan hat, inferior sınırını krikoid kıkırdağın inferiorundan geçen hat, anterior sınırını hyoid kemik, tirohyoid membran, tiroid kıkırdak, krikotiroid membran ve krikoid kıkırdak ve posterior sınırını ise hipofarenks oluşturmaktadır. Larenksin yapısında hyalin ve fibroelastik kıkırdaklar, kaslar, membranlar ve fibroelastik bağ dokusu bulunmaktadır.

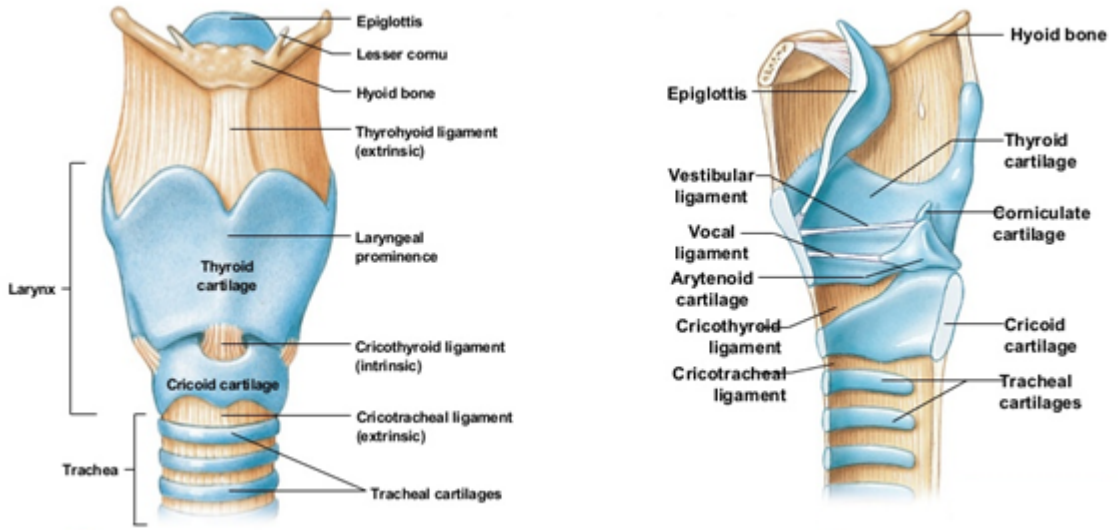
2.2.1. Larenks Kıkırdaklar: Larenks kıkırdaklarının epiglot dışında tamamı hyalin kıkırdaktan oluşmaktadır; sadece epiglot fibroelastik kıkırdaktan oluşmaktadır. Larenksin iskeletinde yer alan kıkırdaklar, üç tek ve üç çifttir (**Şekil 1**).

– **Tek Kıkırdaklar:**

- i. Tiroid kıkırdak
- ii. Epiglot kıkırdak
- iii. Krikoid kıkırdak

– **Çift Kıkırdaklar:**

- i. Aritenoid kıkırdaklar
- ii. Kornikulat kıkırdaklar
- iii. Küneiform kıkırdaklar



Şekil 1. Larenksin kıkırdak yapılarının görünümü.

2.2.2.Larenksin Ligaman ve Membranları: Larenksin yapısında ekstrasik ve intrinsik ligaman ve membranlar bulunmaktadır:

2.2.2.1.Ekstrasik Ligaman ve Membranlar:

- Tirohyoid membran
- Krikotiroid membran,
- Krikotrakeal ligaman
- Tiroepiglottik ligaman

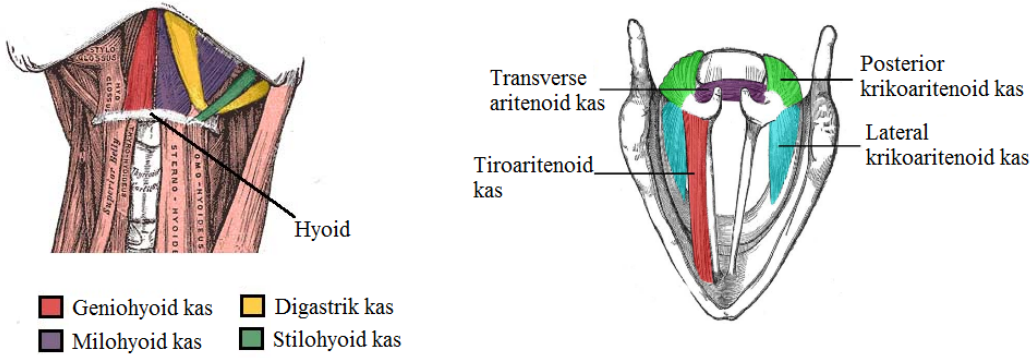
2.2.2.2.İntrinsik Ligaman ve Membranlar:

- Kuadrangular Membran
- Konus Elastikus

2.2.3.Larenksin Kasları: Larenksin kasları, üç ana grupta yer almaktadır (Şekil 2).

2.2.3.1.Ekstrasik Kaslar: Larenksin hareket ve fiksasyonundan sorumludur. Depresör ve elevatör olmak üzere iki grup bulunmaktadır:

- Depresör Kaslar: M. Sternohyoideus, M. Tirohyoideus, M. Omohyoideus
- Elevatör Kaslar: M. Geniohyoideus, M. Digastricus (anterior ve posterior karnı), M. Milohyoideus, M. Stilohyoideus



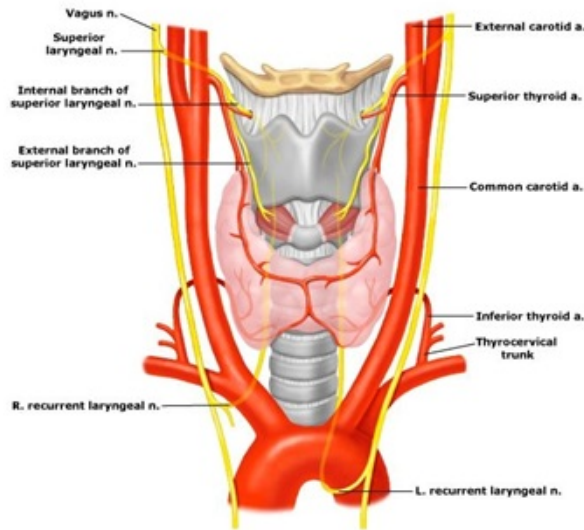
Şekil 2. Larenksin ekstrinsik ve intrinsik kaslarının görünümü.

2.2.3.2. İntrinsik Kaslar: Larenksin intrinsik kasları, rima glottisi kontrol eder ve gerçek vokal katlantıların uzunluk ve gerginliğini düzenler. Kaslar: M. Krikotiroideus, M. Tiroaritenoides, M. Krikoaritenoides posterior, M. Aritenoides (transverse ve oblik).

2.2.3.3. Aksesuar Kaslar: Farengeal konstrüktör kaslardır.

2.2.4.Larenks Mukozası: Larenkste gerçek vokal katlantılar ve vestibülün bir kısmı dışındaki alanlar siliyalı kolumnar epitel tarafından örtülüdür. Bu bölgelerde ise stratifiye skuamöz epitel yer alır. Larenkste ventrikül, sakkül, epiglotun posterior kısmı ve ariepiglottik katlantının bir kısmında mukozal bezler yer almaktadır.

2.2.5.Larenks Kanlanması: Larenksin üst yarısının kanlanmasını, A. Thyroidea superiorisin A. Larengealis superioris sağlarken alt yarısının kanlanmasında A. Thyroidea inferiorisin dalı olan A. Larengealis inferioris sağlamaktadır. Her iki bölgenin venöz drenajı da, V. Larengealis superioris ve inferioris tarafından gerçekleşir (Şekil 3).



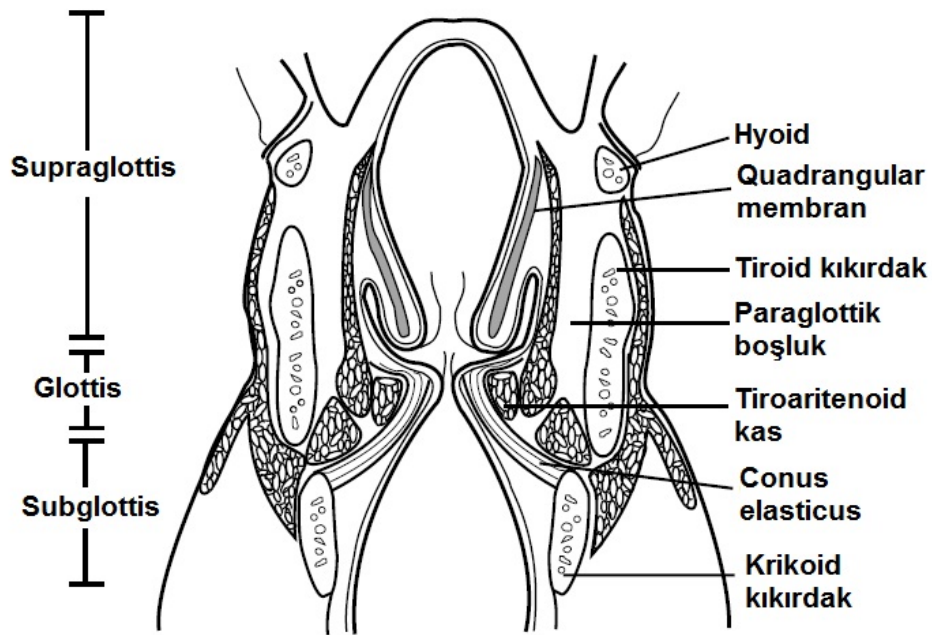
Şekil 3. Larenksin kanlanması ve innervasyonu.

2.2.6.Larenks İnnervasyonu: Larenksin duysal ve motor innervasyonu, N. Vagus'un (Kraniyal sinir X) iki dalından gerçekleşmektedir: N. Laringealis superioris ve N. Laringealis recurrence (Şekil 3).

2.3. Larenks Cerrahi Anatomi

Larenksin cerrahi anatomisinde, embriyolojik kökene de dayalı olarak üç temel bölge oluşturulmuştur (Şekil 4):

- **Supraglottis:** Süperiorda epiglotun serbest kenarından başlayarak inferiorda gerçek vokal katlantıların üzerinden geçen hatta kadar uzanır. Lenfatik akım açısından zengindir; ki bu bölgenin lenfatik akımı özellikle boyun II., III. ve IV. bölgelerine drene olur. Supraglottisin altyapıları: suprahoid epiglot, infrahyoid epiglot, yalancı vokal katlantılar, ventrikül, aritenoid kıkırdaklar ve ariepiglottik katlantılardır.
- **Glottis:** Süperiorda gerçek vokal katlantıların üzerinden geçen hattın başlar, anteriora 1 cm, posteriorda ise 5 mm inferioruna kadar uzanan sanal hatta kadar uzanır. Lenfatik akım açısından fakirdir. Glottisin altyapıları: gerçek vokal katlantılar, anterior ve posterior kommissürdür.
- **Subglottis:** süperiorda glottisin inferior sınırından başlayarak inferiorda krikoid kıkırdağın inferior sınırına kadar uzanır. Subglottisin altyapısı bulunmamaktadır.



Şekil 4. Larenksin cerrahi anatomisinin şematik görünümü.

2.4. Larenks Fizyolojisi

Larenks yerleşimi nedeniyle birçok önemli fonksiyonlarda rol oynamaktadır. Bunların başlıcaları:

- Alt Solunum Yollarının Korunması
- Solunum
- Fonasyon
- Yutmaya Yardımcı Rolü
- Öksürük ve Ekspektoratif
- Emosyonel Fonksiyon
- Larengeal Refleksler
- Dolaşıma Yardımcı Fonksiyonu
- Torasik Fiksasyon

2.5. Larenks Kanseri

2.5.1.İnsidans ve Epidemiyoloji: Dünya sağlık örgütü verilerine göre larenks kanserinin insidansı 1.1/100.000'dir (2). Larenks kanseri, kadınlara kıyasla erkeklerde sık rastlanan bir kanserdir (kadın: 0.3/100.000, erkek: 1.9/100.000). Türkiye'de ise larenks kanseri, 8.1/100.000'lik insidansla erkekler arasında en sık rastlanan on kanserden biridir; ki bu nedenle ülkemiz açısından önemli bir sağlık sorunudur (3). Bu çerçevede, baş boyun kanserleri arasında da ülkemiz özelinde en sık rastlanan kanser olarak yerini korumaktadır.

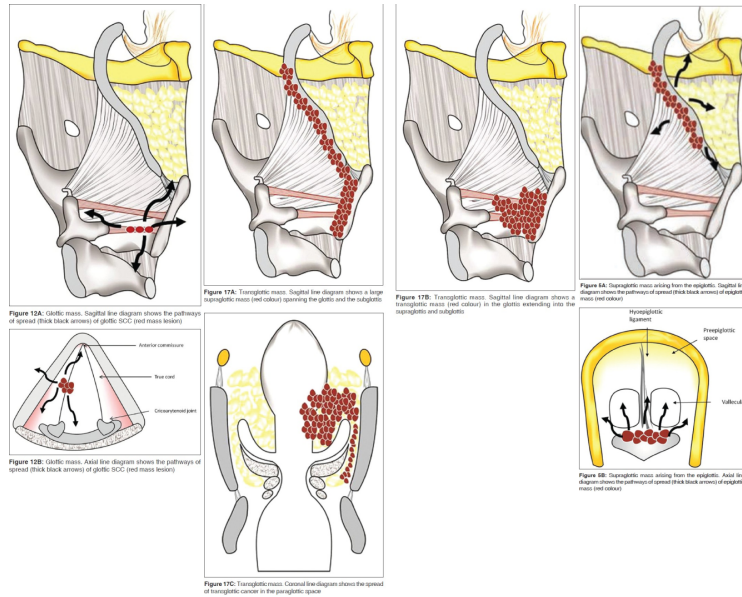
2.5.2.Etiyopatogenezi: Larenks kanserinin etiyopatogeneziinde çevresel ve genetik birçok faktör bulunmaktadır. Bunların başlıcaları:

- **Tütün ve Türevlerinin Tüketimi:** Larenks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörü tütün ve türevlerinin kullanımıdır. Tütün kullanım yoğunluğu ile larenks kanseri gelişimi arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir. Bu çerçevede, Talamini ve ark. yaptığı bir çalışmada, sigara içmeyenlere kıyasla sigara içenlerde larenks kanseri riskinin 19.8 kat yüksek olduğunu bildirmiştir (4). Ayrıca, günde 25 sigaradan fazla tüketen kişilerde bu risk yaklaşık 43 kat artmaktadır.
- **Alkol ve Türevlerinin Tüketimi:** Alkolik içeceklerin tüketimi, özellikle alkol buharı nedeniyle larenks kanseri gelişimini önemli ölçüde artırmaktadır. Ayrıca, tütün ve alkolün birlikte tüketimi de bu riski daha da yükseltmektedir. Talamini ve

ark., alkolün tek başına kullanımının larenks kanseri riskini 5.9 kat artırdığını ancak kombine tüketimin ise bu riski 177 kat artırdığını rapor etmiştir (4).

- **Mesleki Faktörler:** Özellikle mesleki nedenlerle polisiklik aromatik bileşiklere, çimento ve metal tozlarına, asbest ve verniğe maruz kalan kişilerde larenks ve solunum yolu kanserlerinin önemli ölçüde arttığı bilinmektedir (5).
- **Viral Faktörler:** Baş boyun kanserlerinin gelişiminde önemli rol oynayan insan papillom virüsünün larenks kanserinde de etkili olduğu düşünülmektedir. Manjarrez ve ark. yaptıkları bir polimeraz zincir çalışmasında, larenks kanseri olgularının %25'inde insan papillom virüs pozitifliği saptamıştır (6); ancak bu konuda ileri araştırmalara gereksinim vardır.
- **Genetik faktörler:** Baş boyun kanseri yassı hücreli karsinomlarında genetik yatkınlık olduğu bilinmektedir. Bu çerçevede, birinci derece yakınlarında multipl baş boyun yassı hücreli karsinom tanısı olan olgularda larenks kanseri riski 7.9 kat artmaktadır (7). Özellikle *GSTM1*, *CYP1A1*, *ADH1B* ve *ALDH2* gibi tütün karsinojen ve alkol tüketim genlerindeki polimorfizmler ile larenks kanseri arasında yakın ilişki olduğu da bildirilmiştir (7).

2.5.3.Yayılm Yolları: Larenks kanserleri, larenksteki konumlarına göre yayılım ve davranış açısından farklılıklar sergilemektedir (Şekil 5). Supraglottik larenks karsinomları, süperiorda dil kökü mukoza ve kaslarına, anteriorda preepiglottik bölgeye, lateralde sinüs piriformise,



Şekil 5. Larenks kanserinde yayılım yolları.

inferolateralde paraglottik boşluğa ve inferiorda glottik bölgeye yayılma eğilimindedir. Bu bölgenin lenfatik akımdan zengin olması nedeniyle tümör hacmi düşük olgular da dahi yüksek lenf nodu metastaz riski bulunmaktadır.

2.5.4.Histopatoloji: Larenks kanserinde histopatolojik tip ve varyant, prognoz ve tedavi seçenekleri için önemlidir. En sık rastlanan histopatolojik tip *yassı hücreli karsinom*dur (>%95). Bunun yanı sıra, verrüköz karsinom, bazaloid yassı hücreli karsinom ve spindle hücreli karsinom gibi varyantları da bulunmaktadır. Daha nadir olarak, nöroendokrin tümörler, tükürük bezi karsinomları (mukoepidermoid karsinom, adenoid kistik karsinom, vb.) ve mukozal melanom da saptanmaktadır.

2.5.5.Belirti ve Bulgular: Larenks kanserleri, aerodigestif (solunum ve sindirim) sistemdeki fonksiyon bozukluklarına yol açarak belirti ve bulgulara neden olurlar. Bunlar:

- Ses kısıklığı (Hoarseness)
- Solunum sıkıntısı (Dispne)
- Yutma güçlüğü (Disfaji)
- Ağrılı yutma (Odinofaji)
- Yansıyan ağrı
- Hemoptizi
- Boyunda şişlik (özellikle lenfadenopati ilişkili)

2.5.6.Tanı: Larenks kanserlerinin tanısında öykü ve fiziksel muayene çok önemlidir. Öyküde risk faktörleri olan ve uygun tedavi almasına rağmen 4 haftadan uzun süredir yakınmaları devam eden olguların titizlikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Olguların larenks bakılarında, mukozadan kabarık, ülser, vejetan kitle görülmesi larenks kanseri açısından önemli bulgulardır. Kesin tanı için histopatolojik inceleme gereklidir; bu nedenle biyopsi alınması gereklidir. Bunun yanı sıra, lokal, bölgesel ve uzak yayılımın tespit edilmesi için radyolojik değerlendirmelerden (bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografi, vb.) de yararlanılmaktadır.

2.5.7.Evleleme (*American Joint Committee on Cancer 7th Edition*) (Tablo 1):

Supraglottik Larenks Kanseri

Tümör (T) Evrelemesi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesiyle sınırlıdır, vokal kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin: dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazidir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin: trakea, dilin derin ekstresek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Glottik Larenks Kanseri

Tümör (T) Evrelemesi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

T1: Tümör vokal kordlarla sınırlıdır ve vokal kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu dahil).

T1a: Tümör tek bir vokal kordadır.

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

T2: Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya vokal kord hareketleri kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu vardır (iç perikondrium).

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin: trakea, dilin derin ekstresek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottik Larenks Kanseri

Tümör (T) Evrelemesi

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

T2: Tümör vokal kordlara uzanmakla birlikte vokal kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik bölge invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu vardır (iç perikondrium).

T4a: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin: trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiş veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral ve ya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm' den büyük metastaz vardır.

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 1. Larenks kanserlerinde TNM evreleme sistemi (7. AJCC sınıflamasına göre).

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVb	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.6. Larenks Kanserinde Tedavi Yöntemleri

2.6.1.Genel Prensipler: Günümüzde larenks kanserlerinin küratif tedavisinde, evreden bağımsız olarak iki temel tedavi yöntemi bulunmaktadır: cerrahi ve radyoterapi. Bunlarla birlikte, özellikle ileri evre larenks kanserlerinde radyoterapi ile birlikte kemoterapi de uygulanmaktadır. Olguya özel en uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde tümörün yayılımı, yeri, evresi, boyun ve uzak metastazların varlığı, olgunun komorbiditeleri ve tercihlerine göre en uygun tedavi şemasının belirlenmesi esastır. Son yıllarda, organ koruyucu tedavilerin (cerrahi ve cerrahi-dışı) gelişmesi ve yüz güldürücü sonuçların elde edilmesi ile uygun olgularda yaygın olarak uygulama alanı bulmuştur. Bu nedenle, tüm olguların multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bu açıdan, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji, Radyoloji ve Patoloji uzmanlarının ortak katılımıyla oluşturulan “Baş Boyun Kanseri Tedavi Konseyleri” giderek önem kazanmaktadır.

2.6.2.Cerrahi Tedavi Seçenekleri: Cerrahi tedavide temel hedef primer tümörün larenks cerrahisi ile rezeksiyonu ve servikal lenf nodu mikro- veya makrometastazlarının boyun diseksiyonu ile çıkarılmasıdır. Günümüzde larenksteki tümörün rezeksiyonu için konvansiyonel cerrahi yöntemlerinin (açık teknikler) yanı sıra farklı enstrümanlar kullanarak transoral cerrahiler de yaygın uygulama alanı bulmaktadır.

2.6.2.1.Larenjektomi: Klasik olarak, total ve parsiyel larenjektomiler şeklinde iki gruba ayrılmaktadır.

- **Total Larenjektomi:** Larenksin süperiorda hyoid kemik düzeyinden ve vallekula seviyesinden (dil kökü invazyonu olması durumunda dil kökünden de rezeksiyon yapılarak farengolarenjektomi şeklinde genişletilebilmektedir), inferiorda trakeal halkalar düzeyinden, anteriorda strap kasların dahil edildiği ve posteriorda ise hipofarenksin (özellikle piriform sinüs) kısmi rezeksiyonunun da yapıldığı bir cerrahi tekniktir. Cerrahi sonunda kalıcı trakeostomi oluşturulur ve neofarenks ile yutma fonksiyonları devam ettirilir. Larenks kanserlerinin tedavisinde yüksek başarı sağlamasına rağmen organ koruyucu bir tedavi olmadığı için günümüzde erken evre larenks kanserlerinde tercih edilmemektedir. Total larenjektomi sonrasında elektrolarenks, trakeoözefageal şant gibi yöntemler ile hastaların fonasyon restorasyonu yapılmaktadır.
- Total larenjektomi endikasyonları:
 - (i) Parsiyel larenjektomi yöntemleri ile tedavi edilemeyen larenks kanserleri
 - (ii) T4a larenks kanseri ve ekstralarengeal yayılım
 - (iii) Posterior komissür veya bilateral aritenoid tutulumu
 - (iv) Subglottik yayılım
 - (v) Parsiyel larenjektomi başarısızlığı
 - (vi) Radyoterapi başarısızlığı
 - (vii) Larenks kıkırdaklarında radyoterapiye bağlı gelişen nekroz (kondroradyonekroz)
 - (viii) Nonfonksiyonel larenks (özellikle şiddetli aspirasyon)
- **Parsiyel Larenjektomiler:** Konservatif ve nonkonservatif tedaviler olarak iki grupta ele alınabilir.

- **Konservatif Parsiyel Larenjektomiler:** Larenksin üç temel fonksiyonunun (fonasyon, solunum ve sfinkter) da önemli oranda korunduğu cerrahi tedavilerdir.
 - **Transoral (Endolarengeal) Larenjektomiler:** Eksternal bir kesi olmadan transoral yaklaşımla ve konvansiyonel (soğuk bıçak, koter, radyofrekans, vb.) veya gelişmiş aletler (CO₂ veya diyod lazer, robot, vb.) kullanarak yapılan cerrahileri tanımlamaktadır. Özellikle erken evre glottik ve supraglottik kanserlerde etkin tedavi yöntemleridir.
 - **Açık Teknik Larenjektomiler:** Temel olarak vertikal, horizontal veya her iki planda da uygulanabilen rezeksiyonları kapsamaktadır. Eksternal yaklaşımla boyuna bir insizyon yapılarak larenks iskeletinde yapılan cerrahilerdir. Bu çerçevede başlıca cerrahi yöntemleri:
 - ❖ laringofissür kordektomi,
 - ❖ vertikal hemilarenjektomi,
 - ❖ frontolateral larenjektomi,
 - ❖ frontoanterior hemilarenjektomi,
 - ❖ horizontal glottektomi,
 - ❖ supraglottik larenjektomi,
 - ❖ suprakrikoid larenjektomi
 - ❖ supratrakeal larenjektomi
- **Nonkonservatif Parsiyel Larenjektomi:** Larenksin fonasyon ve sfinkter fonksiyonlarının korunduğu ancak ağız solunumunun korunamaması nedeniyle kalıcı trakeostomi gerekliliği olan near total larenjektomi bu grupta yer almaktadır.

2.6.2.2. Boyun Disseksiyonları: Larenks kanserlerinde, klinik olarak makroskopik lenf nodu metastazı (N+) tespit edilen olgularda teröpatik, makroskopik lenf nodu metastazı tespit edilmeyen ancak yüksek mikrometastaz riski (>%20) olan olgularda profilaktik amaçlı olarak boyun disseksiyonları uygulanmaktadır. Erken evre glottik kanserler dışındaki evrelerde servikal lenf nodu mikrometastaz riskinin %20'nin üzerinde olması nedeniyle boyun disseksiyonu uygulanması önerilmektedir. Günümüzde, uygulama yöntemlerine göre boyun disseksiyonları dört gruba ayrılmaktadır. Bunlar:

- **Radikal Boyun Diseksiyonu:** Boyun I-V bölgelerdeki lenf nodları, M. Sternokleidomastoideus, V. Jugularis interna, N. Accesorius dahil edilir.
- **Genişletilmiş Radikal Boyun Diseksiyonu:** Radikal boyun diseksiyonunda çıkarılan yapılara ek olarak retrofarengeal, parafarengeal, mediastinal lenf nodları ve/veya başka yapılar (submandibular bez, vb), kranial sinirler, diğer kaslar, deri veya karotid arterin de rezeksiyona katıldığı genişletilmiş cerrahidir.
- **Modifiye Radikal Boyun Diseksiyonu:** Boyun I-V'teki tüm lenf nodlarının rezeksiyonunun yapıldığı ancak N. Accesorius, V. Jugularis interna, M. Sternokleidomastoideus'un bir veya birkaçının korunduğu tekniktir.
 - Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-I: N. Accesorius korunur.
 - Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-II: V. Jugularis interna ve N. Accesorius korunur.
 - Modifiye radikal boyun diseksiyonu tip-III: N. Accesorius, V. Jugularis interna, M. Sternokleidomastoideus korunur.
- **Selektif Boyun Diseksiyonları:** Boyunda belirli bölgelerdeki lenf nodlarının rezeksiyonunun dahil edildiği disseksiyonlardır; klasik olarak beş farklı formu bulunmaktadır.
 - Lateral boyun diseksiyonu: Bölge II-IV lenf nodları disseke edilir.
 - Supraomohyoid boyun disseksiyonu: Bölge I-III lenf nodları disseke edilir.
 - Anterolateral boyun diseksiyonu: Bölge I-IV lenf nodları disseke edilir.
 - Posterolateral boyun disseksiyonu: Bölge II-V lenf nodları disseke edilir.
 - Santral boyun diseksiyonu: Bölge VI ve VII lenf nodları disseke edilir.

2.6.3.Cerrahi Dışı Tedavi Yöntemleri: Günümüzde, özellikle erken evre glottik larenks kanserlerinde radyoterapi ile yüz güldürücü onkolojik sonuçlar elde edilmektedir (8,9). Bununla birlikte, son 25 yılda ileri evre larenks kanserlerinde cerrahi tedavilerin yanı sıra organ koruyucu radyokemoterapi protokollerinin uygulanması da popülerize olmuştur (10-12). Günümüzde bu protokoller arasında en yaygın uygulananlar: konkomitan radyoterapi ve indüksiyon kemoterapi ve radyokemoterapidir. Günümüzde, larenks kanserlerinde kemoterapinin tek başına küratif amaçlı kullanımı bulunmamaktadır; sadece uzak metastazlı (Evre IVc) olgularda palyatif amaçlı kullanılabilir. Bunun yanı sıra, indüksiyon kemoterapi için Taksan+Sisplatin+5-Fluorourasil (TPF) kombinasyonu ve radyoterapi etkisini potansiyelize etmek için sisplatin birlikte kullanılmaktadır.

2.7.Larenks Kanseri Tedavi Yöntemlerinin Karşılaştırılması

American Journal of Clinical Oncology, erken evre larenks kanserlerinde tek tedavi modalitesi ileri evre larenks kanserlerinde ise multimodalite tedavilerin uygulanmasını önermektedir (13). Bu çerçevede, *National Comprehensive Cancer Network* 2017 rehberine göre, erken evre larenks kanserinde radyoterapi veya cerrahi (konvansiyonel veya endolarengeal), ileri evre larenks kanserinde ise cerrahi (organ koruyucu veya total larenjektomi) ve adjuvant radyo+kemoterapi, konkomitan radyokemoterapi veya indüksiyon kemoterapi ve radyo+kemoterapi uygulanabilmektedir (14).

Erken evre larenks kanserlerinde sağkalım oranlarının görece yüksek olması ve hastaların hayat kalitesinin artırılması amacıyla organ koruyucu tedavi modalitelerinin tercih edilmesi prensiptir. Organ koruyucu tedavi, hastada kalıcı bir trakeostomi veya gastrostomi oluşturmada, larenksin temel fonksiyonlarının (yutma, ses/konuşma ve sfinkter) optimum olarak korunduğu tedavi yöntemlerini tanımlamaktadır. Bu çerçevede, tümörün tedavisi ile birlikte larenksin krikoaritenoid ünitenin (krikoid, aritenoid kıkırdak, bu yapıyla ilgili eklem ve kaslar, N. Larengealis superioris ve recurrence) korunması hedeflenmektedir. Birçok meta-analiz ve sistematik derlemede, erken evre glottik larenks kanserinin tedavisinde radyoterapi ve cerrahi tedavilerinin karşılaştırılabilir ve yüksek sağkalım ve ses kalitesi sağladığı rapor edilmiştir (15-22). Halihazırda kanıt düzeyi yüksek karşılaştırmalı bir bilimsel çalışma olmadığı için tedavi üstünlüğü konusunda kesin bir yorum yapılamamaktadır. Bu nedenle, özellikle radyoterapi başarısızlığı açısından yüksek riskli olan olguların başlangıç tedavisi olarak cerrahi tedavi seçeneği uygulanması uygun gözükmemektedir (23). Benzer olarak, erken evre supraglottik larenks kanseri için de tedavi yöntemleri olarak radyoterapi ve cerrahi önerilmektedir. Ancak, Arshad ve ark. yaptıkları *Surveillance, Epidemiology, and End Results* analizinde, erken evre supraglottik larenks kanseri tedavisi alan olgular arasında cerrahi (tümör rezeksiyonu+boyun disseksiyonu) uygulanan olguların onkolojik sonuçlarının çok daha iyi olduğu saptanmıştır (24).

İleri evre larenks kanserlerinin ideal tedavisi halen tartışmalıdır. Her ne kadar, organ koruyucu cerrahi-dışı tedavilerle başarılı sonuçlar elde edilse de, cerrahi ile karşılaştırmalı sonuçlar olmadığı için hangi tedavi yönteminin üstün olduğu yönünde kesin bir kanıt bulunmamaktadır. Megwalu ve Sikora yaptıkları bir *Surveillance, Epidemiology, and End Results* çalışmasında, ileri evre larenks kanserlerinde cerrahi tedavilerin daha yüksek sağkalım sonuçları sağladığını bildirmişlerdir (25). Bununla birlikte, ileri evre larenks kanserinde organ

koruyucu cerrahi dışı tedavilerin değerlendirildiği güncel bir derlemede, T4a larenks kanseri olguları için hedeflenen sağkalım başarısının elde edilemediği ama T3 larenks kanseri olgularında başarılı sonuçların sağlandığı belirtilmiştir (26). Ancak, Riga ve ark. yaptıkları sistematik derleme de vurguladıkları üzere, T3 larenks kanserlerinde cerrahi ve cerrahi-dışı tedavilerin yüksek kanıt düzeyi olan bilimsel çalışmalarla karşılaştırmalı değerlendirilmesinin yapılmamış olması nedeniyle hangi tedavi seçeneğinin daha başarılı olduğu üzerine net bir yorum yapılamamaktadır (27).

2.8. Tümör Mikroçevresinde Hipoksi

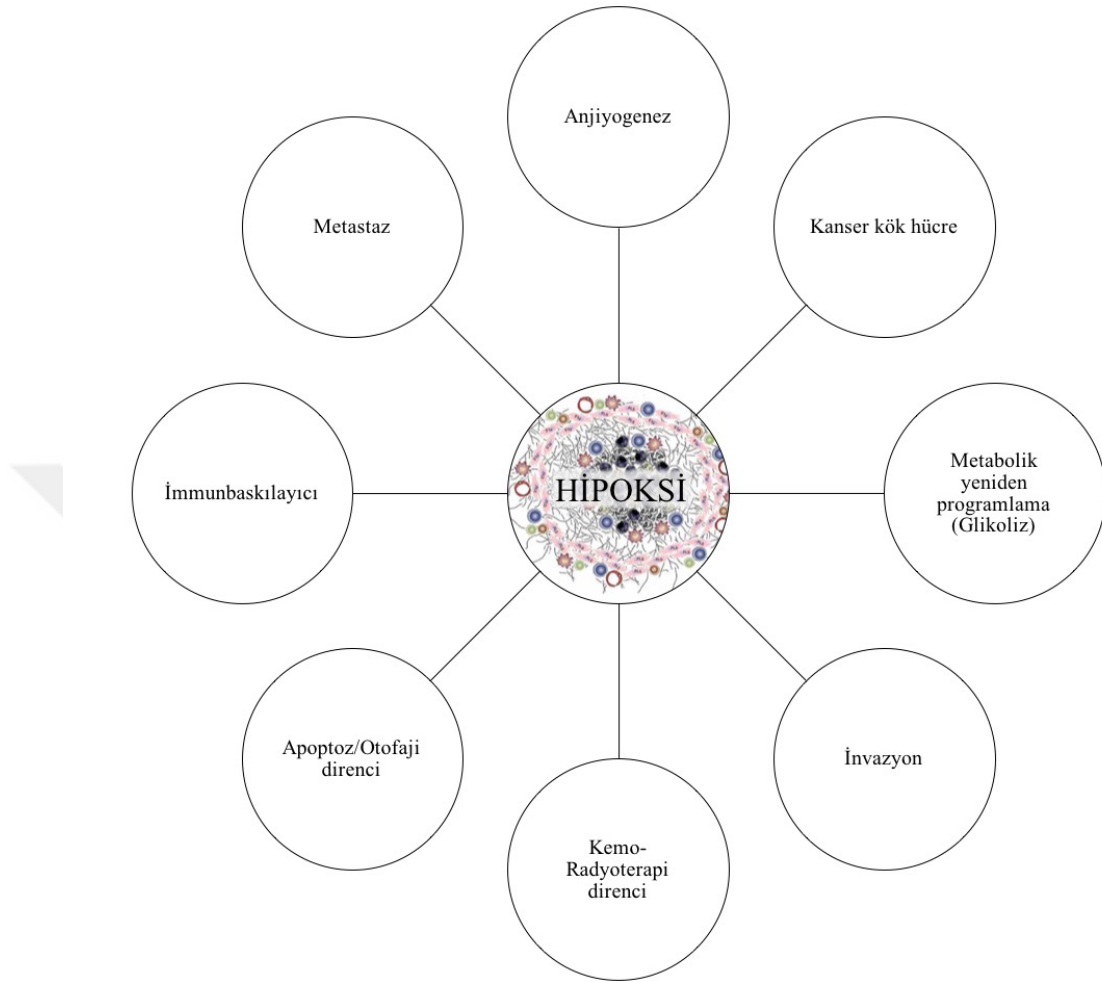
2.8.1.Genel prensipler: Tümör mikroçevresi parenkimindeki kanser hücreleri ile stromal hücreler arasında birçok metabolik etkileşim olmaktadır; ki bunlar arasında en önemlisi hipoksidir. Hipoksi, dokuların ihtiyacı olan ve bu dokuya sağlanabilen oksijen düzeyleri arasındaki dengesizliği ifade etmektedir. Bu noktada belirtmek gerekir ki; normoksiya oksijen düzeyinin atmosferik düzeyde [(%20-21) ve (160 mmHg)] olmasını tanımlamaktadır. Ancak, normal sağlıklı dokulardaki oksijen düzeyi bu seviyenin çok daha altındadır ve dokular arası değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, dokuların oksijen düzeyinin “fizoksi” olarak tanımlanması daha doğru kabul edilmektedir (28). Her dokunun normoksi (fizoksi) ve bu dokuda gelişen kanserlerdeki hipoksi düzeyleri farklılıklar göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Farklı dokular ve kanserlerdeki fizoksi ve hipoksi düzeyleri (31).

<i>Doku/Organ</i>	Fizoksi (%0 ₂ ortancası)	<i>Kanser</i>	Hipoksi (%0 ₂ ortancası)
<i>Beyin</i>	4.6	<i>Beyin tümörü</i>	1.7
<i>Meme</i>	8.5	<i>Meme kanseri</i>	1.5
<i>Serviks</i>	5.5	<i>Serviks kanseri</i>	1.2
<i>Böbrek (korteks)</i>	9.5	<i>Böbrek kanseri</i>	1.3
<i>Karaciğer</i>	4.0-7.3	<i>Karaciğer kanseri</i>	0.8
<i>Akciğer</i>	5.6	<i>Akciğer kanseri</i> (küçük hücreli dışı)	2.2
<i>Pankreas</i>	7.5	<i>Pankreas tümörü</i>	0.3
<i>Rektal mukoza</i>	3.9	<i>Rektal karsinom</i>	1.8

Günümüzde birçok farklı bölgedeki solid tümörlerin (baş boyun, serviks, beyin, meme ve kolorektal kanserleri) özellikle lokal ileri evredeki tümör mikroçevrelerinde heterojenik

dağılım halinde olan hipoksi alanları olduğu bilinmektedir (29,30). Tümör mikroçevresinde hipoksinin yol açtığı mekanizmalar **Şekil 6**'da sunulmuştur.



Şekil 6. Tümör mikroçevresinde ortaya çıkan hipoksinin yol açtığı başlıca mekanizmalar.

Hipoksi gelişiminde rol oynayan üç temel mekanizma bulunmaktadır (32):

- Tümör mikroçevresindeki hücrelerinin arter/arteriyollara uzaklığına ($>70 \mu\text{m}$) bağlı gelişen “*sınırlı difüzyon-hipoksi*”.
- Tümör mikroçevresindeki amorf ve kaotik damarlanma sisteminin yarattığı fonksiyonel ve yapısal bozukluklara bağlı gelişen “*perfüzyon sınırlı-hipoksi*”.
- Kanser hastalarının alışkanlıkları, komorbiditeleri, kaşeksi ve tedaviye bağlı oluşan anemiye bağlı gelişen “*doku oksijenizasyon azalmalı-hipoksi*”.

2.8.2. Hipoksidede Etkili Biyomoleküller:

Tümör mikroçevresinde hipoksi gelişiminin birçok sinyal yolağı ile ilişki halinde olduğu bilinmektedir; ki bunlar arasında başlıcaları: hipoksi indusibl faktörler (HIF), osteopontin

(OPN), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9)'dur.

2.8.2.1. Hipoksi indusibl faktörler: Hipoksi indusibl faktörler, “*hipoksi sensör*” leri olarakta adlandırılmaktadırlar. Bu proteinler, HIF- α ve - β olmak üzere iki heterodimerden oluşan transkripsiyonel komplekslerdir (33,34). Halihazırda, tanımlanmış olan üç farklı HIF izoformu bulunmaktadır: HIF-1, -2 ve -3.

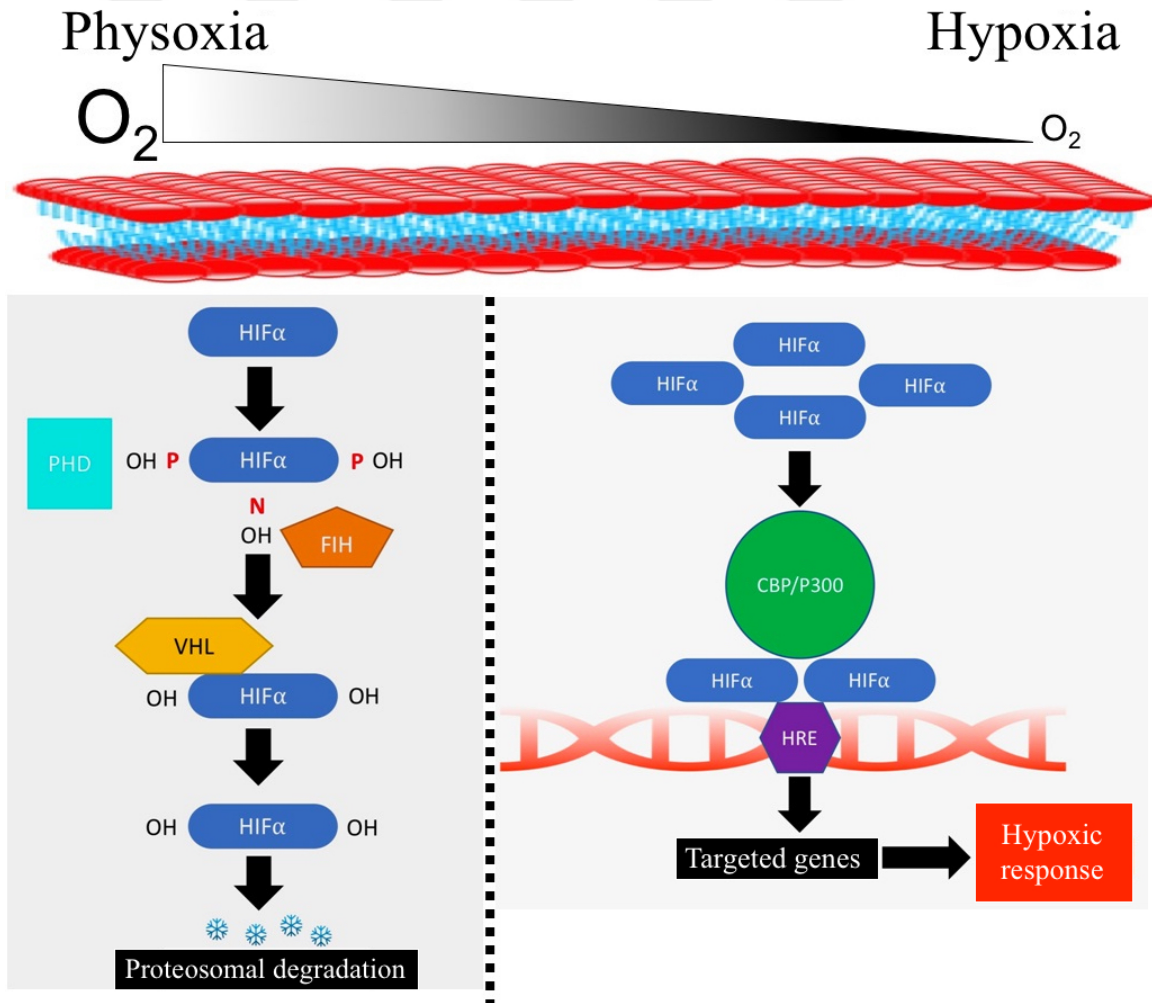
Normal düzeyde oksijen bulunan mikroçevrelerde hücreler sürekli olarak HIF-1 α sentezlemektedirler; ancak bu proteinler spesifik hidroksilaz enzimler yardımıyla oksijene bağlı bir reaksiyon sonucunda hızla hidroksile olmaktadır. Hidroksile HIF-1 α proteini, von Hippel-Lindau proteininin substratı olduğu için ubiquitinasyon işlemi ile yıkılır (Şekil 7). Bunun aksine, mikroçevredeki oksijen düzeyinin azalması halinde HIF-1 α 'nın hidroksilasyonu gerçekleşemez ve buna bağlı olarak konsantrasyonunda artış olur. Özellikle tümör mikroçevresindeki HIF düzey artışlarına bağlı olarak düzenlenen gen fonksiyonlarındaki değişim ile kanser hücrelerinin apoptoz, epitelyal-mezenkimal geçiş, invazyon yeteneği, anjiyojenik sinyalleme, enerji metabolizmasının düzenlenmesi birçok mekanizma etkilenir (33-35).

2.8.2.2. Osteopontin: Osteopontin, multifonksiyonel, negatif-şarjlı asidik bir proteindir. Bu protein, adını da almış olduğu kemik dokusunda yüksek eksprese ediliyor olsa da, makrofajlar, endotel hücreleri, düz kas ve epitel hücreleri tarafından da sentezlendiği bilinmektedir (36). Osteopontin, HIF'in yıkımında önemli rol oynayan von Hippel-Lindau proteininin ekspresyonu ile ters ilişkilidir.

2.8.2.3. Vasküler endotelial büyüme faktörü: Vasküler endotelial büyüme faktörü, özellikle anjiyogeneze bağlı yeni damar oluşumu uyarılmasında etkili olan bir proteindir. Bu faktör, özellikle dokuların oksijenizasyonundaki azalma olması ile hızla uyarılmaktadır. Bilindiği üzere, solid tümörler yeterli oksijenizasyon ve besleyiciler olmaması durumunda 5 mm³ ten daha fazla genişleyemezler (37). Bu nedenle, solid tümörlerin hacimsellik kazanması için yeni vaskülarizasyona (anjiyogeneze) gereksinim duyarlar; ki birlikte tümör mikroçevresinde oluşan hipoksinin indüklemesiyle ortaya çıkan anjiyogeneze en aktif rol, VEBF tarafından oynanmaktadır ve tümör progresyonuna önemli katkı sağlar.

2.8.2.4. Matriks Metalloproteinaz-9: Matriks metalloproteinazlar (MMP), çinko bağımlı bir endopeptidaz ailesidir. Bu enzimler, organogenez, enflamasyon, doku yeniden modellenmesi ve kanser gibi birçok farklı fizyolojik ve patolojik süreçte aktif rol oynamaktadır. Günümüzde,

yapısal ve biyokimyasal özelliklerine göre insanlarda 23 farklı MMP tanımlanmıştır. Temel olarak, üç ortak alanda oluşmaktadırlar; bunlar: pro-peptid, katalitik alan ve katalitik bağlı hemopeksin benzeri C-terminal alanıdır. Doku ve kanser mikroçevresindeki MMP etkinliği bu bölgedeki inhibitörleri ile aralarındaki dengeye göre değişkenlik göstermektedir. Özellikle solid tümör mikroçevresinde MMP ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir ve bu artışta kanser hücrelerinin yanısıra tümörü infiltre eden stromal hücrelerin rolü önemli yer tutmaktadır (38). Matriks metalloproteinaz ilişkili ekstrasellüler matriks degradasyonuna bağlı oluşan kanser hücre invazyonu ve metastazı ilk kez Liotta ver ark. tarafından ortaya konmuştur (39). Günümüzde, kanser gelişiminde birçok MMP'nin rolü olduğu bilinse de, MMP-9'un kanser hücre sağkalımı ve büyümesi, enflamasyon, anjiyogenez ve metastatik süreçte etkili olduğu açıkça ortaya konmuştur (40). Bunun yanısıra, özellikle hipoksi ilişkili MMP aktivasyonunun da özellikle MMP-9 üzerinden yürütüldüğü yönünde önemli veriler bulunmaktadır.



Şekil 7. Hipoksi indusibl faktörlerin fizoksik ve hipoksik ortamdaki inaktivasyon ve aktivasyon mekanizmaları.

2.9. Baş Boyun Kanserlerinde Hipoksinin Klinik Rolü

Baş boyun kanserlerinde hipoksinin klinik etkilerinin incelendiği ilk çalışmalar 1996 yılında Nordmark ve ark. tarafından ileri evre baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanacak olan olgularda gerçekleştirilmiştir (41). Bu çalışmaya dahil edilen 34 olgunun tedavi öncesi lenf nodlarına Eppendorf elektrodları ile yapılan ölçümler ile oksijenizasyon düzeyleri belirlenmiştir. Bu çalışmada, hipoksi sınır düzeyi olarak $pO_2=2.5$ mmHg belirlenmiş ve çalışma grubu bu düzeyin altında ve üstünde olanlar olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışma sonucunda, oksijen düzeyi düşük ($pO_2<2.5$ mmHg) olan grupta yüksek ($pO_2>2.5$ mmHg) olan gruba kıyasla lokorejyonel rekürrens oldukça yüksektir (%22 vs %6). Bu çalışmayı takip eden Brizel ve ark. radyoterapi planlanan 63 baş boyun kanseri olgusunun primer tümör alanı ve lenf nodlarından polarografik ölçümler yapmışlar ve bu çalışmada hipoksi sınır düzeyini $pO_2=10$ mmHg olarak belirlemişlerdir (42). Bu çalışma sonucunda da, hipoksik ($pO_2<10$ mmHg) grupta diğer ($pO_2>10$ mmHg) gruba kıyasla lokorejyonel kontrolün, hastalıksız ve genel sağkalımın çok daha düşük olduğu ortaya konmuştur.

Literatürde birçok farklı klinik çalışmada, baş boyun kanserli olgulardaki hipoksi biyobelirteç ekspresyonunun prediktif ve prognostik rolü incelenmiştir. Bu çerçevede, Swartz ve ark. yaptıkları bir sistematik derlemede, bu biyobelirteçlerin baş boyun kanserli olgularda sıklıkla saptandığı ve olumsuz prognostik faktör olarak rol oynadıklarını bildirmişlerdir (43). Özellikle HIF ekspresyonu ile ilgili olarak Zhou ve ark. tarafından yapılan güncel bir meta-analizin sonucunda ise oral kavite kanserli olgularda HIF-1 α ekspresyonundaki artışın tümör boyutu, evre, lenf nodu metastazı ile prediktif ve genel sağkalım ile prognostik ilişkisi olduğunu ortaya koymuşlardır (44). Benzer bir şekilde, Kyzas ve ark. yaptıkları bir meta-analizde, baş boyun kanserlerinde VEBF ekspresyonunun olumsuz prognostik faktör olduğu ve 2 yıllık genel sağkalım üzerinde ölüm riskini yaklaşık 2 kat arttırdığını vurgulamışlardır (45). Bunlarla birlikte, Le ve ark. baş boyun kanserli olguların plazma OPN düzeyi ile tümör hipoksisi arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (46). Bununla birlikte, Danimarka Baş Boyun Çalışma Grubu'nun yaptığı yüksek kanıt düzeyli bir çalışmada (randomize, çift kör, placebo kontrollü), baş boyun kanseri olguları plazma OPN düzeylerine göre üç ayrı gruba ayrılmıştır (47). Bu çalışma ile plazma OPN düzeyi yüksekliği ile radyoterapi başarısızlığı arasında yakın ilişki olduğu anlaşılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Araştırmanın Tipi:

Prospektif, klinik araştırma.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı:

Bu araştırma Mayıs 2013'te literatür taraması ile başlamış; Haziran 2018'de Tez savunmasıyla sonlanmış. Araştırma, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı ve Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsünde yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi/Çalışma Grupları:

Bu çalışmaya 64 larenks benign, premalign ve malign neoplazmı olan olgu dahil edildi. Araştırmanın evrenini oluşturan gruplar aşağıda sunulmuştur:

- (i) Grup A (12 olgu): Larenksin benign (vokal kord polip, nodül veya Reinke ödemi) neoplazmı,
- (ii) Grup B (8 olgu): Larenksin premalign (hafif veya orta displazi) neoplazmı
- (iii) Grup C (44 olgu): Larenksin malign (karsinoma in situ ve invaziv karsinom) neoplazmı tanısı alan olgulardan oluştu.

Bu çalışma kapsamında kullanılan dışlama kriterleri aşağıda sunulmuştur:

- (i) Larenks dışı ikinci primer kanser varlığı (6 olgu)
- (ii) Larenksin yassı hücreli karsinom dışı maligniteleri (1 olgu)
- (iii) Tanı öncesinde herhangi bir kanser tanısı olması ve/veya tedavi almış olması (7 olgu)
- (iv) Larenks kanserine yönelik tedavi almama/tedaviyi reddetme (3 olgu)
- (v) Olgunun başka bir merkezde tedavi alması (5 olgu)
- (vi) Tedavi sonrası izleminden çıkmak (7 olgu)
- (vii) Örneklerin (serum) analiz için uygun kalitede olmaması (22 olgu)

3.4. Çalışma materyali:

Larenks benign, premalign ve malign neoplazm tanısı alan hastalardan tedavi öncesinde rutin biyokimya tüpüne örnek kan alındı. Kan, 5 dakika 3000 devirde santrifüje edildi ve ayrımlanan serumlar -80°C derin dondurucuda saklandı. Çalışma için yeterli örnek sayısına ulaşıldığında ticari olarak satın alınan ELISA kitleriyle hedeflenen biyobelirteçlere özgü ölçümler yapıldı.

Tüm olguların sosyodemografik bilgileri (yaş, cinsiyet), hemogloblin (Hb) ve hematokrit (Hct) düzeyleri, tümör karakteristik ve evrelemesi (TNM, lenf nodu sayısı, perinodal tutulum,

tümör boyutu vb.), tedavi sonrası izlemlerinde lokorejyonel rekürrens, uzak metastaz gelişimi ve sağkalım durumları hastanenin patoloji ve hasta kayıt programlarından (PROBEL) araştırılarak kaydedildi. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterlerine göre erkeklerde $Hb \leq 13.0$ gr/dl ve kadınlarda $Hb \leq 12.0$ gr/dl anemi olarak kabul edildi. Bunun yanısıra, DSÖ'nün "*sigara kullanımına göre ayarlanmış anemi*" kriterleri de değerlendirmeye alındı. Buna göre, hemoglobin düzeyinde sigara içmeyenlerden 0 gr/dl, ½ -1 paket/gün içenlerden -0.3 gr/dl, 1-2 paket/gün içenlerden -0.5 gr/dl ve ≥ 2 paket/gün içenlerden -0.7 gr/dl düşürüldü (48).

3.5. Araştırmanın Değişkenleri:

Araştırmanın sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjiyogenetik değişkenleri aşağıda sunulmuştur.

- Sosyodemografik değişkenler:
 - Cinsiyet
 - Yaş
 - Sigara kullanımı
 - Anemi
 - Sigaraya göre ayarlanmış anemi
- Klinikopatolojik değişkenler:
 - Neoplazm tipi (benign, premalign ve malign)
 - Tümör konum
 - Tümör differansiyasyonu
 - Tiroid kıkırdak tutulumu
 - T-Evre
 - Lenf nodu tutulumu
 - N-Evre
 - Evre
 - Tedavi yöntemi
- Hipoksik/anjiyogenetik değişkenler:
 - Serum HIF-1
 - Serum HIF-2
 - Serum HIF-3
 - Serum VEBF
 - Serum OPN

- Serum MMP-9

3.6. Veri toplama araçları:

Örnekler, Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü laboratuvarında, Human HIF-1A ELISA Kit (*FineTest, Wuhan, China*), Human EPAS1 (HIF-2A) (Endothelial PAS domain-containing protein 1) ELISA Kit (*FineTest, Wuhan, China*), Human HIF-3A (*FineTest, Wuhan, China*), Human VEBF ELISA Kit (*FineTest, Wuhan, China*), Human OPN ELISA Kit (*FineTest, Wuhan, China*) ve Human MMP-9 ELISA kit (*FineTest, Wuhan, China*) ve kullanılarak, üretici firmanın protokolü doğrultusunda gerçekleştirildi (**Ek-1**). Bu çalışma kapsamında kullanılan ELISA kit protokolü aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

- Standart, test örneği ve kontrol kuyucuklarında 96-plate üzerindeki yerlerine yerleştirildi ve pozisyonları kaydedildi. Standart, örnek ve kontrol kuyucuklarının eklenmesinden önce plate 2 kez yıkandı.
- Standart kuyucuklarına 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5ng/ml, 2.5 ng/ml, 1.25 ng/ml, 0.625 ng/ml konsantrasyonlarındaki standart solüsyonlardan 0.1 ml eklendi.
- Kontrol kuyucuklarına 0.1 ml standart seyreltme tamponu ilave edildi.
- Örnek kuyucuklarına 0.1 ml dilüe edilmiş hasta serumlarından eklendi.
- Plate, kitin içinden çıkan jelatin ile düzgünce kaplandı ve örnekler 90 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi.
- Jelatin düzgünce çıkartıldı ve plate içeriği atıldı. Plate kenarlarındaki solüsyonların fazlalığı emici filtre kâğıtları veya diğer emici malzeme ile temizlendi.
- Kuyucuklara (standart, örnek ve kontrol) 0.1 ml Biotin tespit antikoru çalışma solüsyonu ilave edildi. Kuyucukların yan çeperine dokunmadan her bir kuyunun tabanına çözelti eklendi.
- Plaka kapak ile kapatıldı ve 60 dakika boyunca 37°C'de inkübe edildi.
- Plaka kapağı çıkarıldı ve plaka, yıkama tamponuyla 3 kez yıkandı.
- Her kuyucuğa 0,1 ml SABC çalışma solüsyonu ilave edildi, plaka kapatıldı ve 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- Kapak çıkartıldı ve plaka yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı ve her seferinde yıkama tamponunun 1-2 dakika kuyucuklarda kalmasına izin verildi.
- Her kuyucuğa 90 µl TMB substratı eklendi, plaka kapatıldı ve 15-30 dakika içinde karanlıkta 37°C'de inkübe edildi.

- Her kuyucuğa 50 µl Stop çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı. Rengin sarıya dönüşünü takiben durdurma solüsyonu ilave edildikten hemen sonra bir mikropilaka okuyucuda 450 nm'de O.D. absorbans değerleri okundu.

Hesaplama için; (Rölatif O.D.450) = (Örnek O.D.450 değeri) - (Kontrol O.D.450 değeri). Standart eğri, standart çözeltinin (X) ilgili konsantrasyonuna karşı her bir standart çözeltinin (Y) göreceli O.D.450 değeri olarak çizilebilir. Numunelerin HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9 konsantrasyonu standart eğriden hesaplanır.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi:



3.8. Verilerin değerlendirilmesi:

Çalışmayla ilgili tüm veriler SPSS for Mac programına kaydedildi. Olguların sosyodemografik ve tanımlayıcı verileri incelendi. Çalışma evreninin değişkenlere (HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9) göre çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri +1.5 ile -1.5 arasında olacak şekilde normal dağılım durumu değerlendirildi. Buna göre; çalışma grubunun HİF-2 ve OPN açısından normal dağılım sergilerken HİF-1, -3, VEBF ve MMP-9 açısından normal dağılım sergilemediği saptandı (49) (Şekil 8). Bu nedenle, HİF-2 ve OPN ile ilgili analizlerde

parametrik testler (ikili karşılaştırmalar için student t testi, ikiden fazla olan karşılaştırmalar için ANOVA testi ve korelasyon için Pearson korelasyon testi) kullanılırken, diğerleri için parametrik olmayan testler (ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi, ikiden fazla olan karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi ve korelasyon için Spearman korelasyon testi) kullanılmıştır.

Çalışmada, Grup C'deki olguların 2 yıllık genel-, hastalıksız- ve uzak metastazsız sağkalım ve lokorejyonel kontrolleri Kaplan-Meier testi ile ortaya kondu. Sigara paket/yıl, serum HIF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9 düzeyleri üzerinden “*sınır değer*” (cut-off value) belirlenmesi için *Receiver operating characteristic* (ROC) analizi uygulandı. ROC analizinde yüksek hassasiyet ve özgüllük olmaması durumunda ortanca değerler belirlenerek o değişken için sınır değer olarak kabul edildi. Sağkalım analizleri için her iki grubun prognoz karşılaştırmaları ise log rank testi kullanılarak yapıldı. Sağkalım analizleri sonucunda genel-, hastalıksız- ve uzak metastazsız sağkalım ve lokorejyonel kontroller üzerine etkili olduğu saptanan değişkenlere multivariye analiz (Cox regresyon test) olarak bağımsız değişkenler saptandı. Tüm analizlerde *p* değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Descriptives				Statistic	Std. Error
HIF1new	Mean			3671,4656	110,01084
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		3451,6265	
		Upper Bound		3891,3047	
	5% Trimmed Mean			3668,6424	
	Median			3654,4000	
	Variance			774552,580	
	Std. Deviation			880,08669	
	Minimum			1377,60	
	Maximum			6853,80	
	Range			5476,20	
	Interquartile Range			599,35	
	Skewness			,254	,299
	Kurtosis			3,520	,590
HIF2new	Mean			2672,3495	283,87923
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		2105,0622	
		Upper Bound		3239,6369	
	5% Trimmed Mean			2501,5474	
	Median			1931,2000	
	Variance			5157594,76	
	Std. Deviation			2271,03385	
	Minimum			228,60	
	Maximum			8870,60	
	Range			8642,00	
	Interquartile Range			3235,50	
	Skewness			,991	,299
	Kurtosis			,080	,590
HIF3new	Mean			1327,0323	235,68253
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		856,0584	
		Upper Bound		1798,0063	
	5% Trimmed Mean			1088,2116	
	Median			405,5000	
	Variance			3554960,39	
	Std. Deviation			1885,46026	
	Minimum			55,20	
	Maximum			11909,00	
	Range			11853,80	
	Interquartile Range			1897,60	
	Skewness			3,164	,299
	Kurtosis			14,874	,590
VEBFnew	Mean			451,6789	45,84222
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		360,0705	
		Upper Bound		543,2873	
	5% Trimmed Mean			397,7660	
	Median			368,5000	
	Variance			134496,571	
	Std. Deviation			366,73774	
	Minimum			90,00	
	Maximum			2010,40	
	Range			1920,40	
	Interquartile Range			228,60	
	Skewness			2,672	,299
	Kurtosis			8,088	,590
OPNnew	Mean			11,73887	,465299
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		10,80905	
		Upper Bound		12,66870	
	5% Trimmed Mean			11,81456	
	Median			11,89450	
	Variance			13,856	
	Std. Deviation			3,722393	
	Minimum			1,687	
	Maximum			20,710	
	Range			19,023	
	Interquartile Range			4,670	
	Skewness			-,266	,299
	Kurtosis			,812	,590
MMP9new	Mean			2985,7313	200,31643
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound		2585,4308	
		Upper Bound		3386,0317	
	5% Trimmed Mean			2799,0868	
	Median			2790,8000	
	Variance			2568107,04	
	Std. Deviation			1602,53145	
	Minimum			830,80	
	Maximum			9648,20	
	Range			8817,40	
	Interquartile Range			1362,35	
	Skewness			2,261	,299
	Kurtosis			7,188	,590

Şekil 8. Çalışma grubunda serum HIF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9 düzeylerine göre dağılımının analizi.

3.9. Araştırmanın sınırlılıkları:

Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı, günümüzde hipoksi ilişkili birçok biyomolekölün aktive olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, en önemli rol oynayan faktörler ele alınmış olsa da, diğer faktörlerin de tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç olarak rollerinin aydınlatılması açısından başka çalışmalara gereksinim vardır. Bunun yanısıra, olgu sayısı olarak bir önçalışma olarak dizayn edilmiş olan bu çalışmada elde edilen verilerin geniş olgu sayıları ile değerlendirilmesi gereklidir.

3.10. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmanın yürütülmesi için Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (20.06.2013 tarih ve 1049-GOA protokol numaralı 2013/23-11 karar numarası) (**Ek-2**).



4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Tanımlayıcı Verileri

Çalışmaya 115 olgu ile başlanmış olsa da, “materyal ve metod” bölümünde belirtilen dışlama kriterleri nedeniyle çalışma evrenini 64 olgu oluşturmuştur. Bu olguların gruplara göre dağılımı, Grup A (larenksin benign neoplazm): 12 olgu [10 (%83.3) erkek, 2 (%16.7) kadın], Grup B (larenksin premalign neoplazm): 8 olgu [7 (%87.5) erkek, 1 (%12.5) kadın], Grup C (larenksin malign neoplazm): 44 olgudur [41 (%93.2) erkek, 3 (%6.8) kadın]. Tüm çalışma grubunun yaş ortalaması 59.5 (36.0-86.0) yaşı.

Bu çalışma kapsamında Grup C’ ye dahil edilen olguların ortalama sigara kullanım yoğunluğu 56.2 (1-134) paket/yıl olarak belirlendi. Bu olguların 13’ünde anemi ve 16’sında sigaraya göre ayarlanmış anemi saptandı. Olguların 13’ü erken evre, 31’i ise ileri evre larenks kanseri tanısı aldı. Bu gruptaki olguların evreleme ve tümör karakteristiği ile ilgili dağılımları **Tablo 3**’de ayrıntılı olarak sunulmuştur. Bununla birlikte, cerrahi uygulanan olgular arasında lenf nodu pozitifliği olan 16 olgunun 7’sinde ekstrakapsüler yayılım, 2 olguda lenfovasküler tutulum, 2 olguda da perinöral tutulum saptandı.

Tablo 3. Grup C’deki olguların tümör evrelemesi ve karakteristiği.

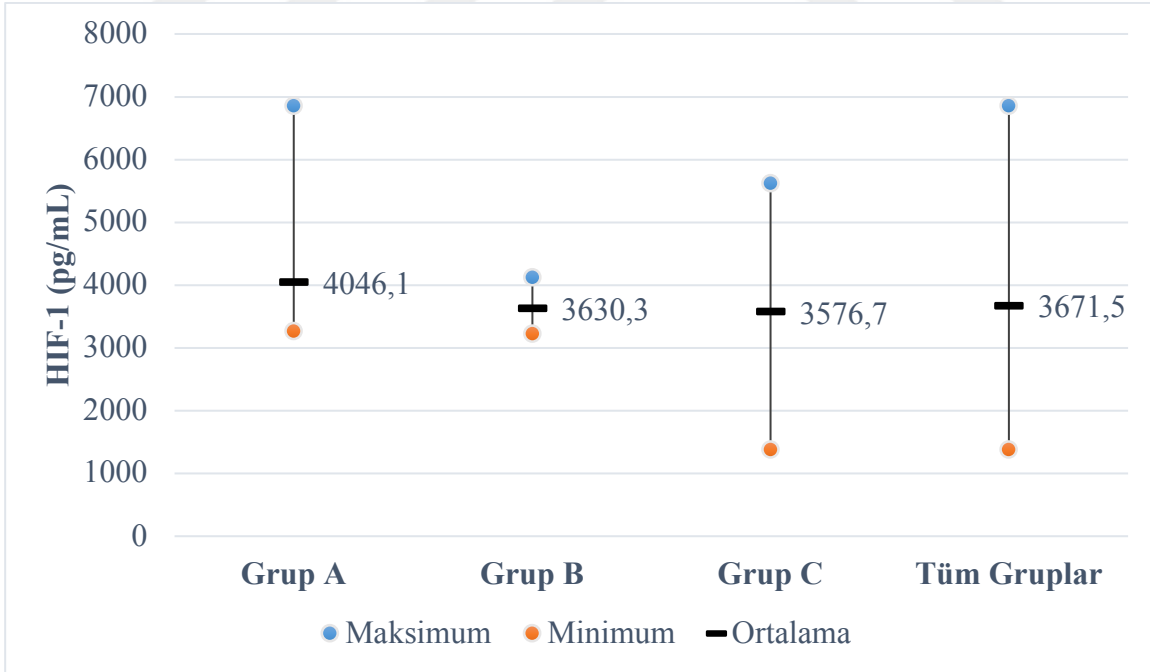
Karakteristik	Değişken	Hasta sayısı (%)
Tümör konum	Supraglottik	13 (20.3)
	Glottik	18 (28.1)
	Transglottik	13 (20.3)
Tümör differansiyasyon	CiS/İyi diferansiye	11 (25.0)
	Orta diferansiye	27 (61.4)
	Az/Kötü diferansiye	6 (13.6)
Tiroid kıkırdak tutulumu	Yok	27 (61.4)
	Var	17 (38.6)
T-Evre	CiS/T1	9 (20.5)
	T2	5 (11.4)
	T3	13 (29.5)
	T4	17 (38.6)
Lenf nodu tutulum	Yok	28 (63.6)
	Var	16 (36.4)

N-Evre	N0	28 (63.6)
	N1	4 (6.3)
	N2	12 (27.3)
Evre	CiS/I	9 (12.1)
	II	4 (6.3)
	III	12 (27.3)
	IV	19 (43.2)
Tedavi yöntemi*	Cerrahi±Adjuvan tedavi	17 (38.6)
	Cerrahi dışı	27 (61.4)

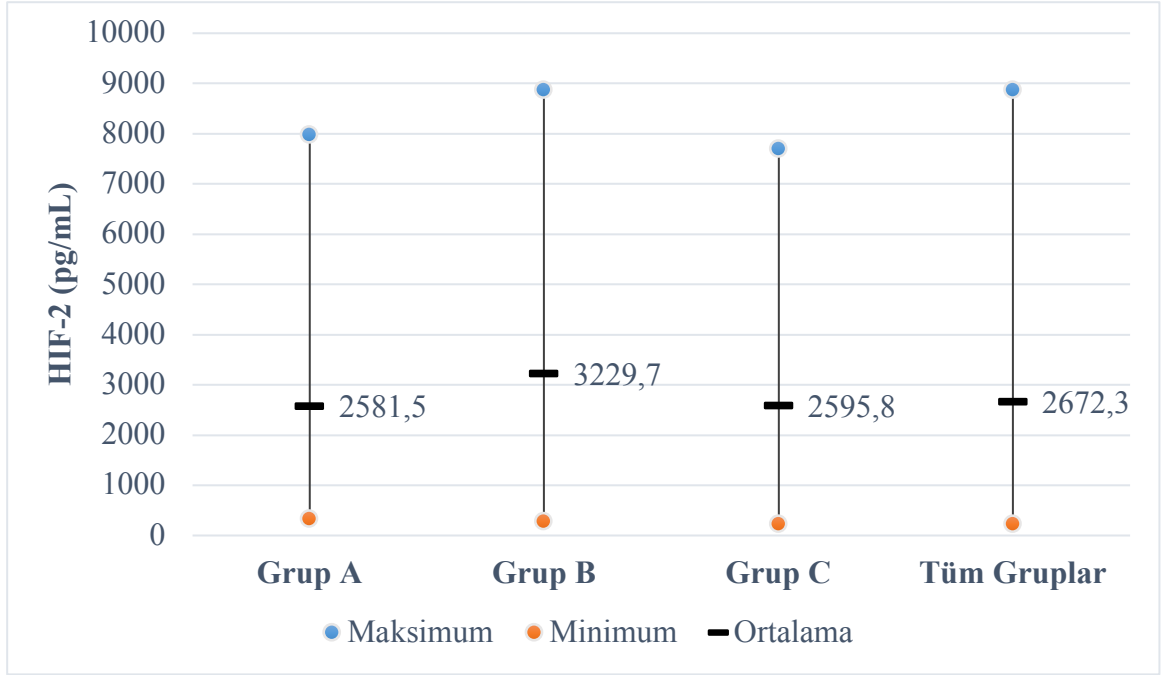
* Cerrahi dışı tedavi olarak radyo±kemoterapi veya indüksiyon kemoterapi+ radyo±kemoterapi protokolleri uygulanmıştır.

4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların HIF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 Düzeylerinin Dağılımı

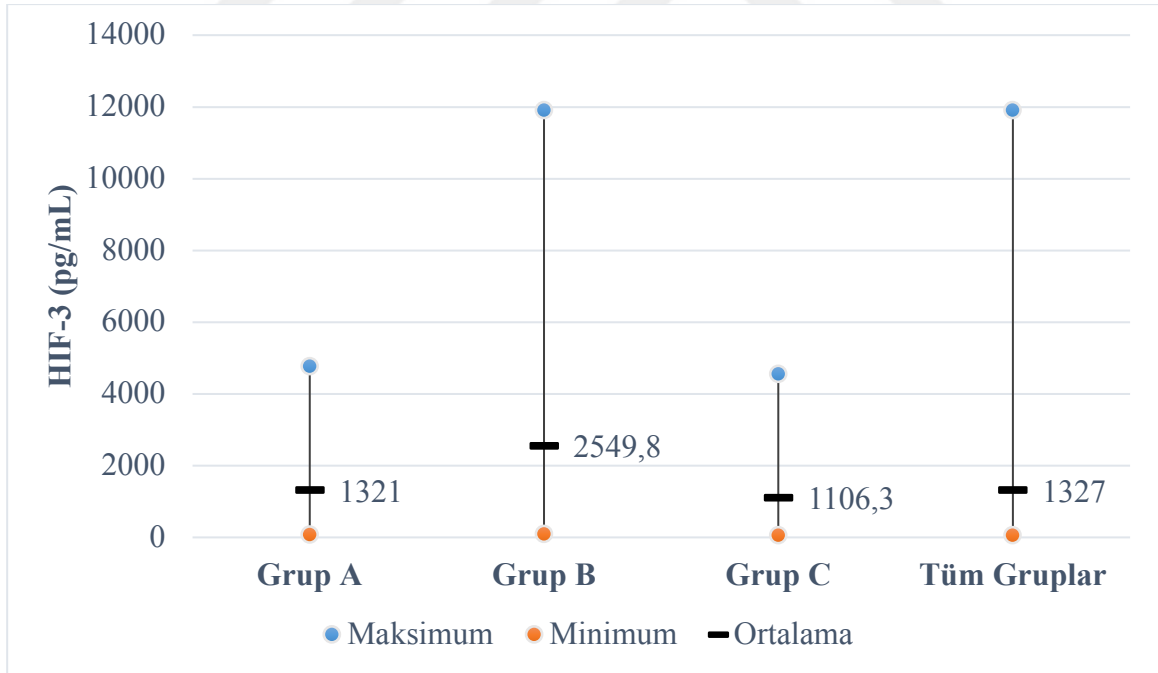
Çalışma evrenindeki tüm olguların HIF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 düzeylerinin gruplardaki ortalama, minimum ve maksimum değerleri aşağıdaki grafiklerde ayrıntılı olarak sunulmuştur (**Grafik 1-6**).



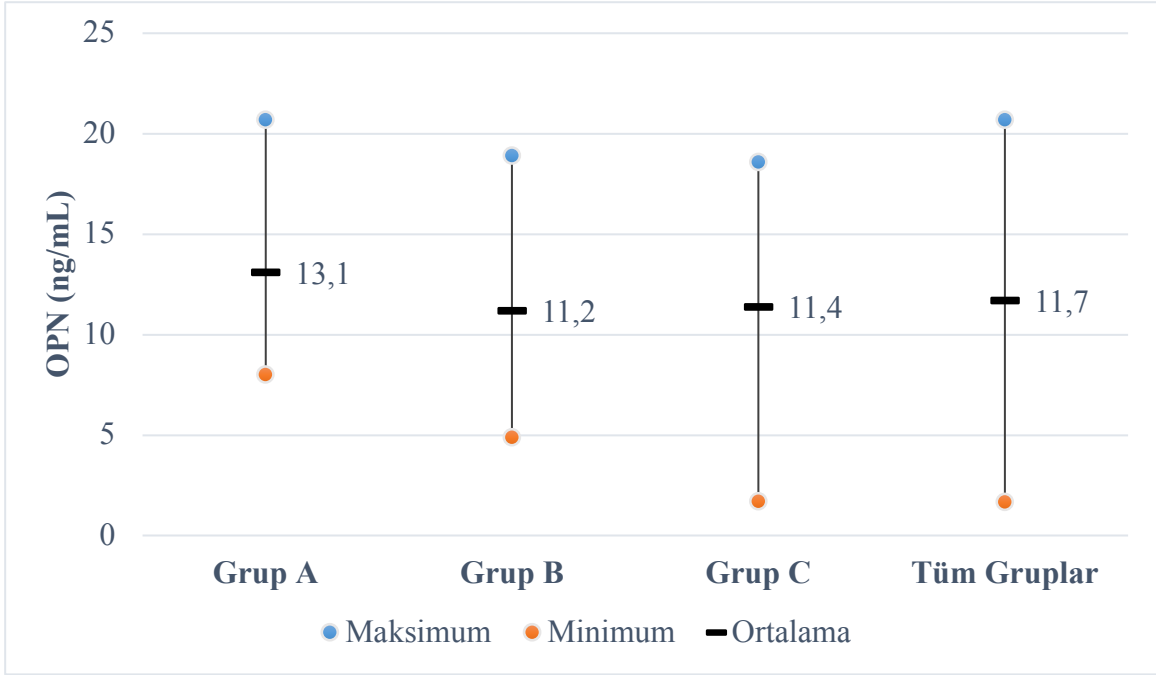
Grafik 1. Çalışma grubundaki olguların serum HIF-1 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.241$).



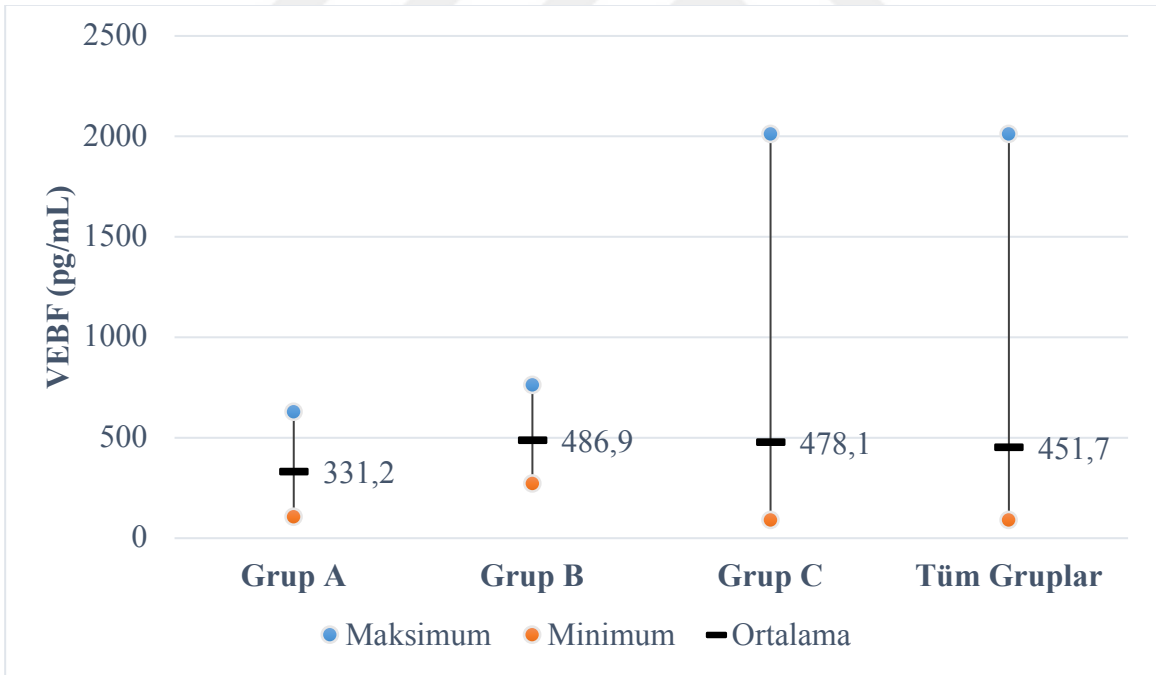
Grafik 2. Çalışma grubundaki olguların serum HIF-2 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.765$).



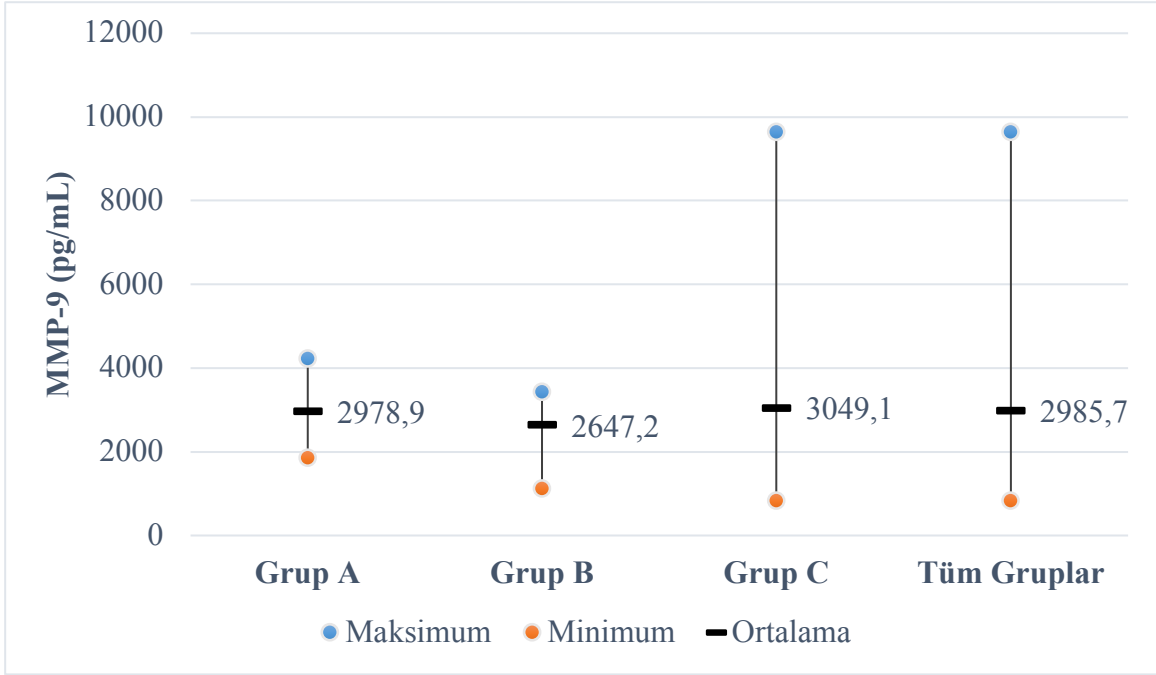
Grafik 3. Çalışma grubundaki olguların serum HIF-3 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.465$).



Grafik 4. Çalışma grubundaki olguların serum OPN düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.376$).

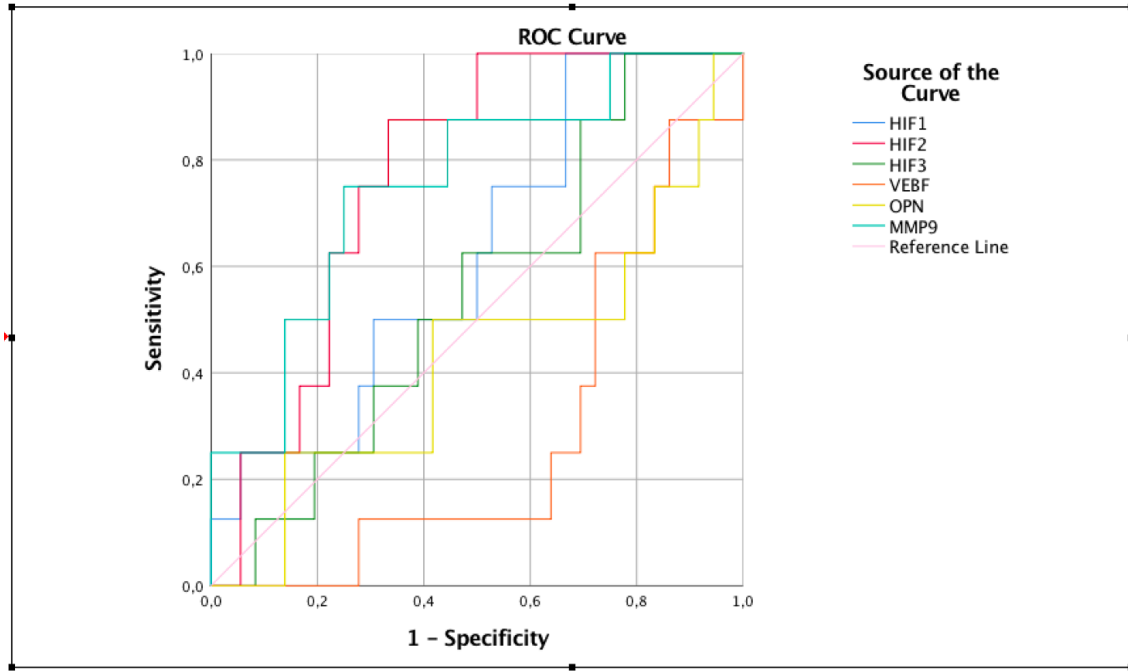


Grafik 5. Çalışma grubundaki olguların serum VEBF düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.186$).



Grafik 6. Çalışma grubundaki olguların serum MMP-9 düzeyi açısından ortalama, minimum ve maksimum değerleri ($p=0.741$).

Grup C'deki tüm olguların hipoksik ve anjiyogenetik değişkenlere göre yapılan ROC analizi sonucunda, HIF-2 için 2915.4 pg/mL (%75.0 hassasiyet ve %72.2 özgüllük) ve MMP-9 için 3150.9 pg/mL (%75.0 hassasiyet ve %75.0 özgüllük) belirlendi (**Şekil 9**). Diğer değişkenler için yüksek hassasiyet ve özgüllük gösteren sınır değer saptanamaması üzerine bu değişkenlerin ortanca (median) düzeyleri sınır değer olarak kabul edildi. Böylelikle, çalışma kapsamındaki olgular, HIF-2, -3, VEBF ve OPN için sınır değerler sırasıyla 3573.8, 332.4, 338.5 pg/mL, ve 11.8 ng/mL olacak şekilde “düşük” ve “yüksek” olarak iki gruba ayrıldı.



Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
HIF1	,625	,101	,273	,426	,824
HIF2	,771	,073	,018	,627	,914
HIF3	,549	,102	,670	,348	,749
VEBF	,281	,089	,055	,107	,455
OPN	,427	,121	,523	,190	,664
MMP9	,757	,094	,024	,573	,940

a. Under the nonparametric assumption

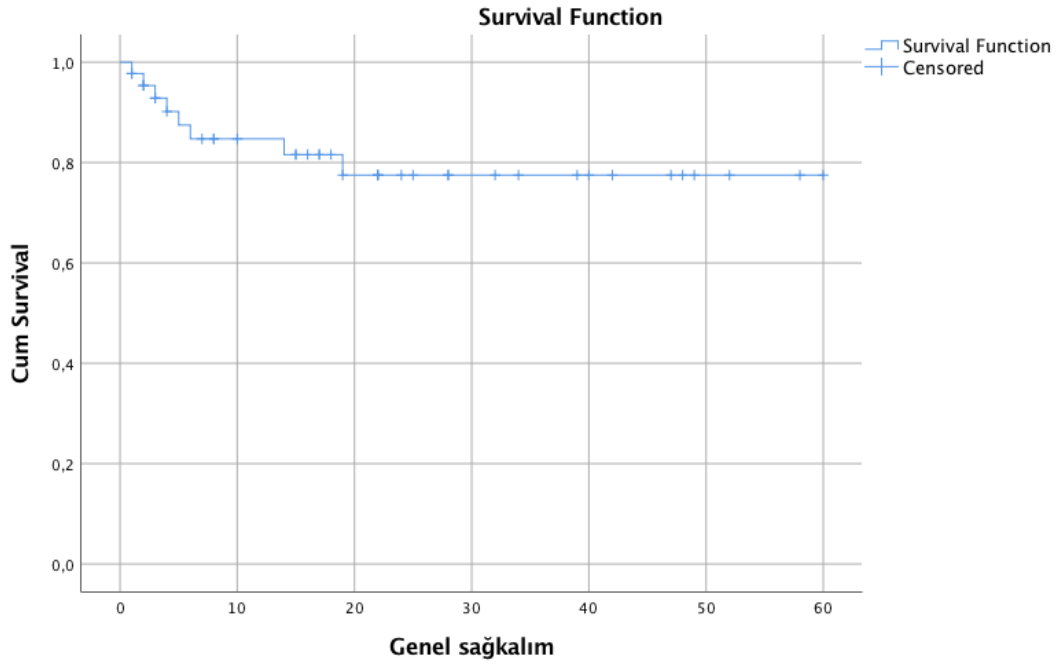
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Şekil 9. Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 düzeylerinin sağkalıma göre yapılan ROC analizi.

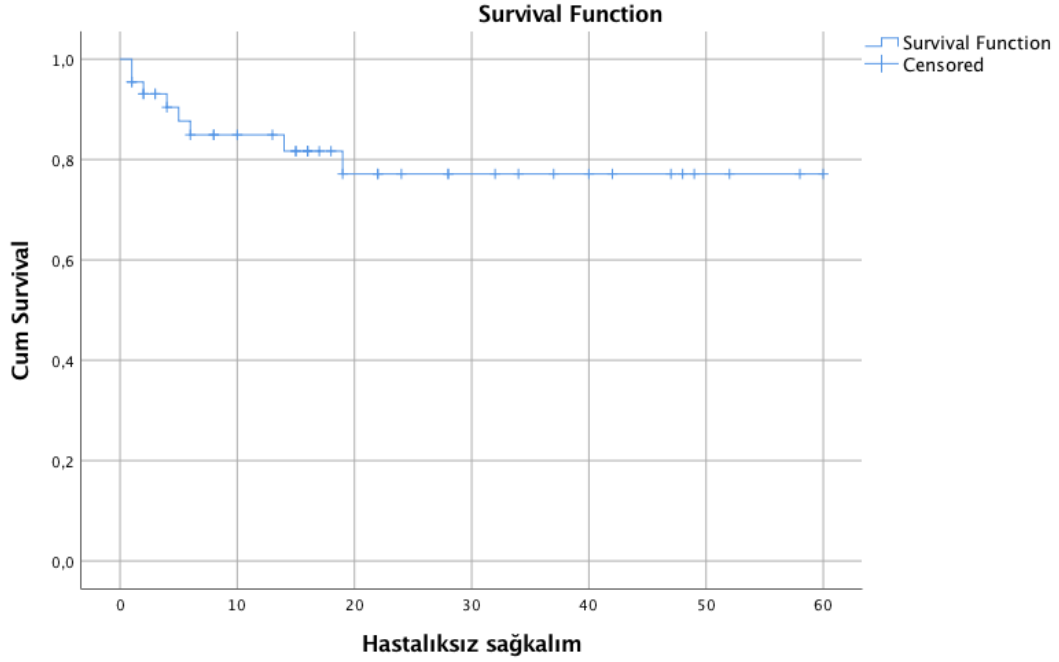
4.3. Larenks Malign Neoplazm Tanılı Olgularda Lokorejyonel Rekürrens ve Uzak Metastaz Gelişim Durumları ve Sağkalım Analizleri

Çalışma kapsamında Grup C'ye dahil edilen 44 larenks malign neoplazm tanılı olgunun izlem süresi 20.2 (1-60) aydı. Çalışmanın sonlanım tarihi olan 12.01.2018 tarihi itibarıyla 36'sı (%81.8) yaşıyor, 8'i (%18.2) ex olmuştu. Bu gruptaki 8 olguda lokal, 6 olguda bölgesel rekürrens gelişirken 5 olguda da uzak metastaz saptandı (2 olgu lokorejyonel rekürrens ve 2 olguda lokorejyonel rekürrens ve uzak metastaz). Bunların yanı sıra, sağkalım analizlerine göre, 2-yıllık genel sağkalım: %77.5 (**Şekil 10**), 2-yıllık hastalıksız sağkalım: %77.1 (**Şekil 11**), 2-

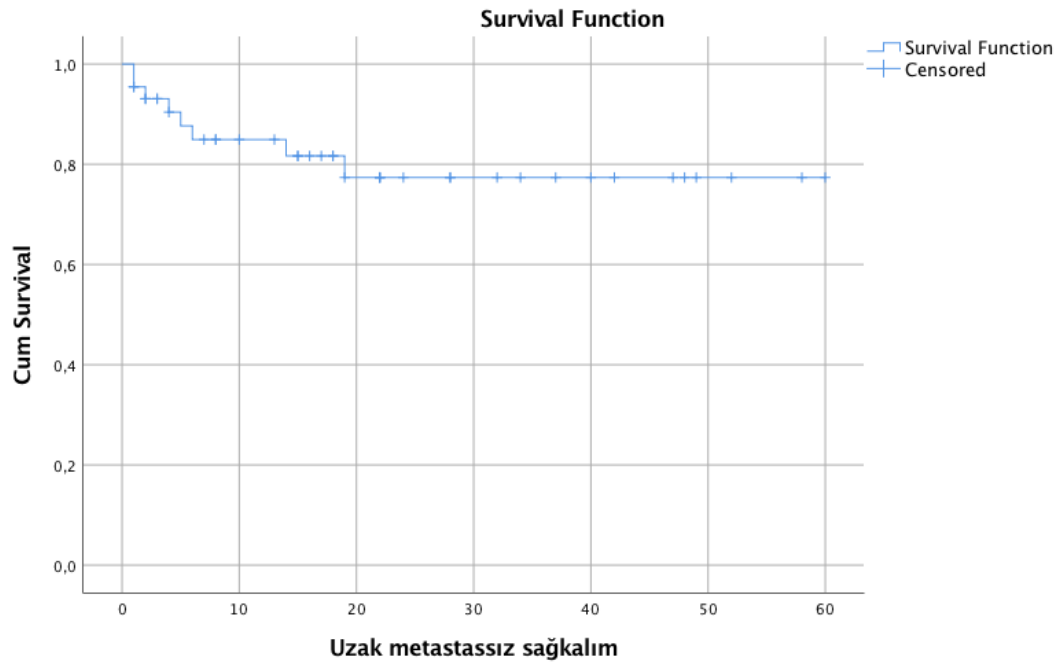
yıllık uzak metastassız sağkalım %77.4 (Şekil 12) ve 2-yıllık lokorejyonel kontrol: %77.2 (Şekil 13) olarak belirlendi.



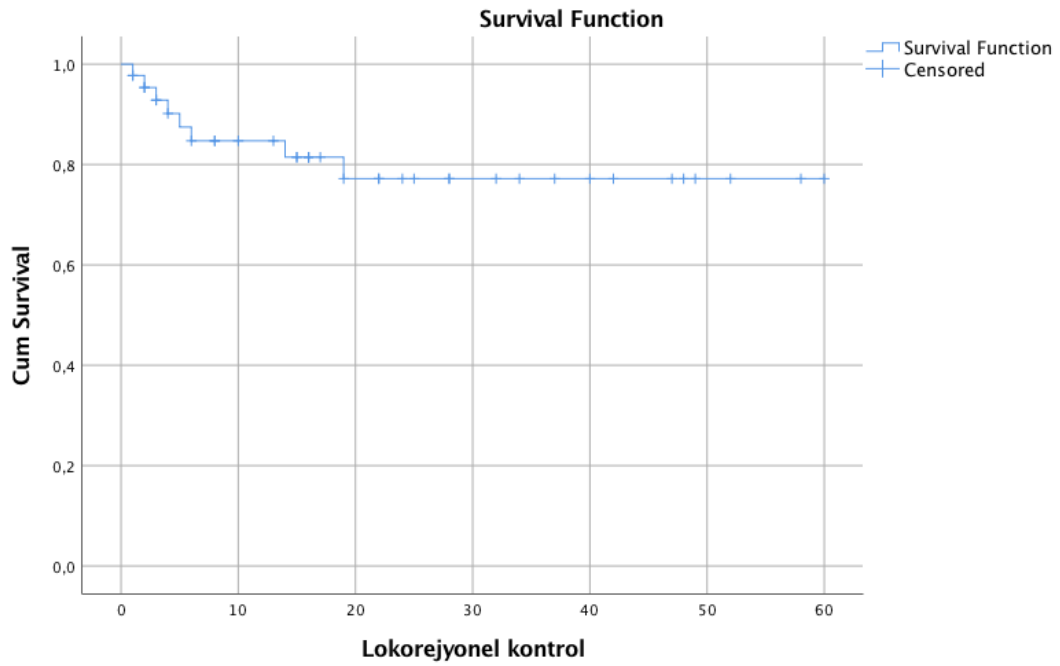
Şekil 10. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık genel sağkalım analizi.



Şekil 11. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık hastalıksız sağkalım analizi.



Şekil 12. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık uzak metastassız sağkalım analizi.



Şekil 13. Kaplan-Meier testine göre 2-yıllık lokorejyonel kontrol analizi.

4.4. Çalışma Grubundaki Olguların Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9

Düzeylerinin Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Veriler Üzerine Prediktif Rollerininin

Değerlendirilmesi

Çalışma kapsamında incelenen HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un gruplararası, cinsiyet, yaş, sigara kullanım yoğunluğu, anemi varlığı, tümör konumu, tümör diferansiyasyonu ve evresi, tiroid kıkırdak tutulumu, lenf nodu tutulumu ve tedaviyle olan ilişkisi **Tablo 4** ayrıntılı olarak sunulmuştur. Bunun yanısıra, HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un sigara (paket/yıl) ve yaş ile korelasyonu incelendiğinde, sadece sigara ile OPN düzeyi arasında direkt zayıf-orta korelasyon ($r=0.292$; $p=.05$) ve yaş ile HİF-3 düzeyi ($r=-0.248$; $p=.05$) arasında ise ters zayıf-orta korelasyon ortaya kondu. Sigara (sigara-HİF-1: $r=-0.017$, $p=.91$; sigara-HİF-2: $r=0.033$, $p=.83$; sigara-HİF-3: $r=-0.062$, $p=.69$; sigara-VEBF: $r=-0.012$, $p=.94$; sigara-MMP-9: $r=0.131$, $p=.39$) ve yaş (yaş-HİF-1: $r=-0.104$, $p=.41$; yaş-HİF-2: $r=-0.139$, $p=.27$; yaş-VEBF: $r=-0.219$, $p=.08$; yaş-OPN: $r=0.072$, $p=.57$; yaş-MMP-9: $r=0.118$, $p=.35$) ile diğer değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 4. Serum HİF-1, -2, -3, VEBF, OPN ve MMP-9 düzeylerinin gruplarası ve tümör karakteristik ve evresi üzerine prediktif etkilerinin analizi.

	HİF-1		HİF-2		HİF-3		VEBF		OPN		MMP-9	
	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>	Mean $\pm$ SD	<i>p</i>
Gruplar												
Grup A (n=12)	4046.1 $\pm$ 923.9	.24	2581.6 $\pm$ 2411.5	.26	1321.0 $\pm$ 1447.8	.46	331.2 $\pm$ 135.6	.18	13.1 $\pm$ 3.3	.81	2978.9 $\pm$ 759.9	.74
Grup B (n=8)	3630.3 $\pm$ 259.8		3229.7 $\pm$ 3040.1		2549.8 $\pm$ 3883.3		486.9 $\pm$ 162.2		11.2 $\pm$ 4.1		2647.2 $\pm$ 813.1	
Grup C (n=44)	3576.7 $\pm$ 925.6		2595.8 $\pm$ 2120.9		1106.3 $\pm$ 1374.5		478.1 $\pm$ 427.9		11.4 $\pm$ 3.7		3049.1 $\pm$ 1865.9	
Cinsiyet												
Kadın (n=6)	4287.9 $\pm$ 1295.8	.24	2481.9 $\pm$ 2843.6	.83	1475.6 $\pm$ 1260.2	.58	416.5 $\pm$ 190.7	.73	12.5 $\pm$ 3.7	.59	2038.3 $\pm$ 575.5	.04
Erkek (n=58)	3607.7 $\pm$ 815.2		2692.0 $\pm$ 2233.1		1311.7 $\pm$ 1946.1		455.2 $\pm$ 381.2		11.6 $\pm$ 3.7		3083.7 $\pm$ 1644.7	

Yaş												
≤65 yaş (n=45)	3712.8± 884.9	.81	2557.0± 2322.1	.53	1459.0± 2084.3	.31	467.0± 335.6	.06	11.8±3.7	.88	2620.6± 953.6	.02
>65 yaş (n=19)	3573.6± 884.5		2945.5± 2181.4		1014.5± 1294.7		415.3± 439.7		11.6±3.8		3850.5± 2375.4	
Sigara kullanım yoğunluğu												
≤50 paket/yıl (n=21)	3653.5± 885.8	.73	2535.7± 2161.2	.84	1158.9± 1449.9	.86	416.5± 328.3	.75	10.6±3.9	.09	3068.9± 1916.8	.75
>50 paket/yıl (n=23)	3492.7± 982.2		2661.5± 2127.1		1158.9± 1449.9		545.6 515.6		12.4±3.3		3027.5± 1855.6	
Anemi												
Yok (n=31)	3538.6± 919.4	.71	2511.0± 2013.4	.68	1078.2± 1282.6	.93	518.7± 486.1	.83	11.5±3.7	.94	2956.0± 1796.3	.49
Var (n=13)	3667.8± 971.4		2797.8± 2234.9		1173.4± 1627.9		381.4± 225.4		11.4±4.1		3271.2± 2081.8	
Sigaraya göre Ayarlanmış Anemi												
Yok (n=28)	3543.8± 962.8	.88	2612.6± 2173.3	.94	1062.6 1306.2	.90	551.4± 500.9	.22	11.1±3.5	.37	2724.1± 1353.3	.19

Var (n=16)	3634.5± 884.3		2566.3± 2095.6		1182.9± 1528.0		349.9± 213.2		12.1±4.2		3617.9 2478.3	
Tümör Diferansiyasyon												
CiS/İyi diferansiye (n=11)	3415.3± 1097.6	.85	2966.3± 2657.0	.17	866.3± 1213.0	.71	556.6± 502.8	.50	11.5±3.1	.84	2574.1± 1232.5	.71
Orta diferansiye (n=27)	3617.4± 960.6		2167.1± 1855.0		1180.7± 1528.7		463.8± 431.5		11.6±3.8		3084.9± 1808.2	
Az/Kötü diferansiye (n=6)	3690.0± 280.8		3845.3± 1871.7		1212.0± 991.3		398.7± 279.7		10.6±5.0		3758.9± 1808.2	
Tümör konum												
Supraglottik (n=13)	3518.6± 892.6	.78	2045.1± 2013.5	.44	1305.5± 1627.8	.87	390.7± 259.2	.85	12.6±2.4	.40	3025.3± 1632.9	.96
Glottik (n=18)	3648.9± 765.7		3038.7± 2344.4		916.7± 1219.0		488.8± 436.1		11.1±4.3		2736.2± 1129.6	
Transglottik (n=13)	3534.9± 1195.5		2533.2± 1910.6		1169.7± 1383.3		550.8± 552.5		10.8±3.9		3506.2± 2761.9	
Tümör Yerleşim Alanı												
Glottik/ Supraglottik (n=31)	3594.9± 1195.5	.95	2622.0± 2232.7	.90	1079.8± 1392.9	.87	447.6 370.2	.87	11.7±3.7	.48	2857.4± 1345.6	.89

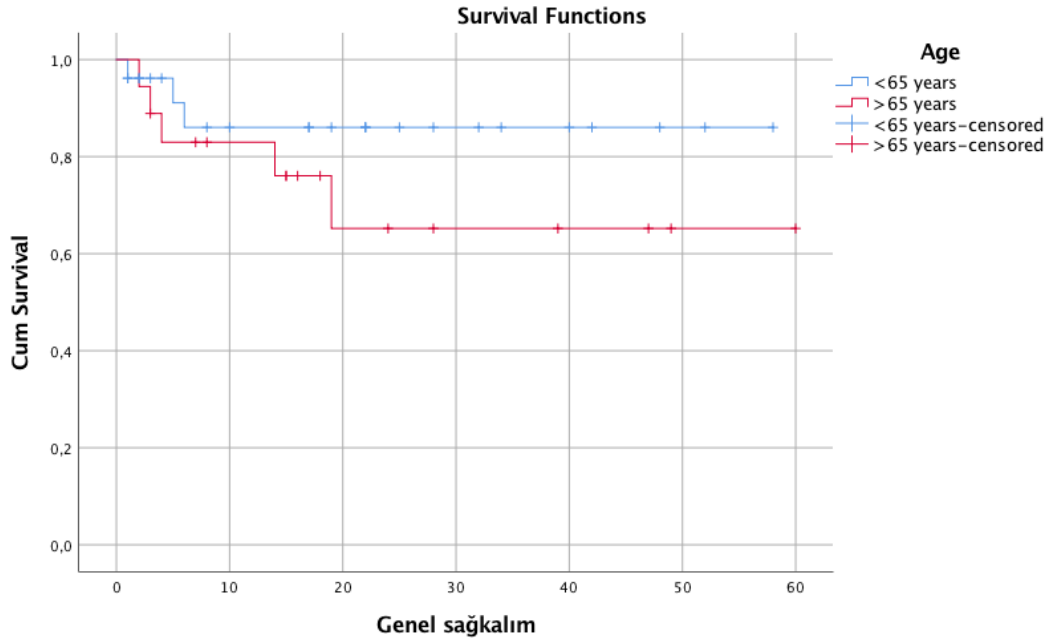
Transglottik (n=13)	3534.9± 1195.5		2533.2± 1910.6		1169.7± 1392.9		550.8± 552.5		10.8±3.9		3506.2 2761.9	
T-Evre												
Cis/T1+T2 (n=14)	3587.9± 748.7	.74	2923.6± 2465.2	.49	1025.8± 1428.9	.74	498.5± 487.1	.88	11.8±3.4	.69	3225.6± 1561.4	.30
T3+T4 (n=30)	3571.6± 1009.4		2442.8± 1967.1		1143.9± 1371.6		468.6± 405.9		11.3±3.9		2966.7 2011.9	
Tiroid Kıkırdak Tutulum												
(-) (n=27)	3633.7± 894.5	.69	2754.9± 2333.9	.53	967.0± 1240.4	.33	442.1 390.7	.60	11.5±3.5	.87	2846.5 1332.8	.95
(+) (n=17)	3486.2± 993.9		2343.0± 1768.0		1327.6± 1578.7		535.3± 488.1		11.3±4.2		3371.0± 2508.2	
Lenf Nodu Tutulum												
N0 (n=28)	3710.8± 1062.2	.09	2667.5± 2045.8	.77	1052.1± 1326.3	.86	441.6± 379.4	.79	11.2±4.3	.61	3271.9± 2222.8	.66
N+ (n=16)	3342.2± 576.9		2470.2± 2309.7		1201.2± 1494.7		541.9± 508.8		11.8±2.6		2659.2± 912.3	

Ekstrakapsüler Tutulum												
(-) (n=9)	3524.9± 1323.7	.54	2886.3± 2279.0	.29	1073.9± 1126.0	.35	465.3± 281.3	.76	10.9±3.5	.34	2728.6± 1906.2	.54
(+) (n=7)	3480.3± 585.1		1762.2± 1611.2		1459.0± 1644.2		509.9± 548.8		12.7±3.5		3538.6± 2790.1	
Evre												
Erken evre (n=13)	3579.1 778.6	.79	2567.4± 2158.4	.95	1100.8± 1108.8	.83	460.5± 484.9	.75	11.6±3.5	.82	3210.1± 1624.0	.43
İleri evre (n=31)	3575.8± 992.7		2607.7± 2140.9		1108.8± 1362.7		485.5± 410.0		11.4±3.9		2981.6± 1979.8	
Tedavi Modalitesi												
Cerrahi (n=17)	3514.5± 1003.2	.84	2300.6± 2007.9	.47	1399.9 1451.2	.59	472.9± 394.2	.78	11.7±3.4	.71	3191.4± 2257.7	.86
Cerrahi dışı (n=27)	3615.9± 890.8		2781.6± 2205.8		921.5± 1317.8		481.3± 455.1		11.3±3.9		2959.5± 1612.4	

4.5. Larenks Malign Neoplazm Tanılı Olgularda Sosyodemografik ve Klinikopatolojik Faktörlerin Prognoz Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada, Grup C'deki olguların yaş, sigara kullanım yoğunluğu, anemi, sigaraya göre ayarlanmış anemi, tümör diferansiyasyonu, tümör konum ve yerleşim alanı, T-Evre, tiroid kıkırdak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör evresi, tedavi modalitesine göre genel-, hastalıksız-, uzak metastassız sağkalım ve lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolleri **Şekil 14-62** ve **Tablo 5**'te sunulmuştur.

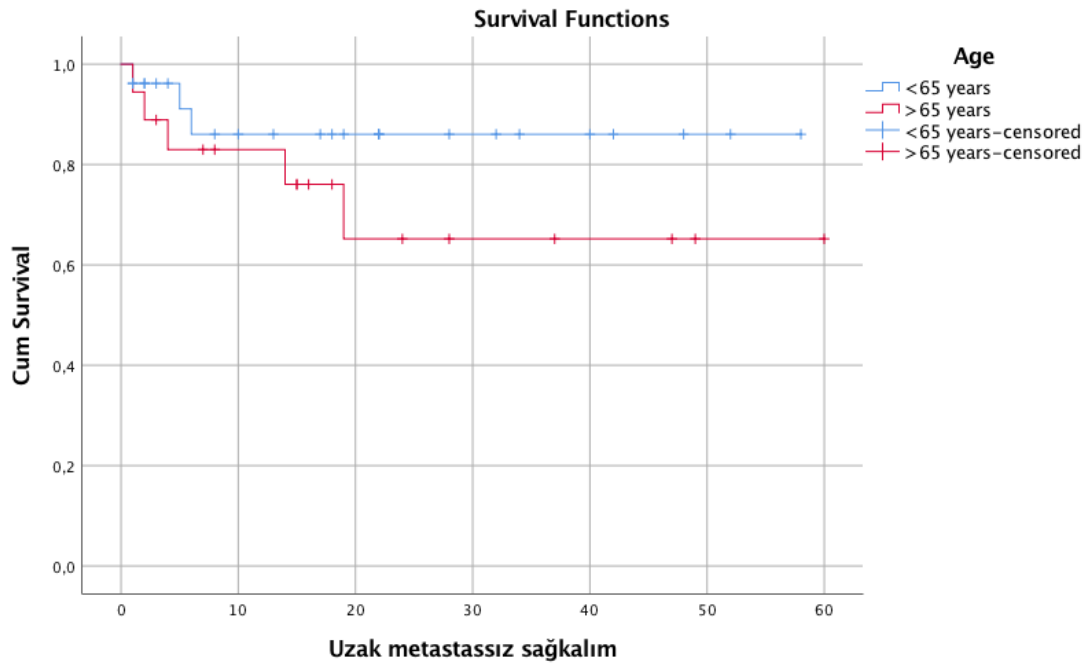
4.5.1. Larenks Kanserinde Yaşın Prognostik Rolünün Analizi



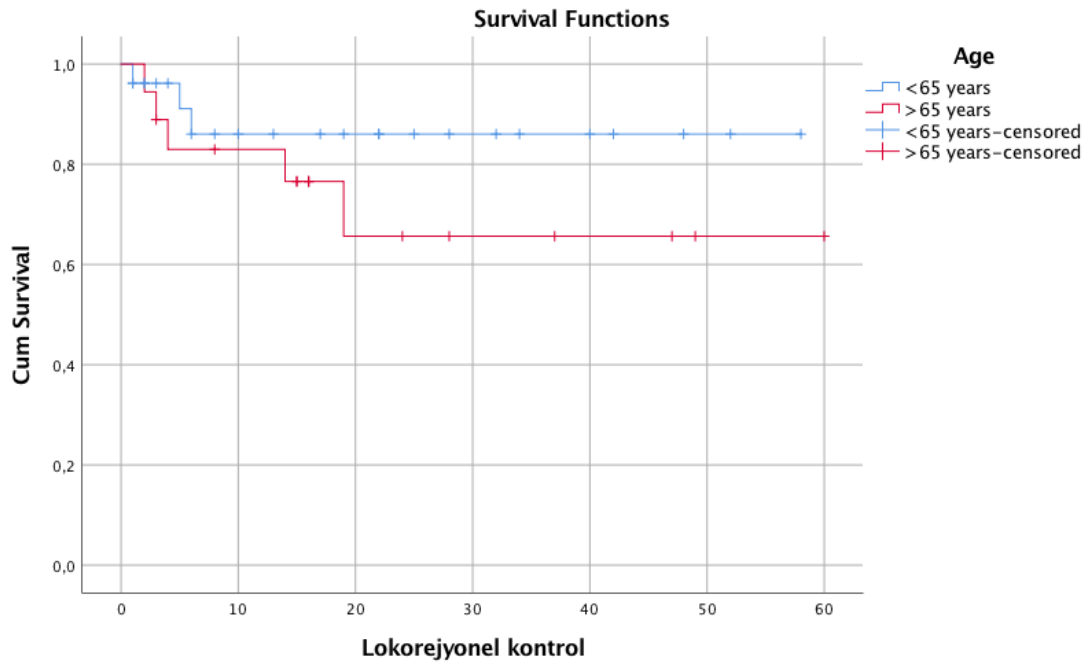
Şekil 14. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş; 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.2; $p=0.24$).



Şekil 15. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşı hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs >65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.6; $p=0.25$).

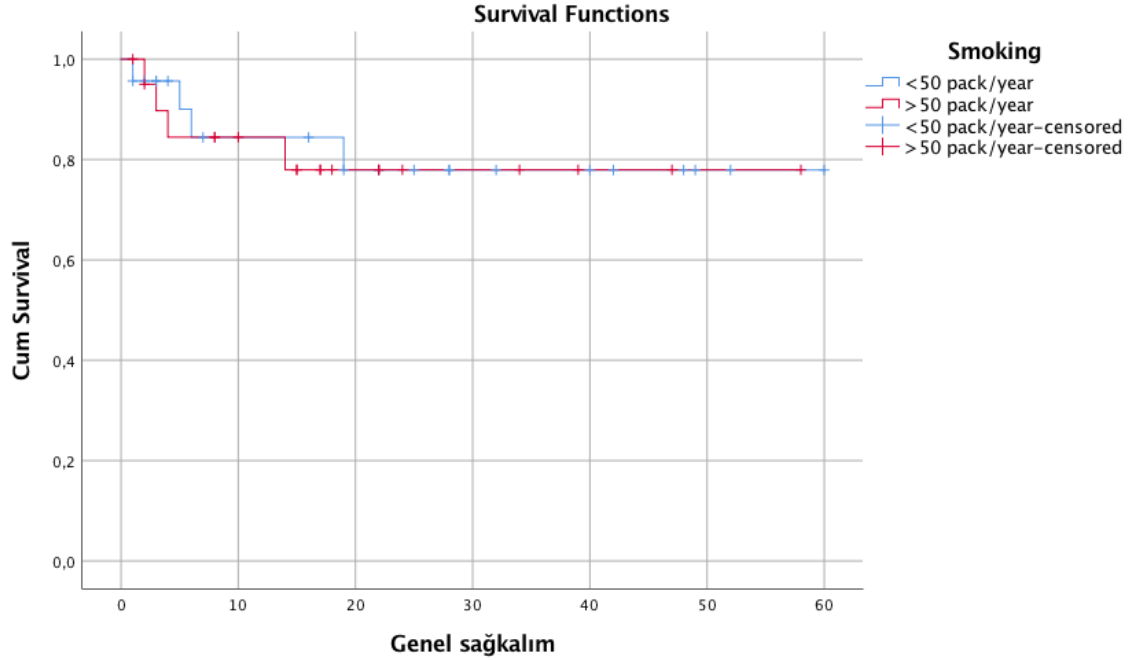


Şekil 16. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşı uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs >65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.2; $p=0.24$).

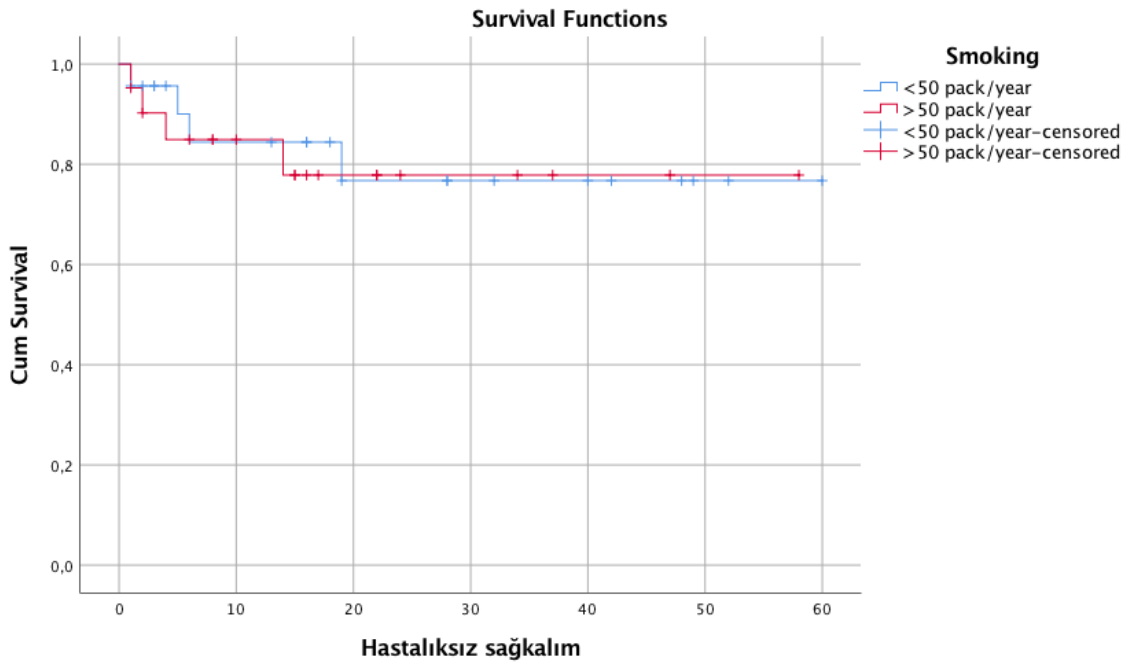


Şekil 17. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda yaşın lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (≤ 65 yaş vs > 65 yaş: 2-yıllık sağkalım: %86.0 vs %65.6; $p=0.27$).

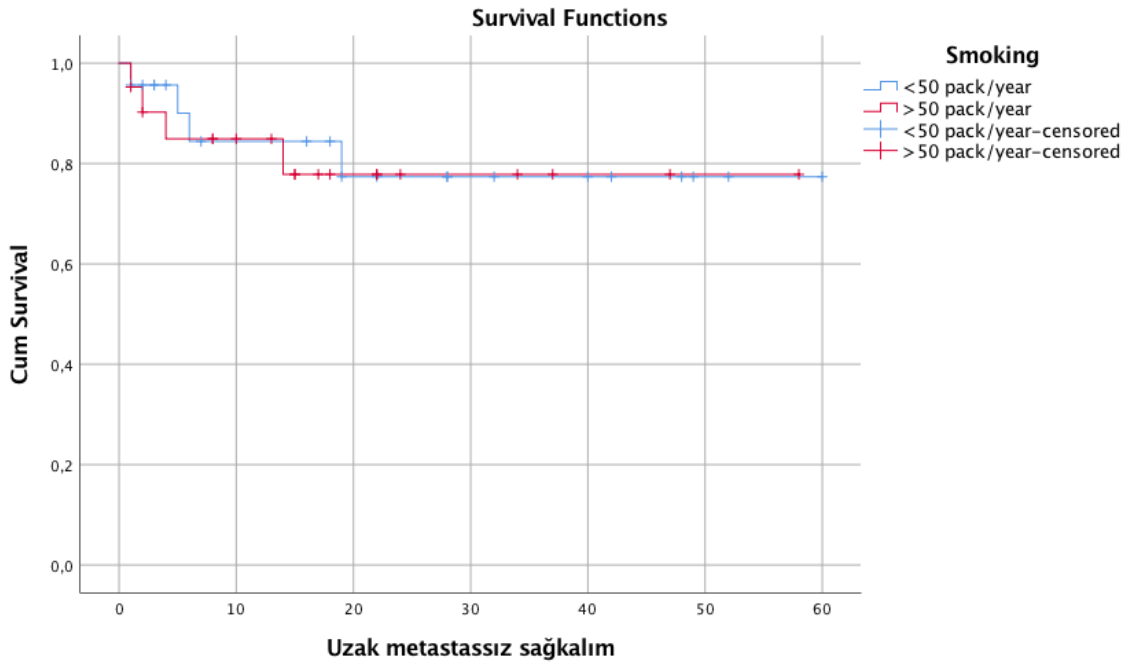
4.5.2. Larenks Kanserinde Sigara Kullanım Yoğunluğunun Prognostik Rolünün Analizi



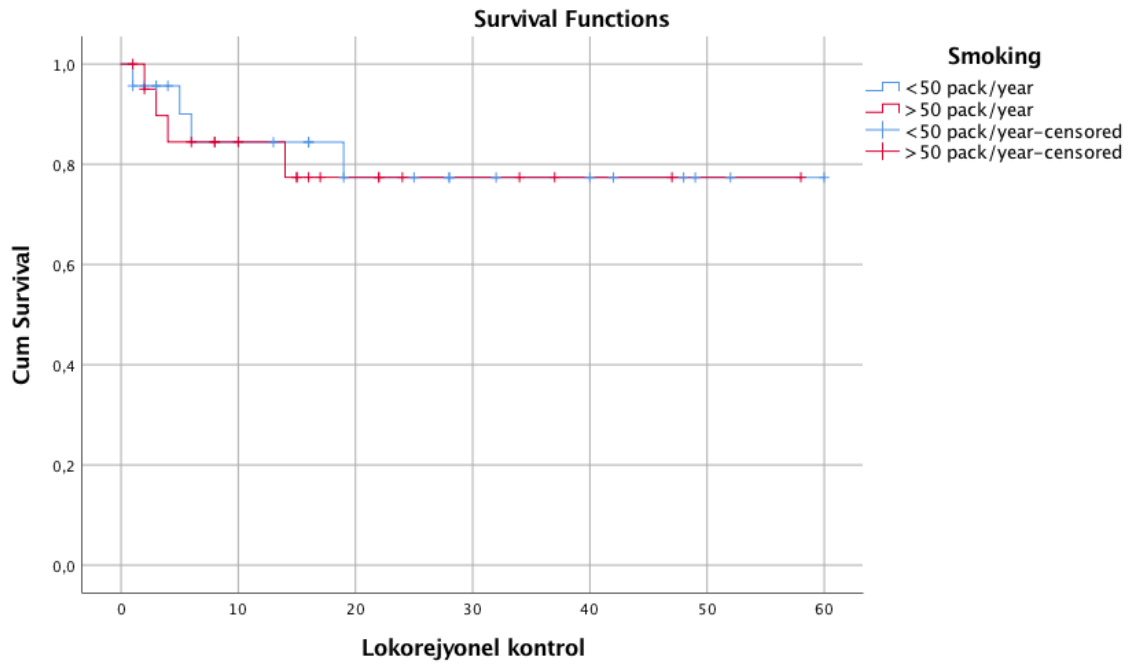
Şekil 18. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.9 vs %77.9; $p=0.85$).



Şekil 19. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %76.7 vs %77.8; $p=0.86$).

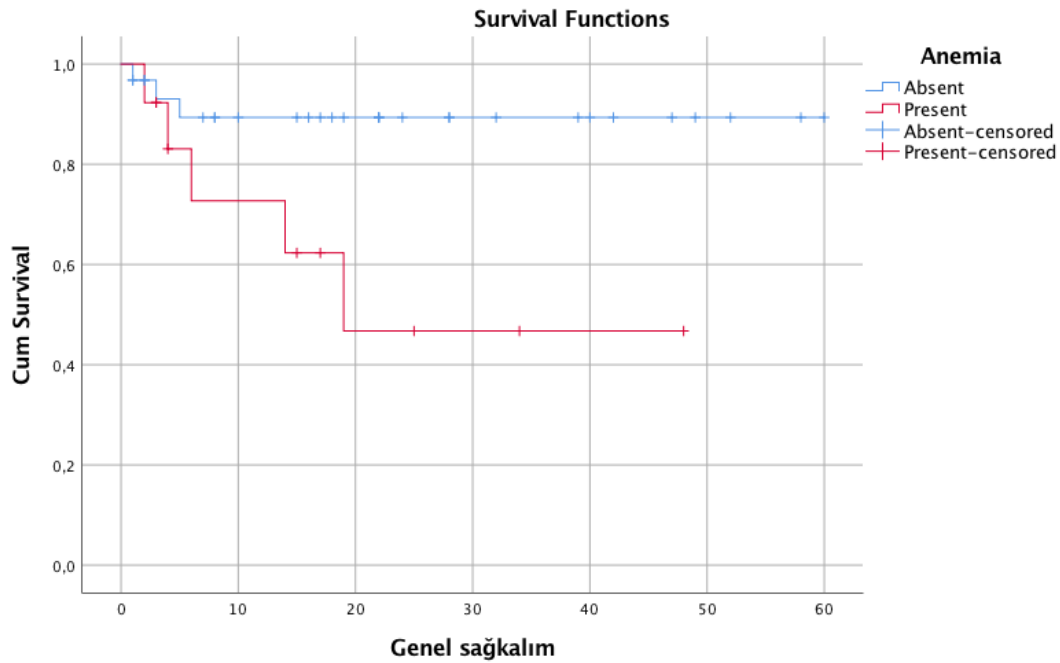


Şekil 20. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs > 50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.4 vs %77.8; $p=0.84$).

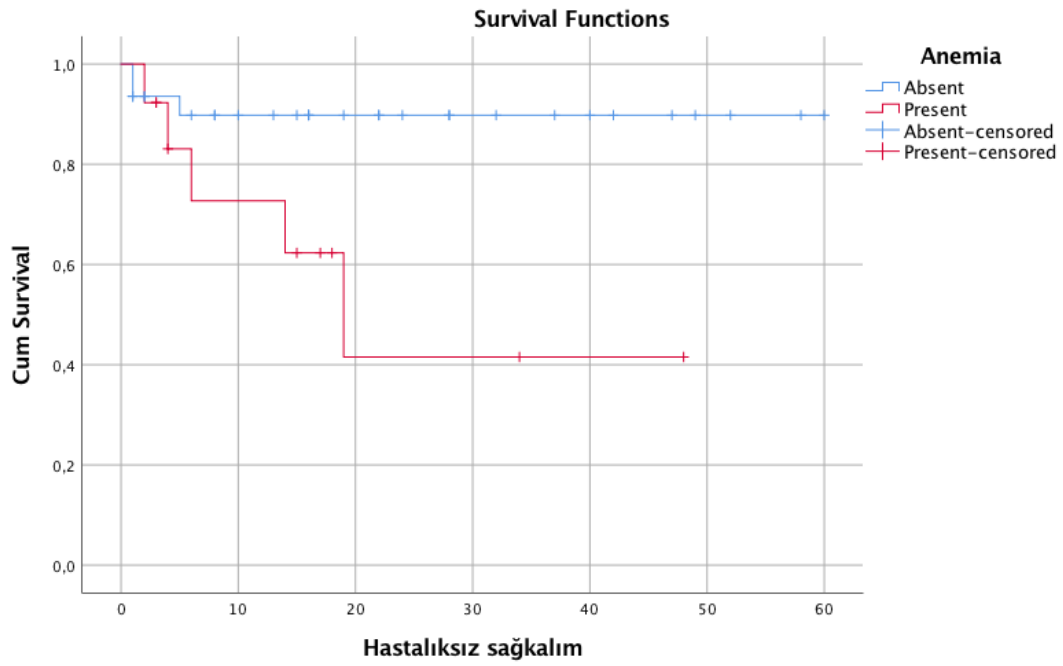


Şekil 21. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigara kullanım yoğunluğunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (≤ 50 paket/yıl vs >50 paket/yıl: 2-yıllık sağkalım: %77.4 vs %77.4; $p=0.85$).

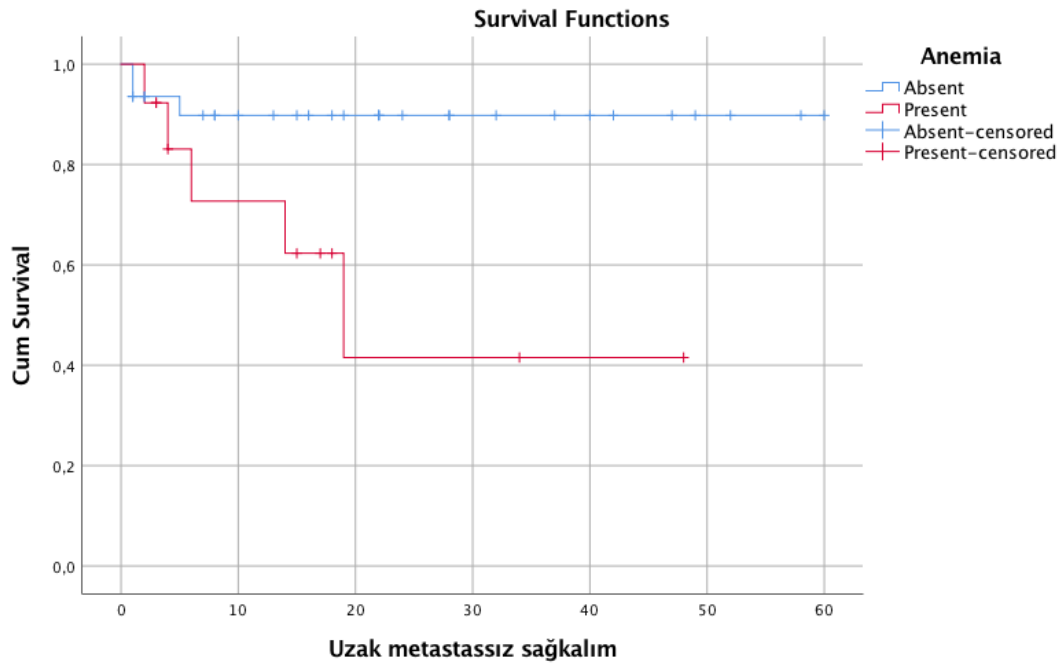
4.5.3. Larenks Kanserinde Aneminin Prognostik Rolünün Analizi



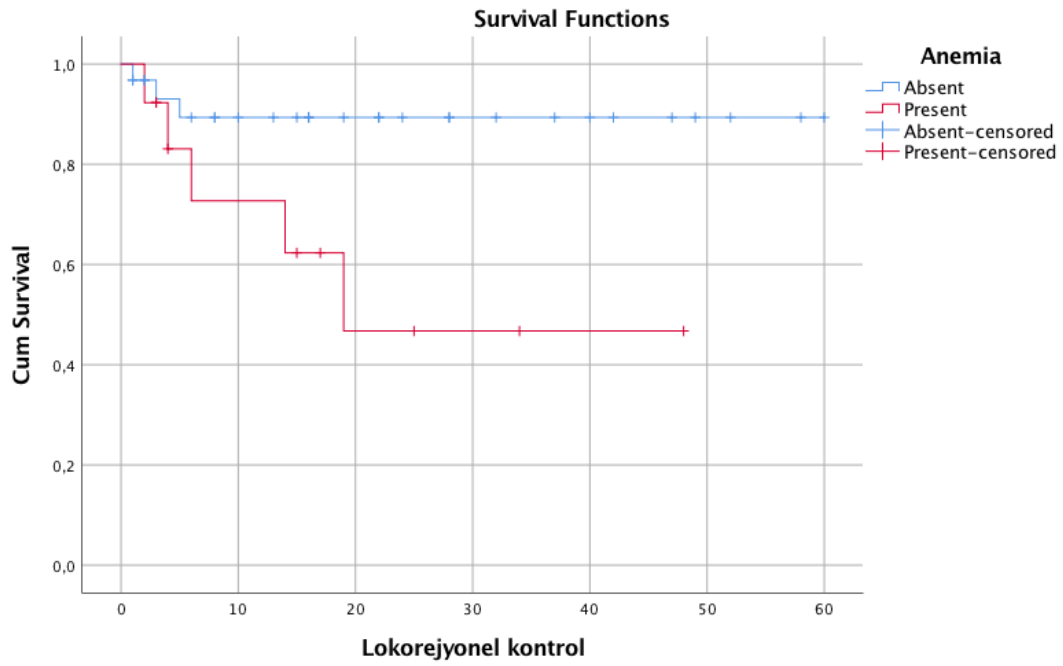
Şekil 22. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$).



Şekil 23. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$).

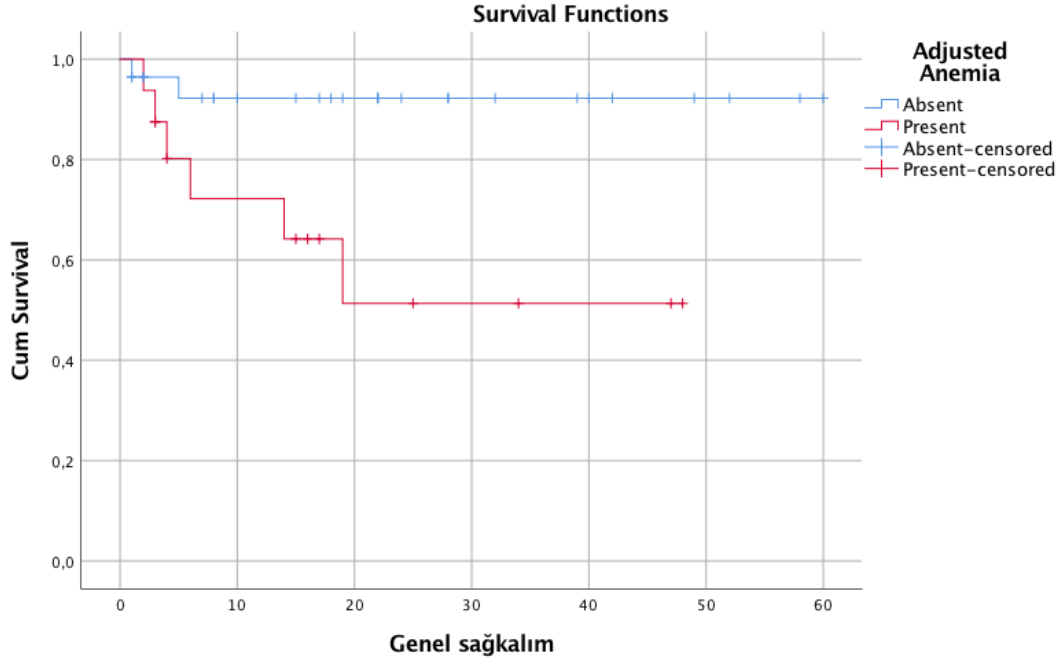


Şekil 24. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$).

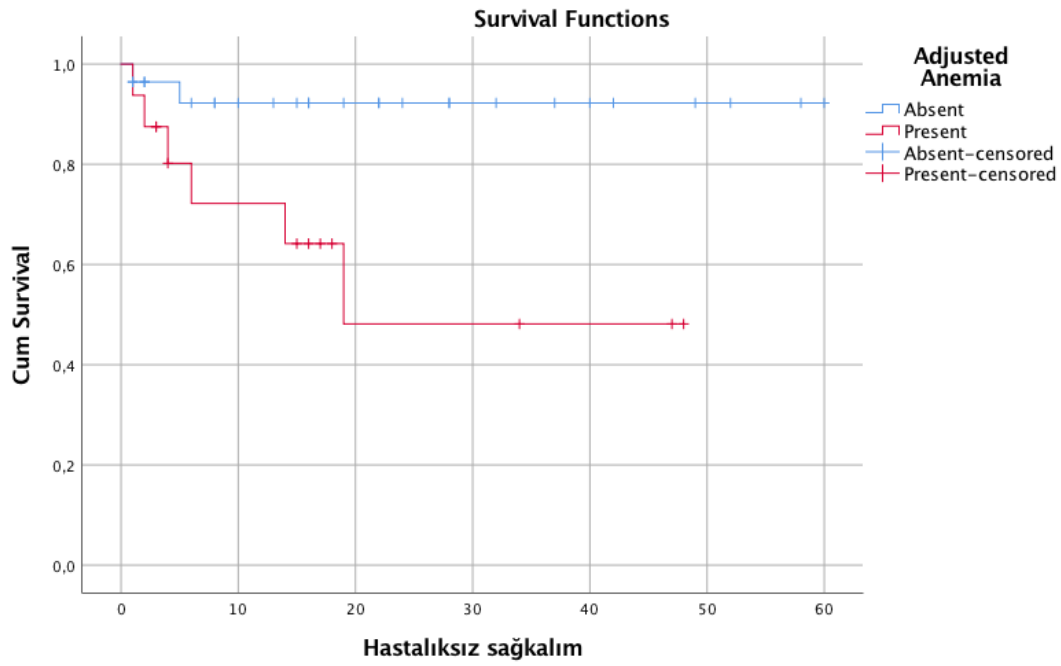


Şekil 25. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda aneminin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$).

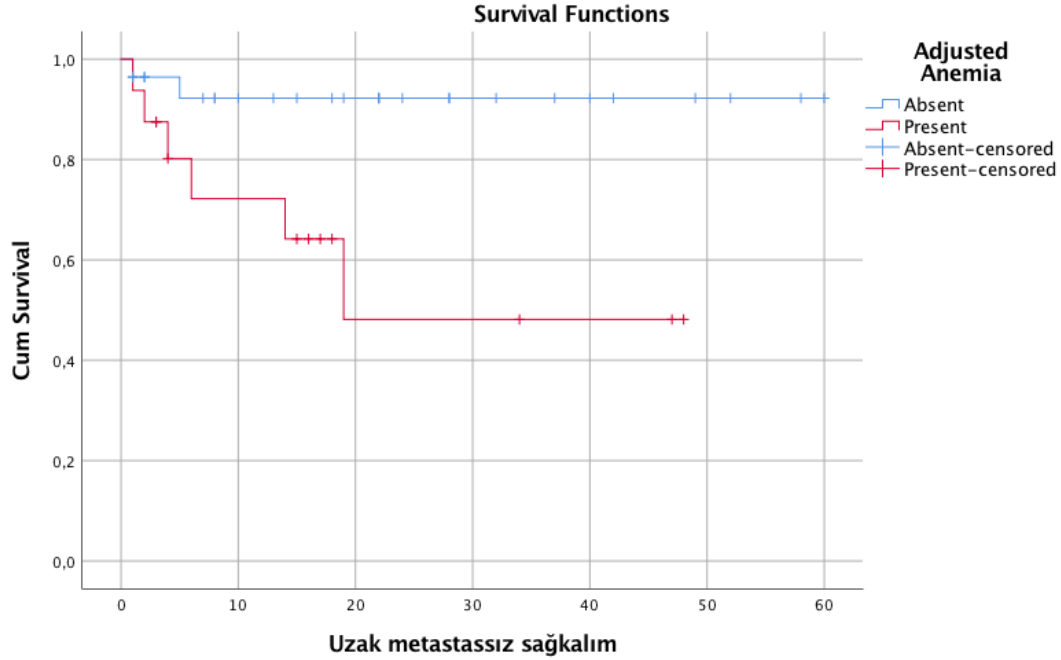
4.5.4. Larenks Kanseriinde Sigaraya göre Ayarlanmış Aneminin Prognostik Rolünün Analizi



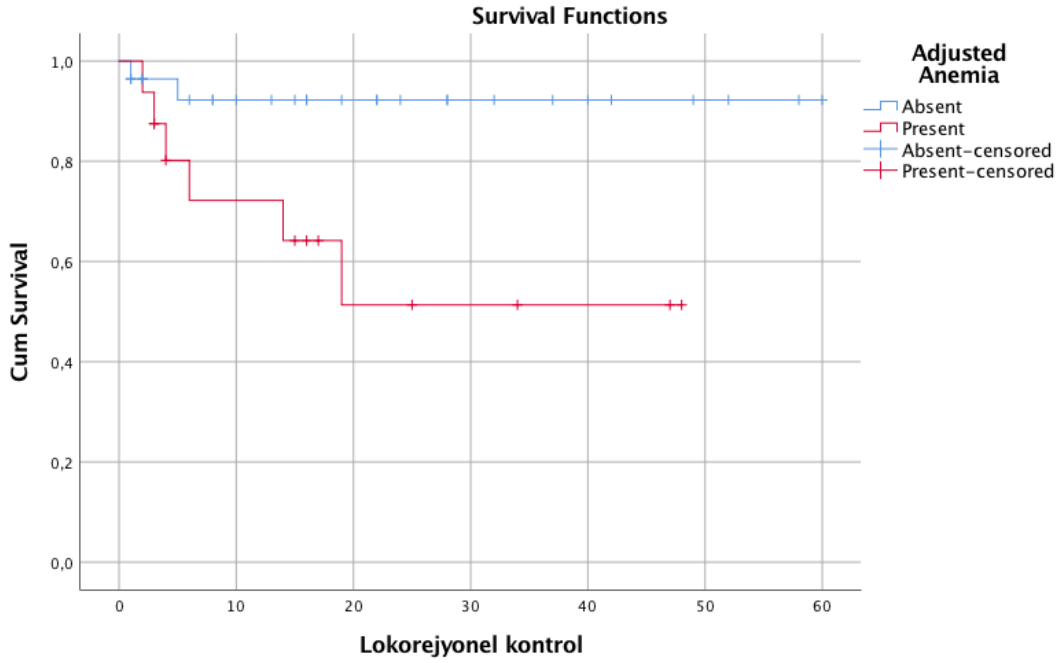
Şekil 26. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.2; $p=0.01$).



Şekil 27. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$).

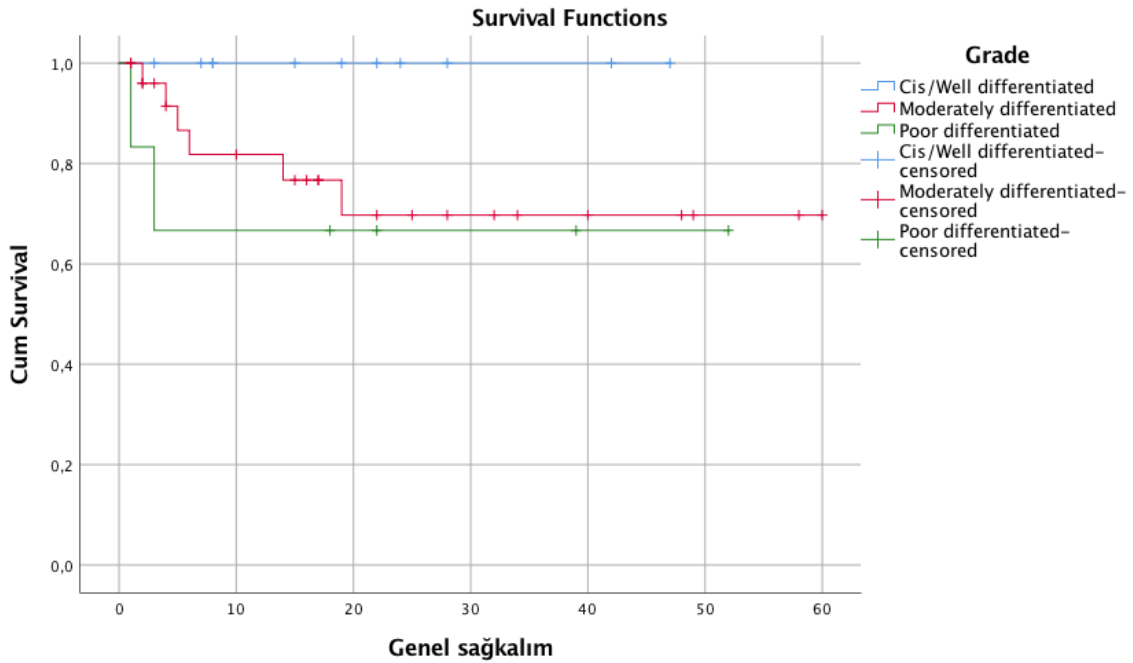


Şekil 28. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$).

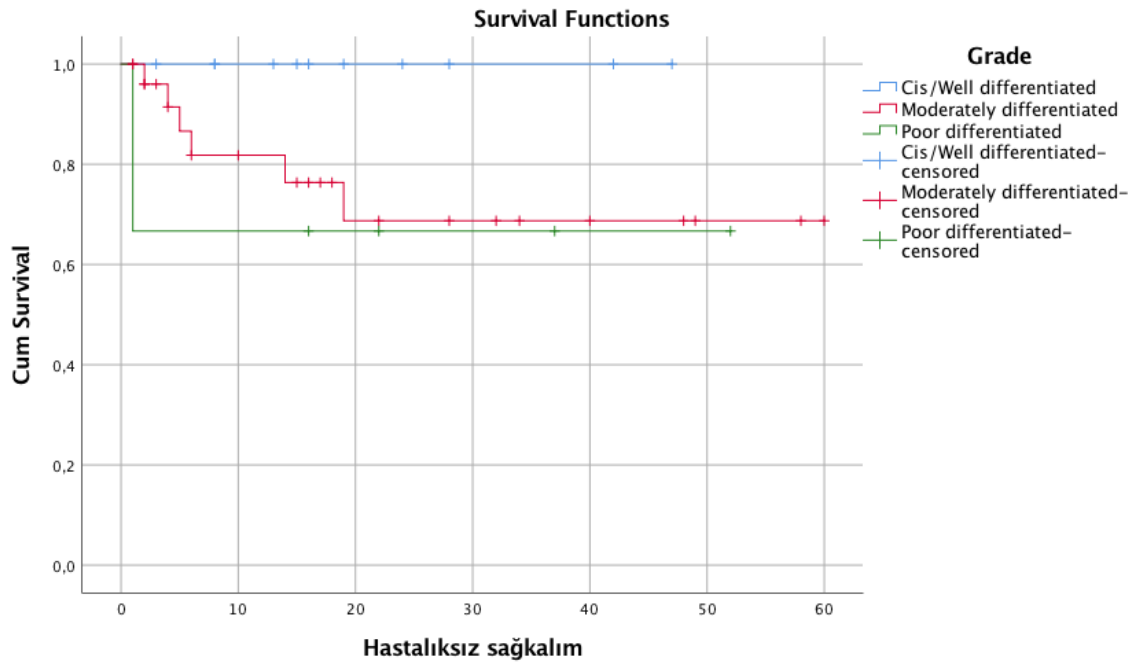


Şekil 29. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda sigaraya göre ayarlanmış aneminin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Yok vs Var: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.3; $p=0.01$).

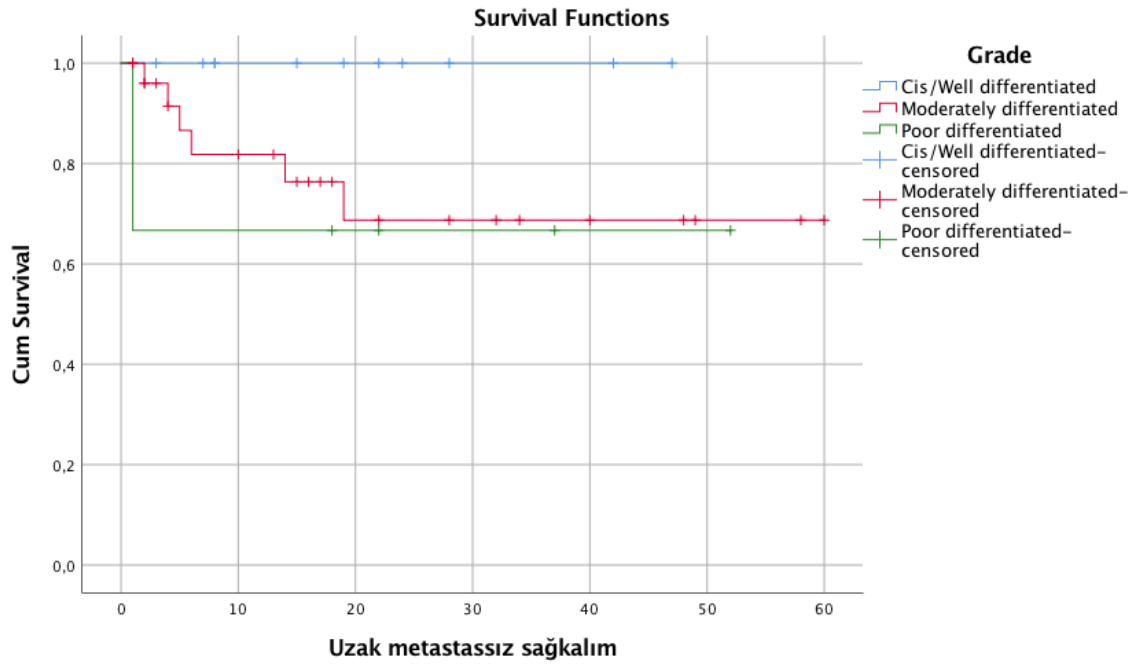
4.5.5. Larenks Kanserinde Tümör Diferansiyasyonunun Prognostik Rolünün Analizi



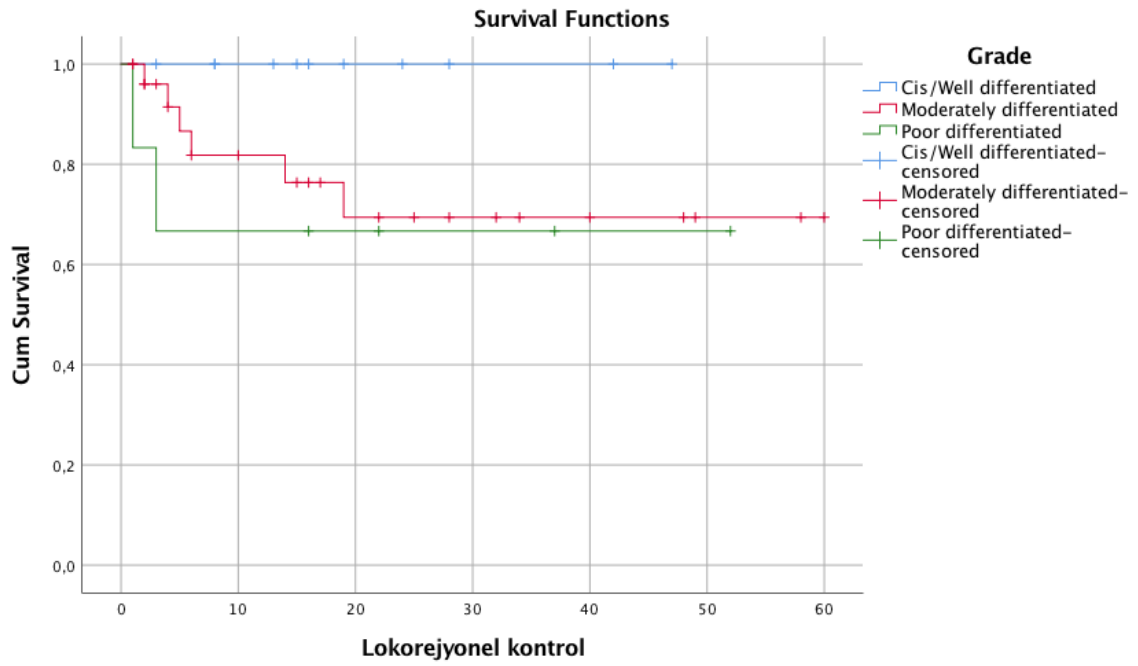
Şekil 30. Larenks malign neoplazm tanılı olgularında tümör diferansiyasyonunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %69.7, %66.7; $p=0.17$).



Şekil 31. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %68.7, %66.7; $p=0.18$).

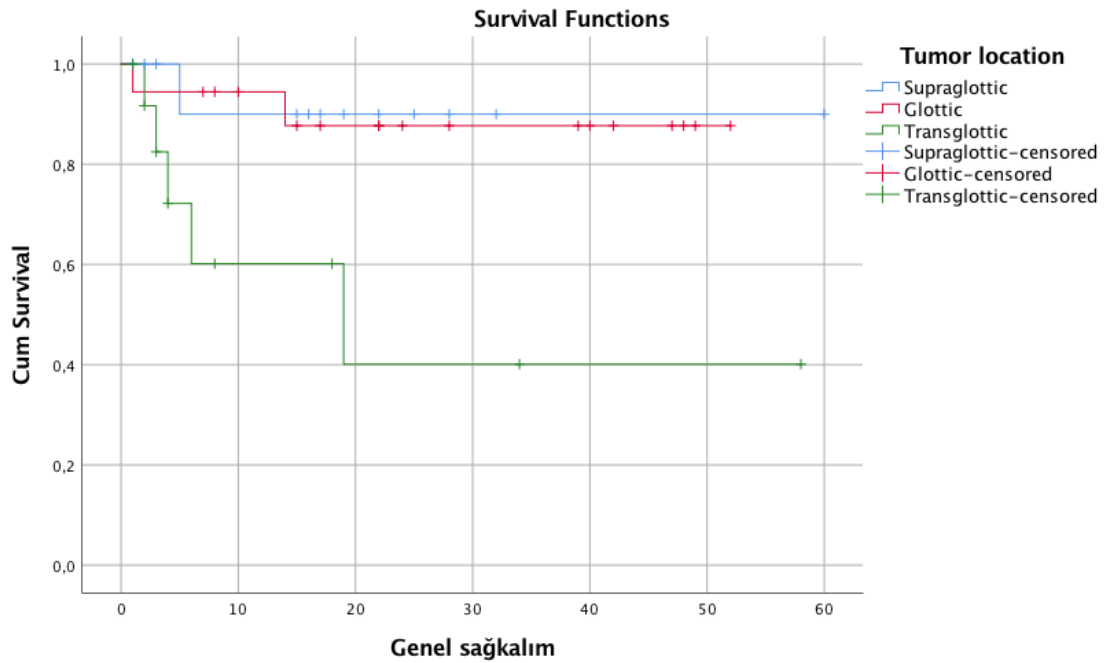


Şekil 32. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %68.7, %66.7; $p=0.18$).

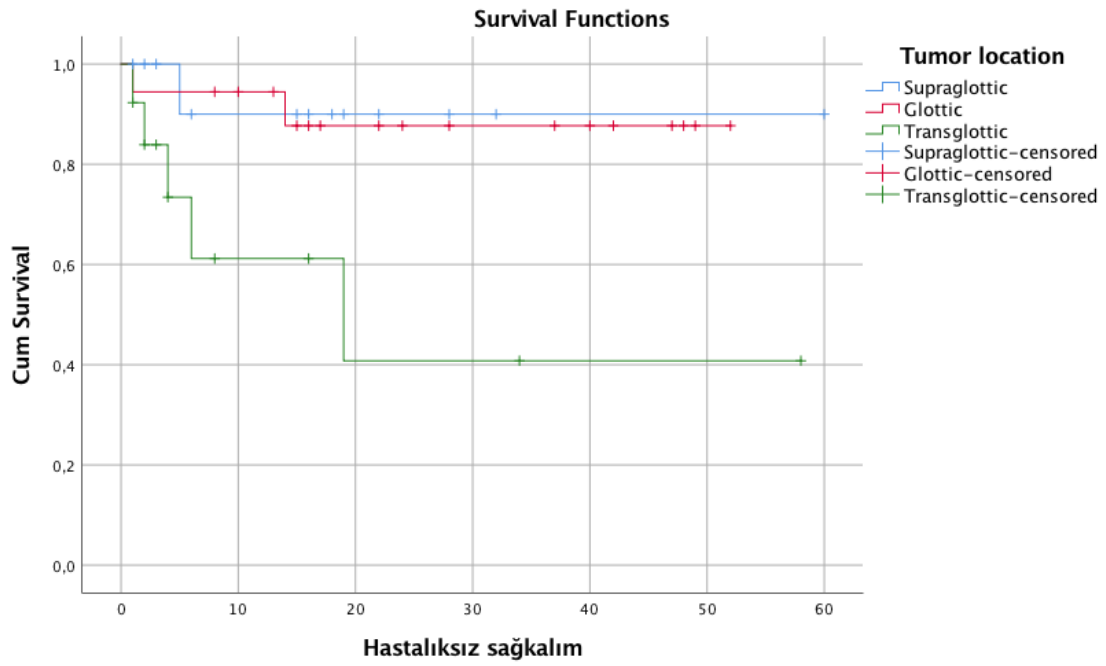


Şekil 33. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör diferansiyasyonunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Cis/İyi, Orta vs Az/kötü: 2-yıllık sağkalım: %100.0, %69.4, %66.7; $p=0.18$).

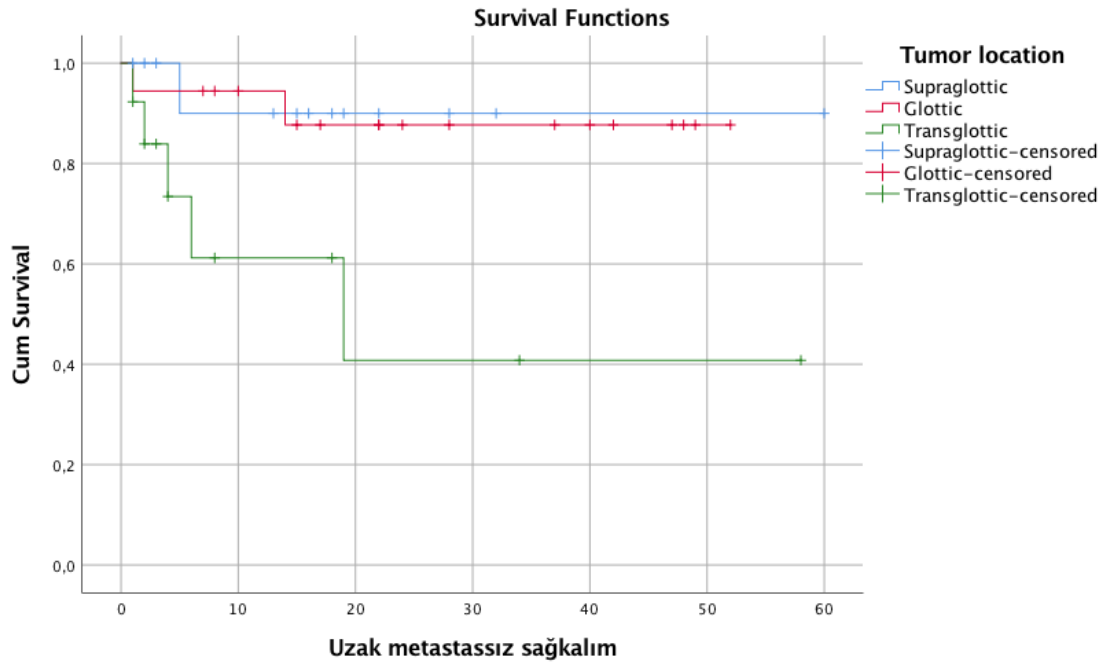
4.5.6. Larenks Kanserinde Tümör Konumunun Prognostik Rolünün Analizi



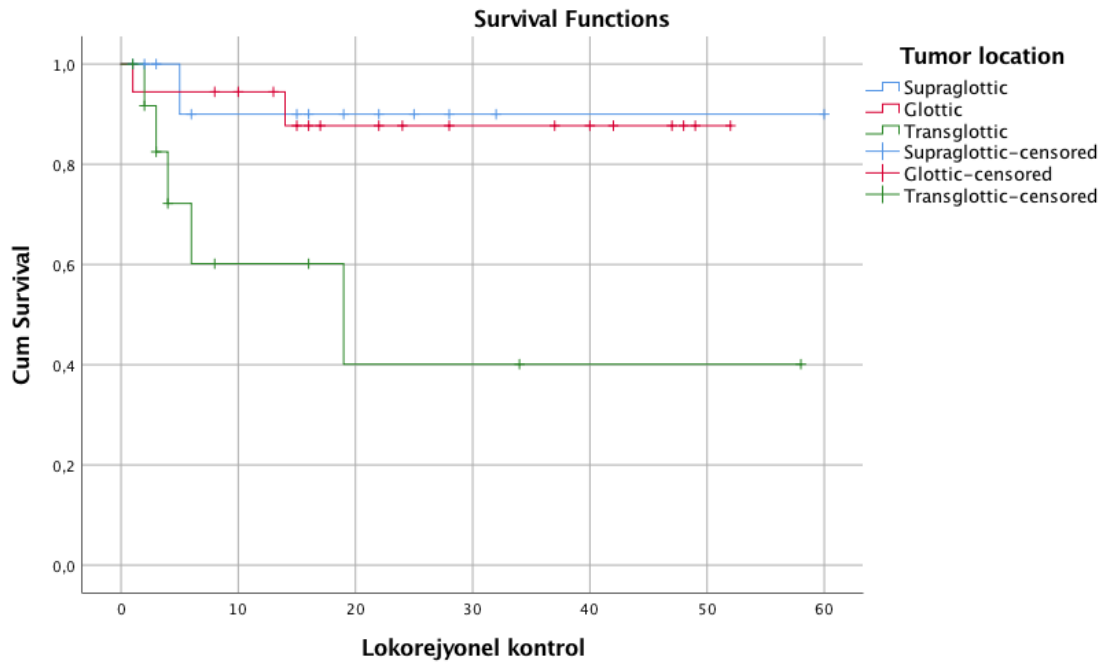
Şekil 34. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.1; $p=0.02$).



Şekil 35. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.8; $p=0.02$).

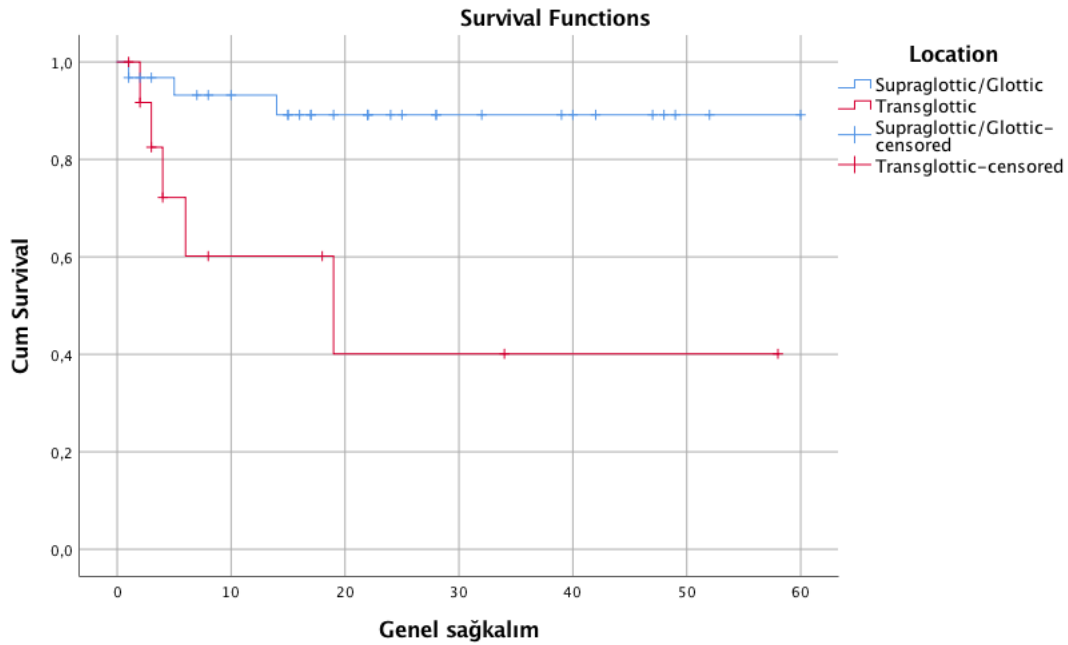


Şekil 36. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.8; $p=0.02$).

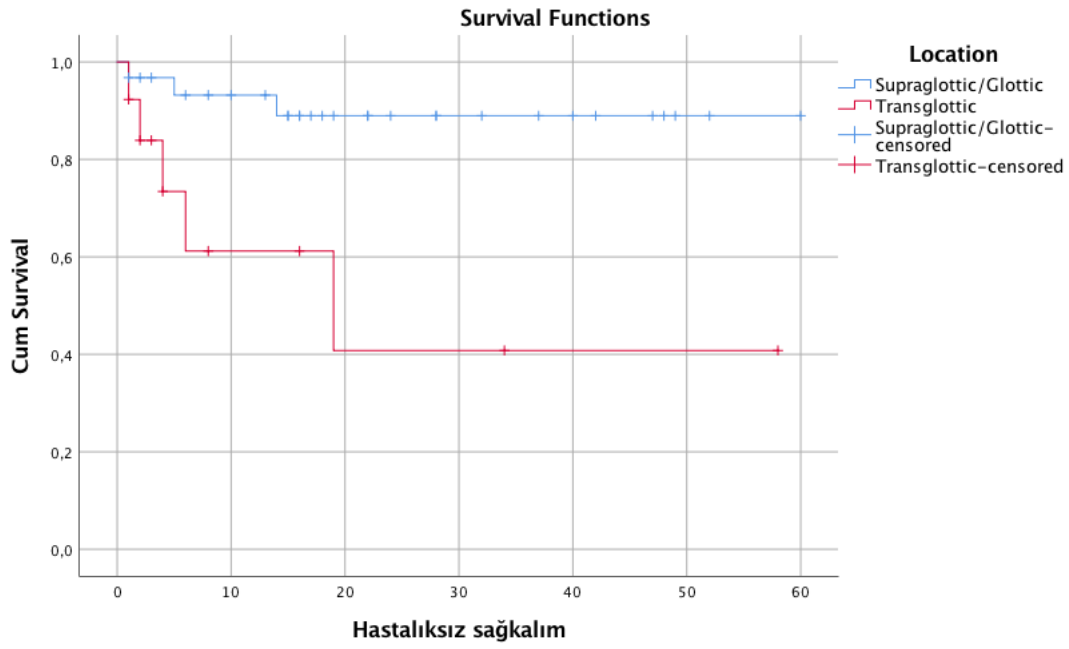


Şekil 37. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör konumunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik, Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %90.0, %87.7, %40.1; $p=0.02$).

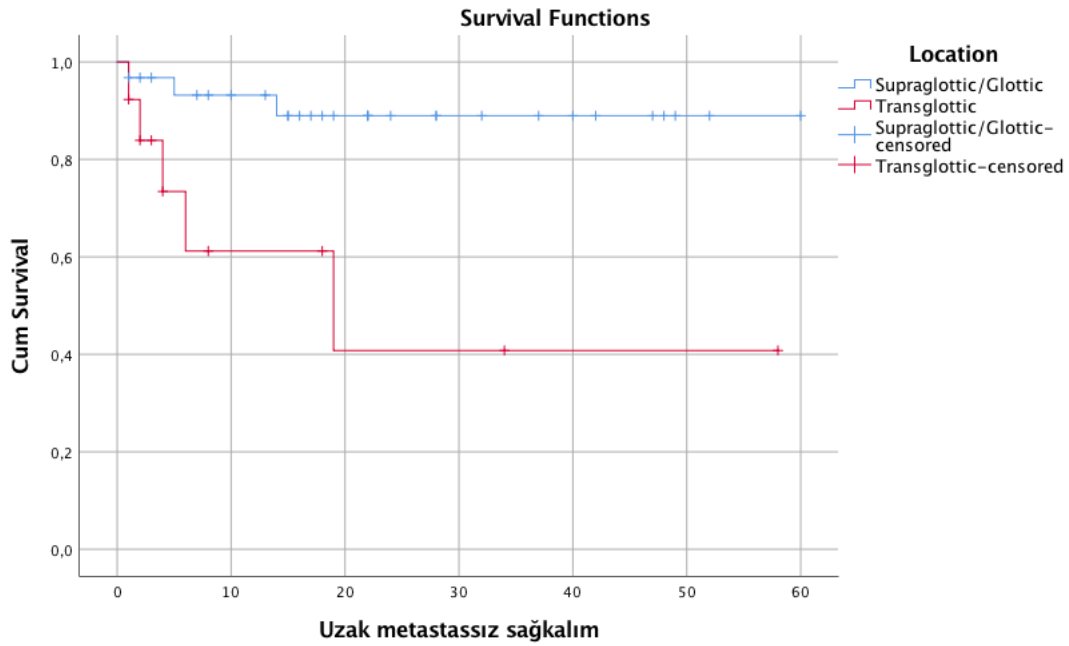
4.5.7. Larenks Kanserinde Tümör Yerleşim Bölgelerinin Prognostik Rolünün Analizi



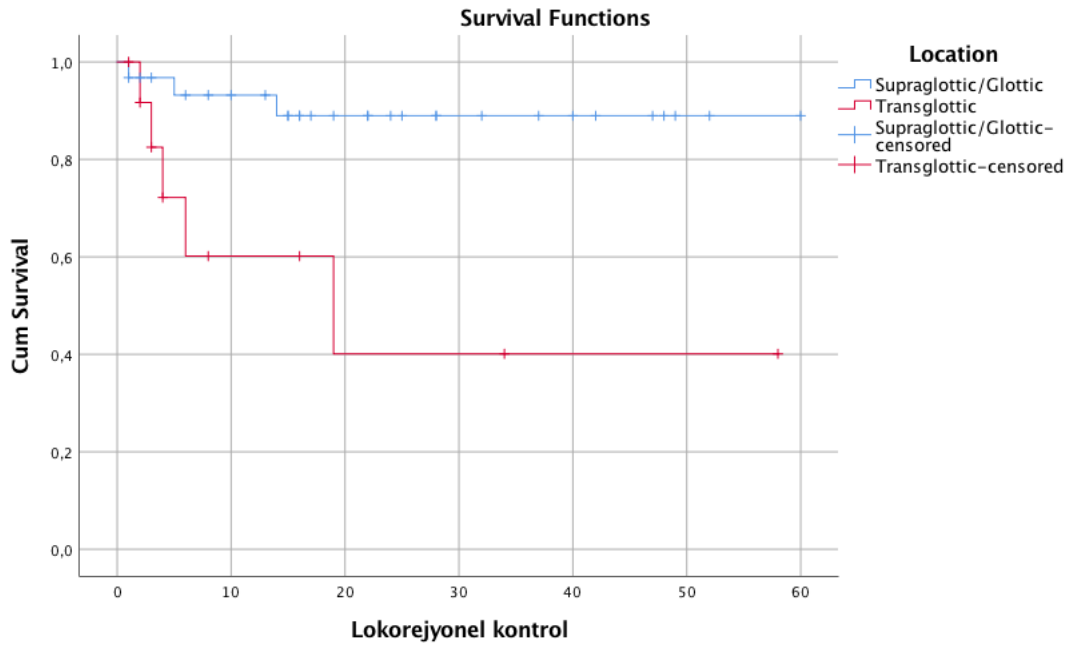
Şekil 38. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.1 vs %40.1; $p=0.005$).



Şekil 39. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.8; $p=0.006$).

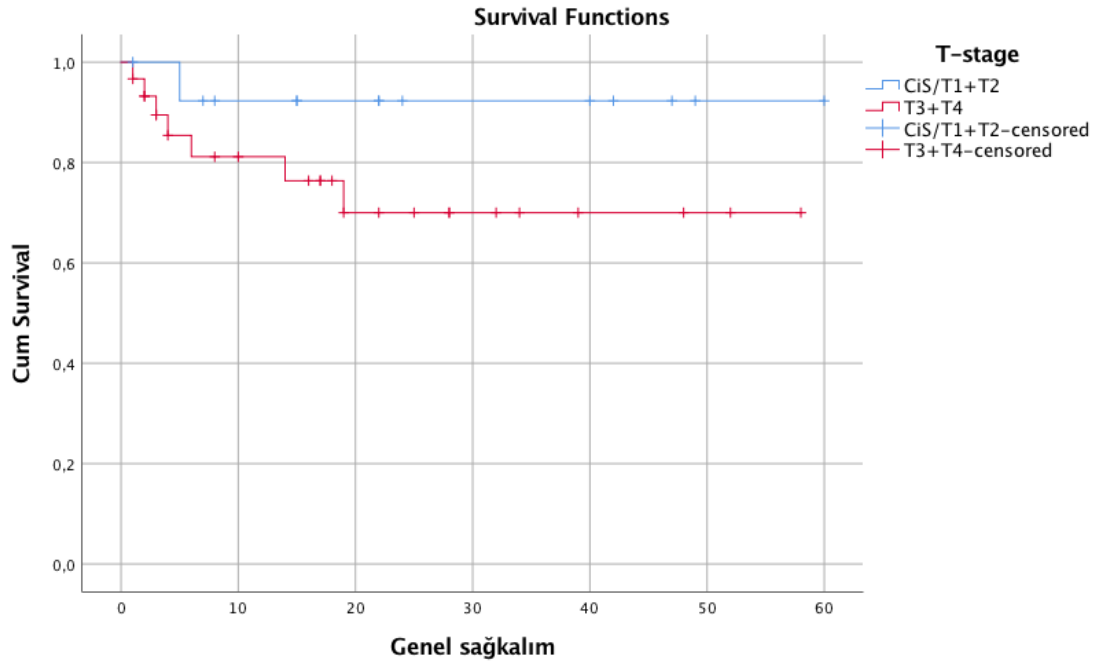


Şekil 40. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.1; $p=0.005$).

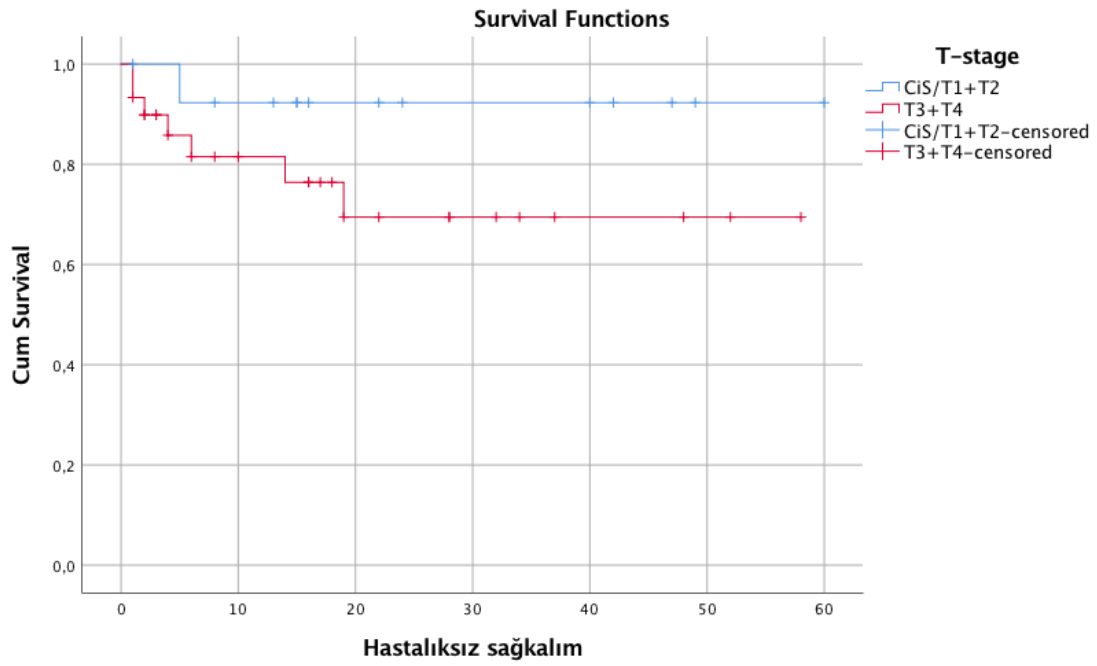


Şekil 41. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör yerleşim bölgelerinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Supraglottik/Glottik vs Transglottik: 2-yıllık sağkalım: %89.0 vs %40.1; $p=0.005$).

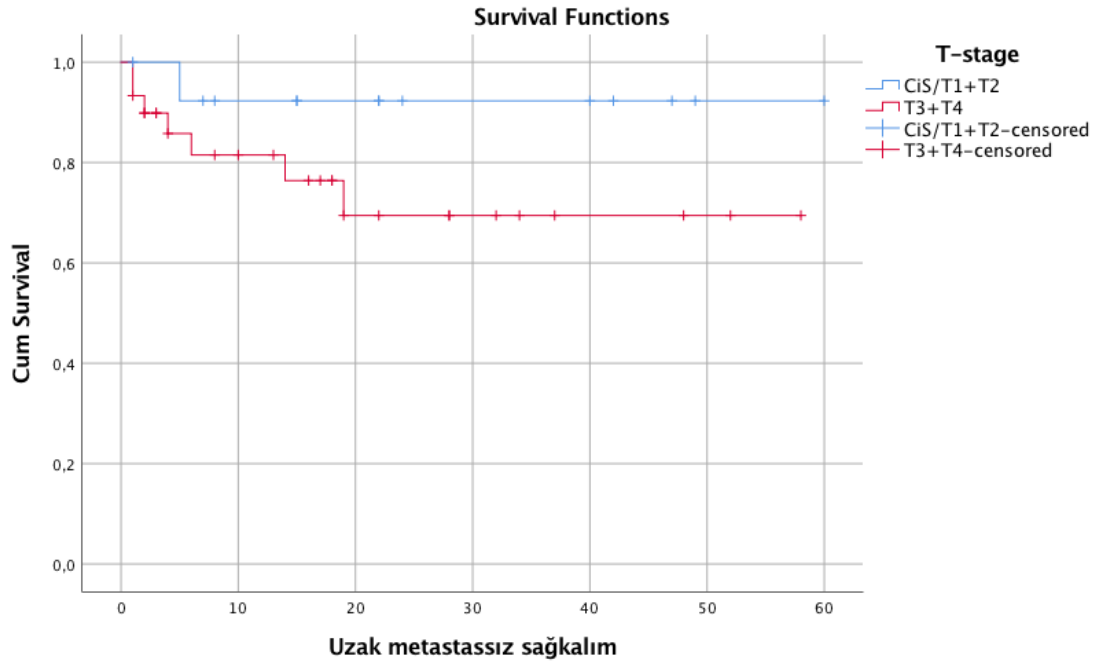
4.5.8. Larenks Kanseri T-Evresinin Prognostik Rolünün Analizi



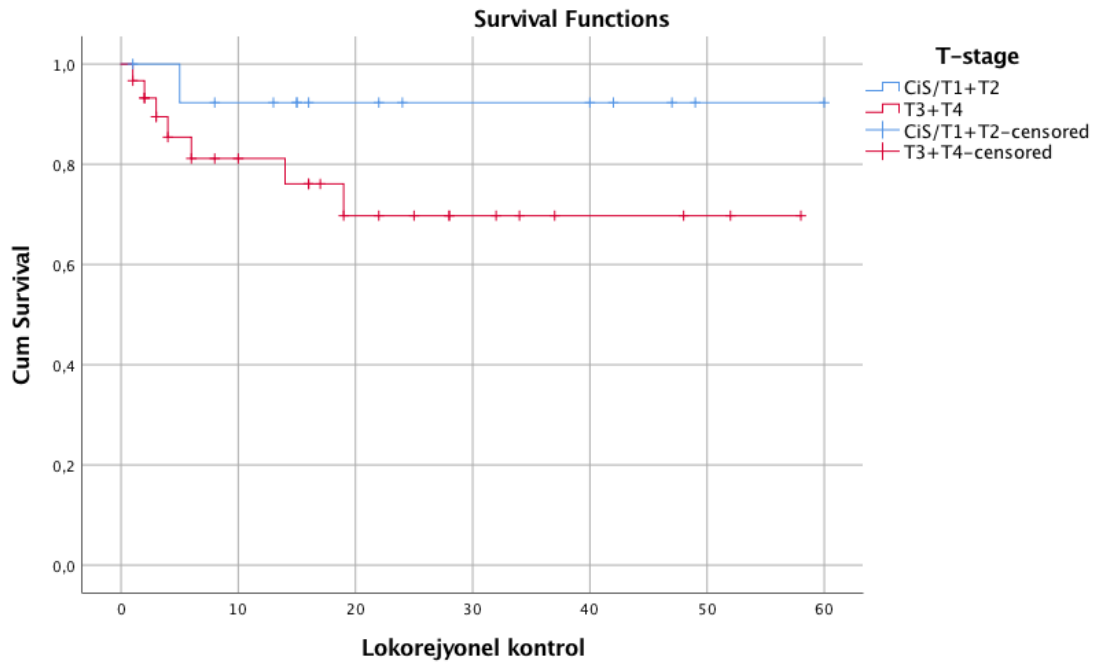
Şekil 42. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %70.0; $p=0.16$).



Şekil 43. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.5; $p=0.16$).

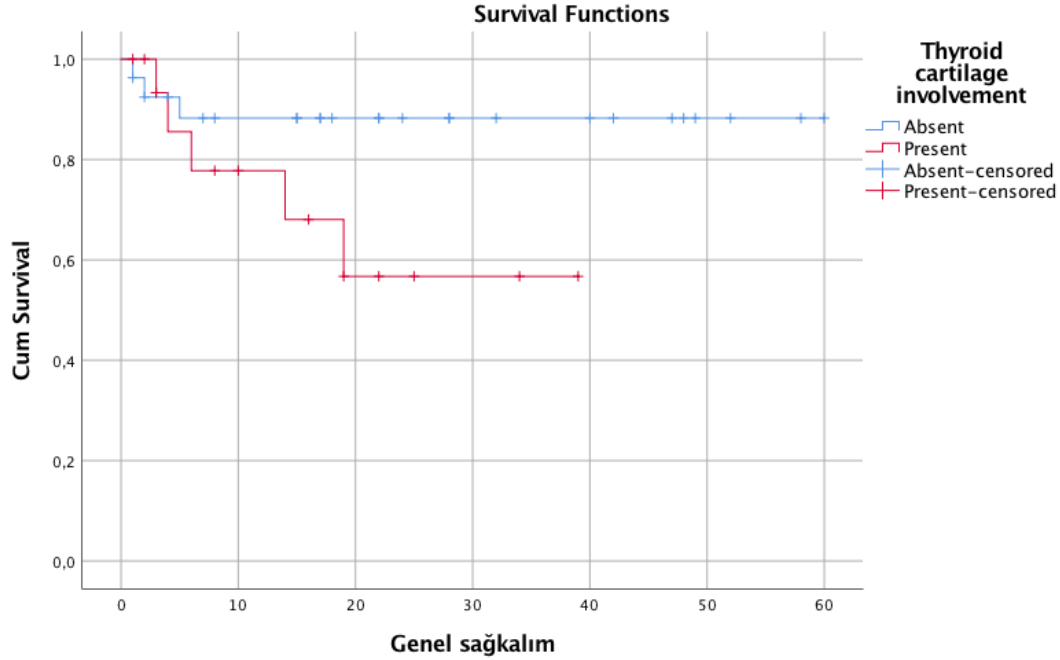


Şekil 44. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.5; $p=0.16$).

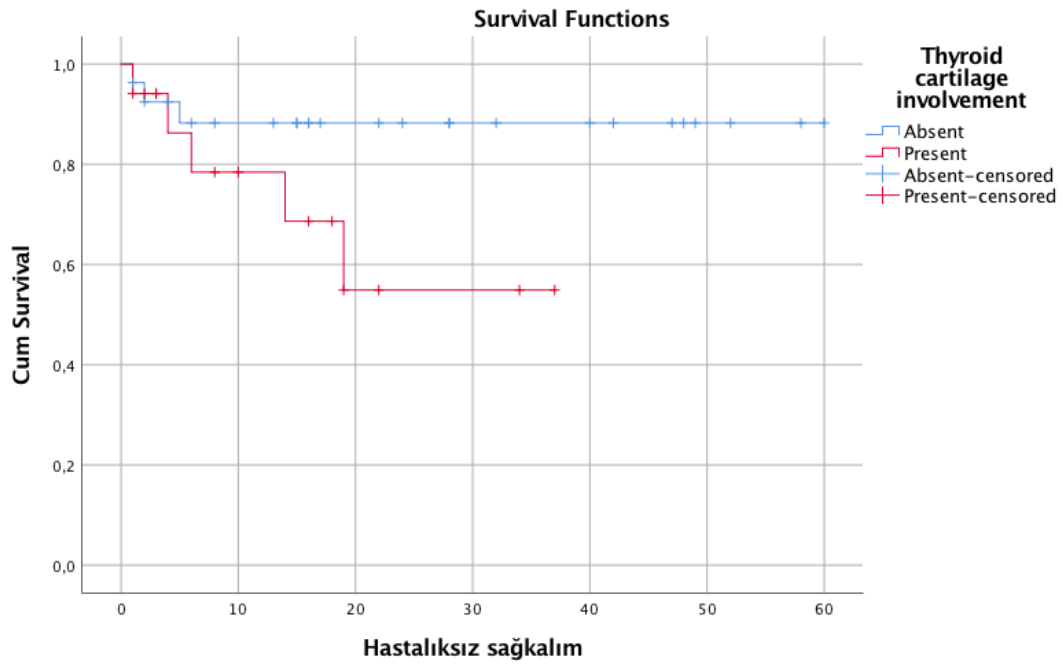


Şekil 45. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda T-Evresinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (CiS/T1+T2 vs T3+T4: 2-yıllık sağkalım: %92.3 vs %69.7; $p=0.17$).

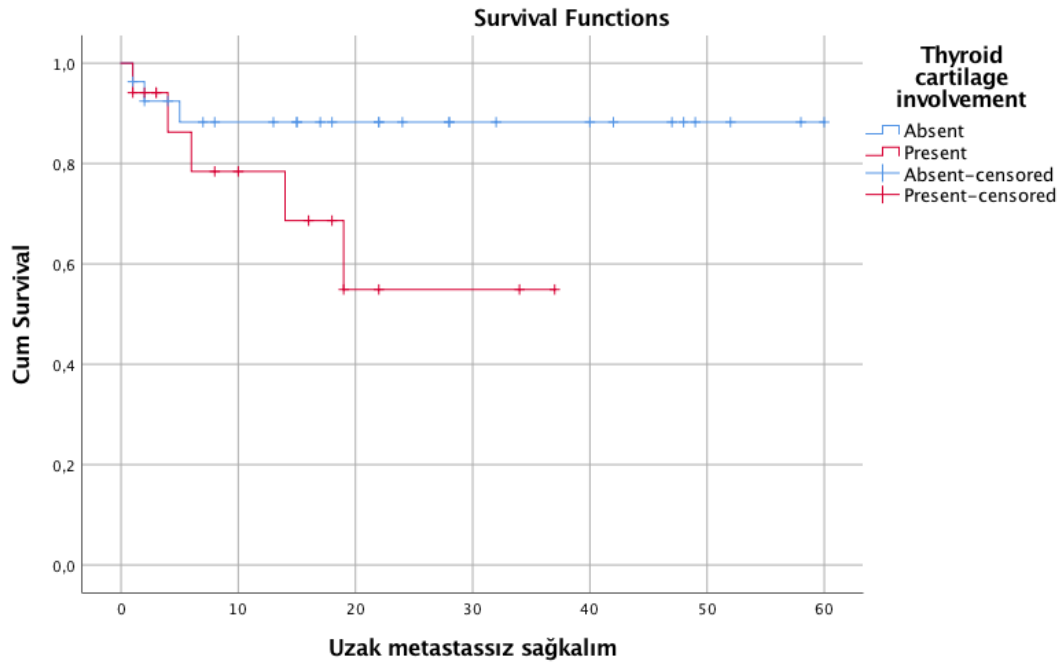
4.5.9. Larenks Kanseriinde Tiroid Kıkırdak Tutulumunun Prognostik Rolünün Analizi



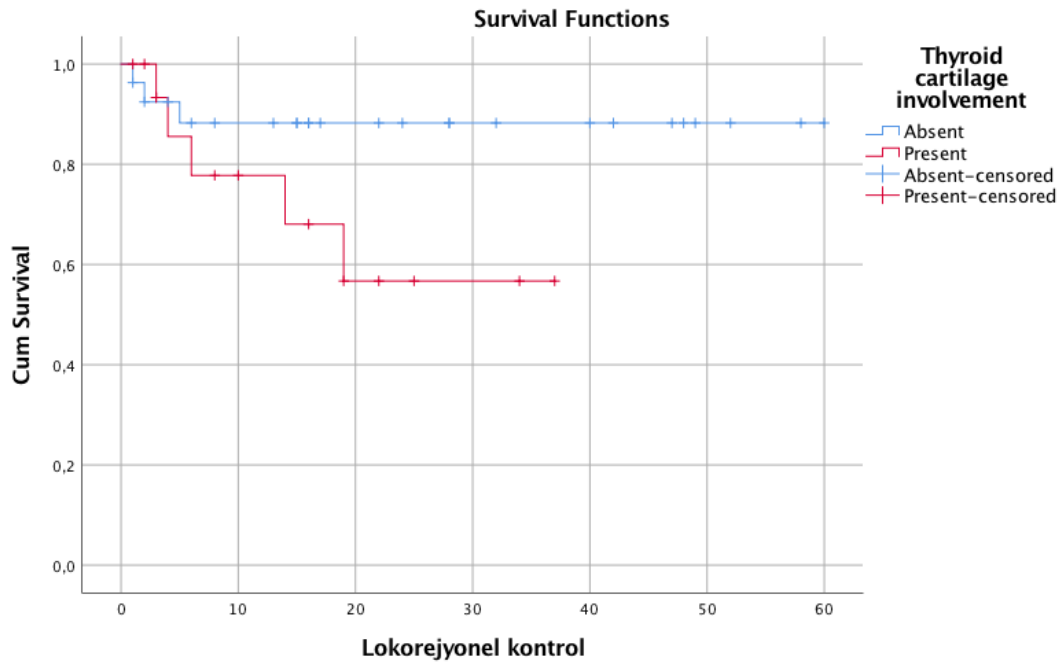
Şekil 46. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %56.7; $p=0.10$).



Şekil 47. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %54.9; $p=0.09$).

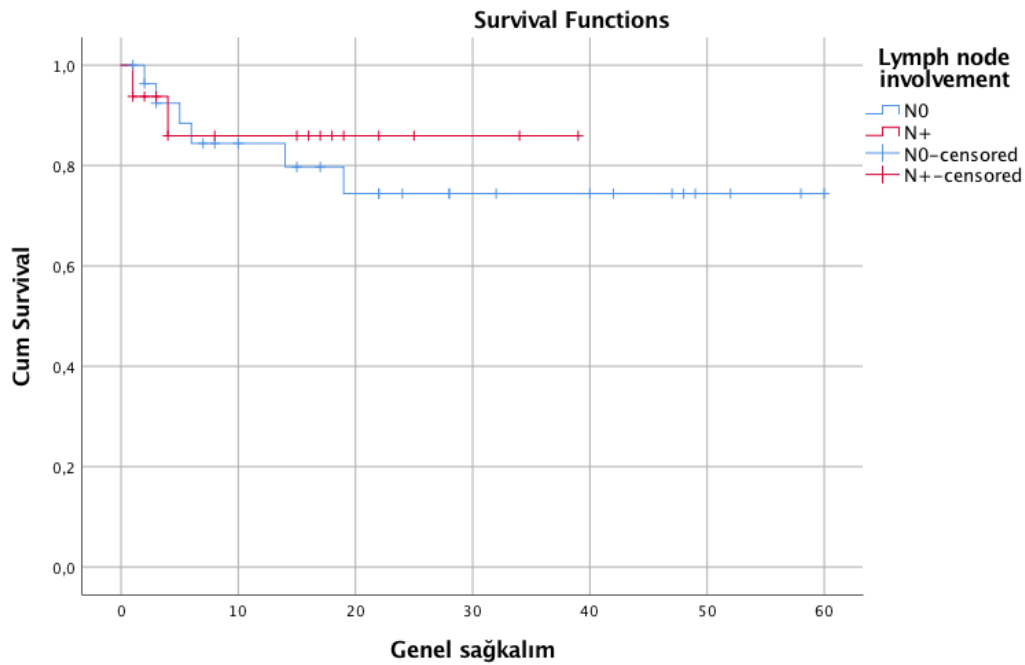


Şekil 48. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %54.9; $p=0.09$).

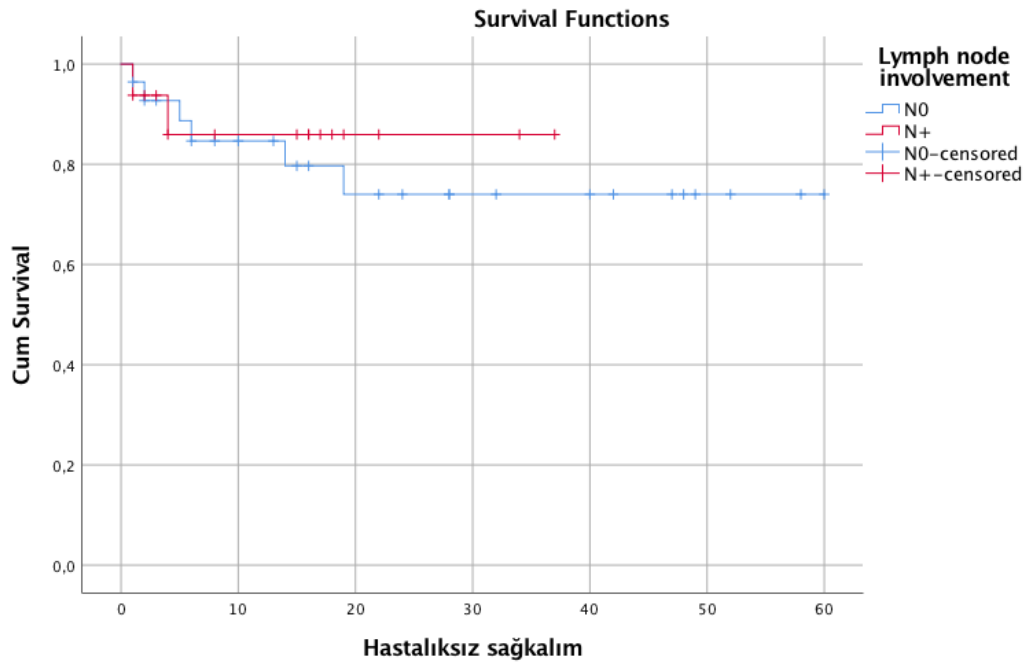


Şekil 49. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tiroid kıkırdak tutulumunun lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Tiroid kıkırdak tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %88.2 vs %56.7; $p=0.10$).

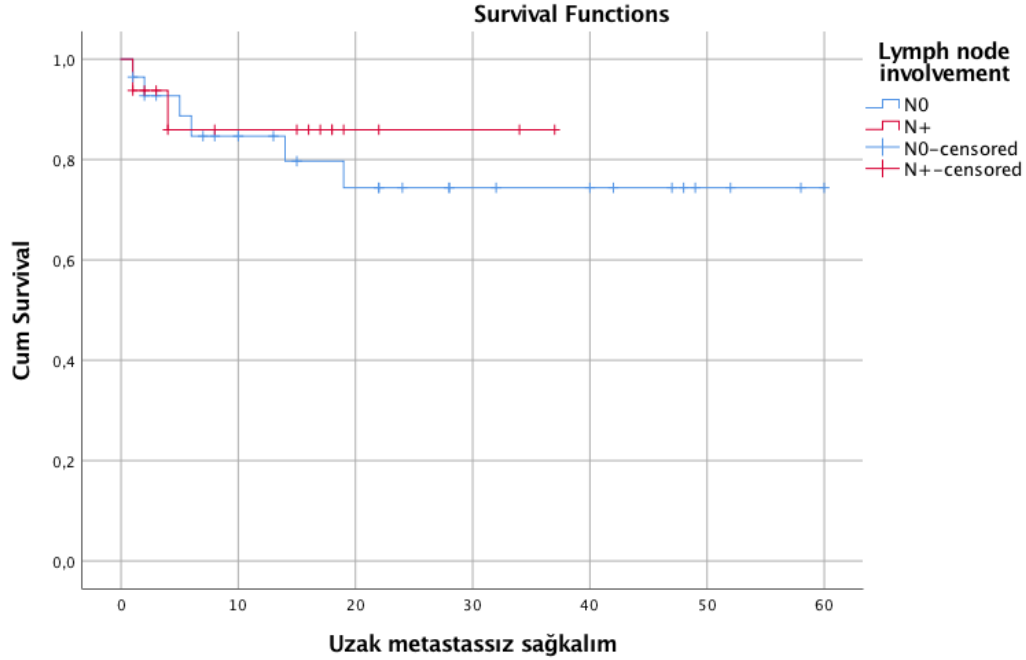
4.5.10. Larenks Kanserinde Lenf Nodu Tutulumunun Prognostik Rolünün Analizi



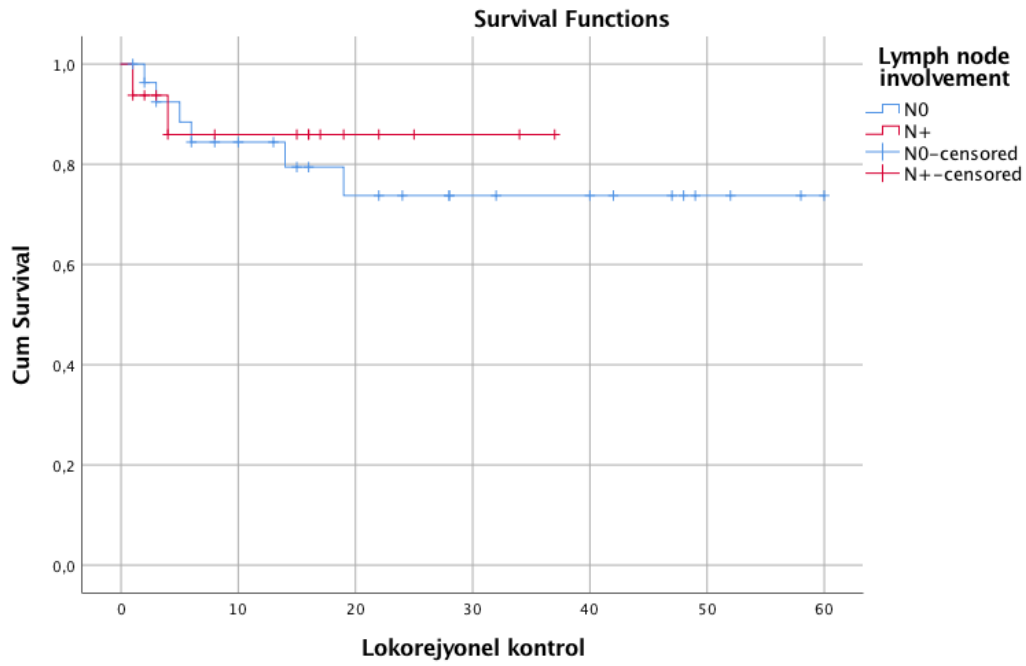
Şekil 50. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.4 vs %85.9; $p=0.65$).



Şekil 51. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.0 vs %85.9; $p=0.64$).

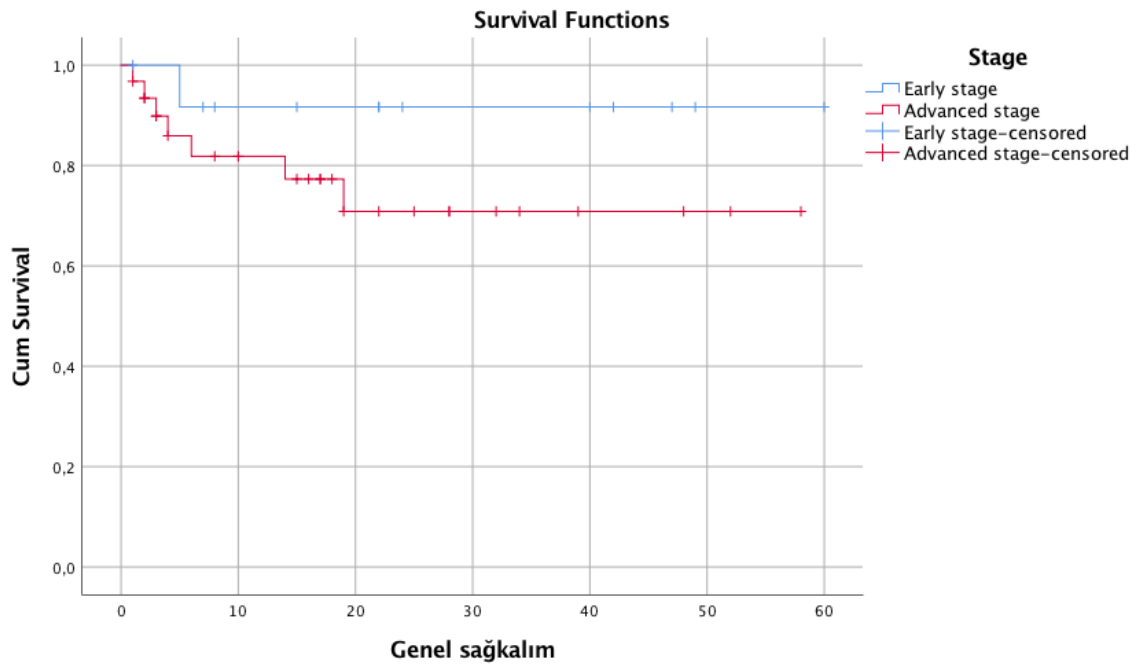


Şekil 52. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %74.4 vs %85.9; $p=0.65$).

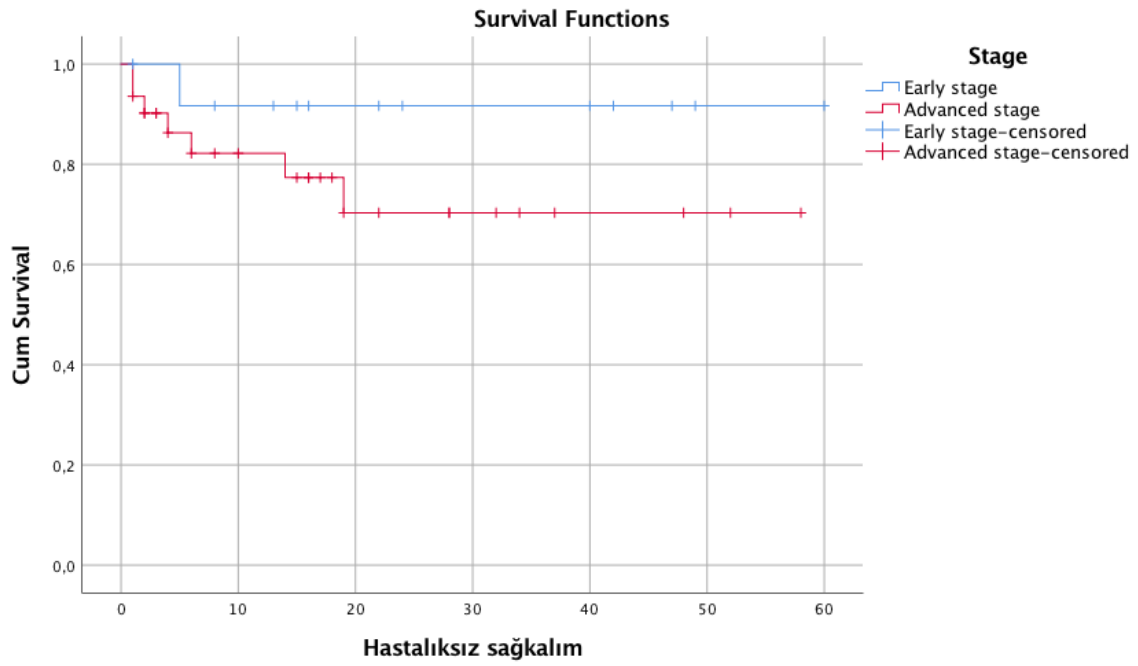


Şekil 53. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda lenf nodu tutulumunun lokorejyonel rekürrens üzerindeki prognostik rolü (Lenf nodu tutulumu (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %73.8 vs %85.9; $p=0.64$).

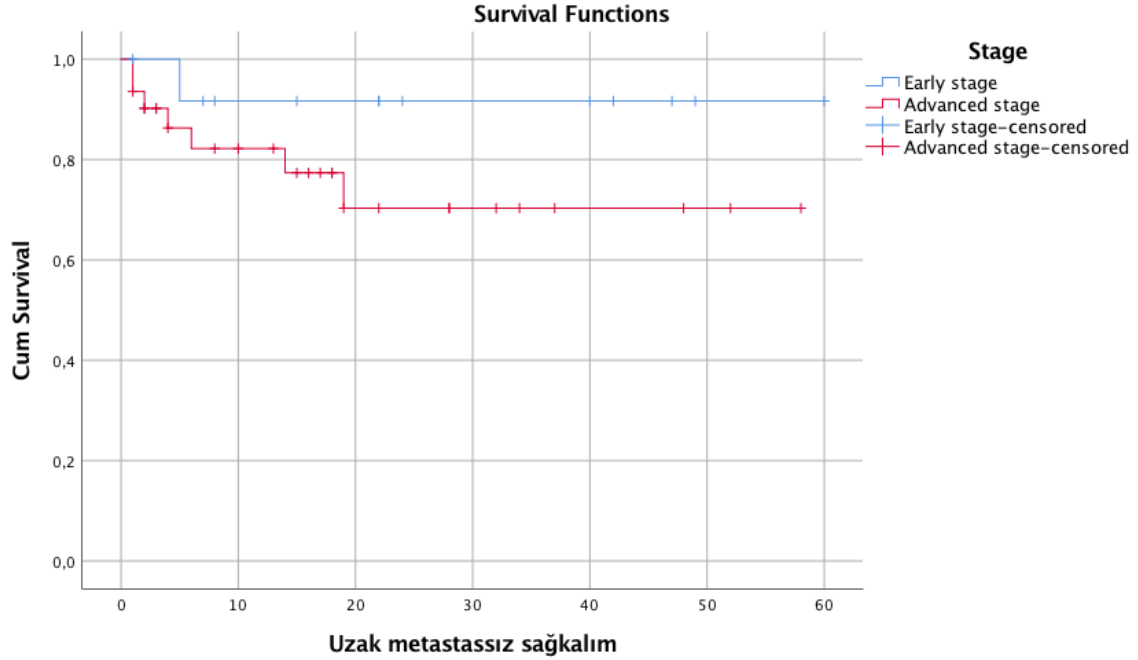
4.5.11. Larenks Kanserinde Tümör Evresinin Prognostik Rolünün Analizi



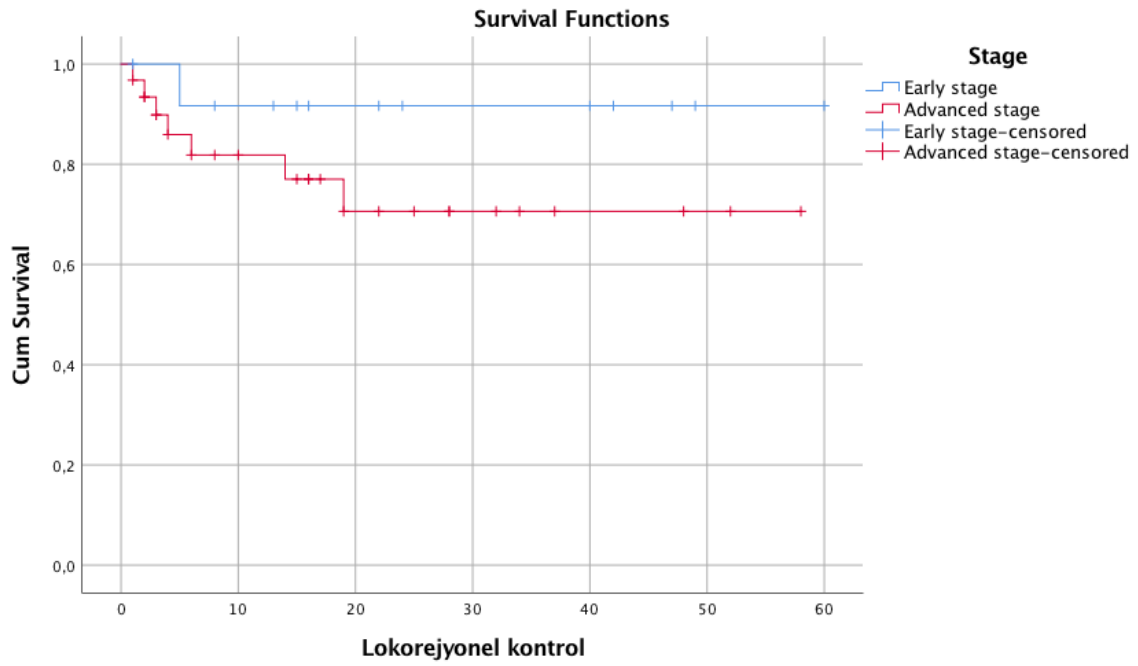
Şekil 54. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.9; $p=0.20$).



Şekil 55. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.3; $p=0.20$).

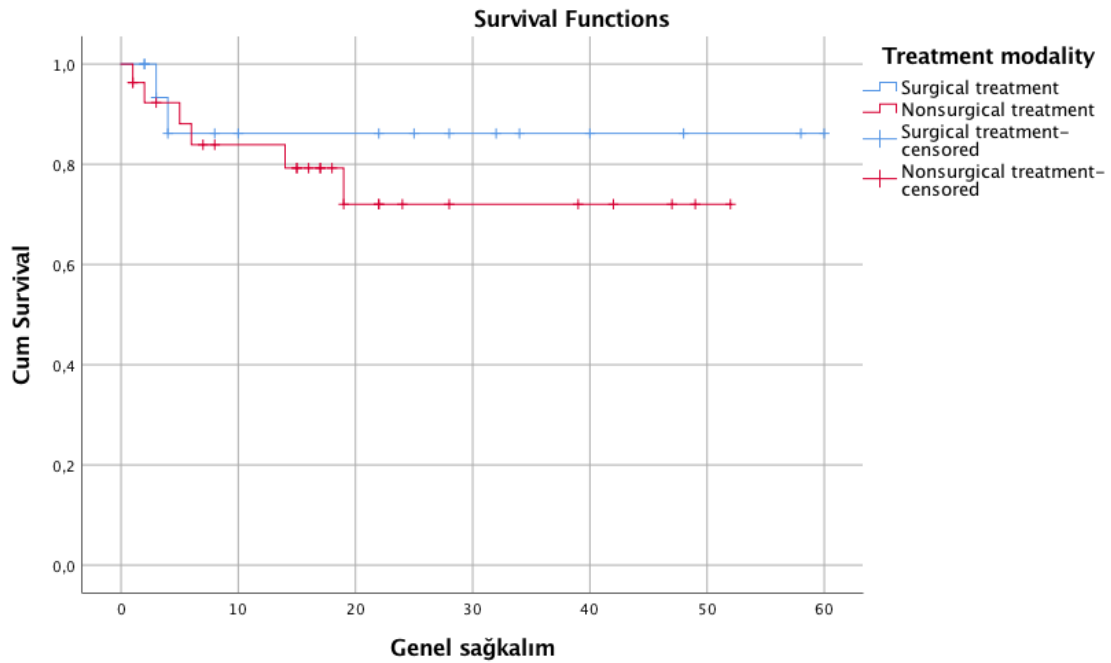


Şekil 56. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.3; $p=0.19$).

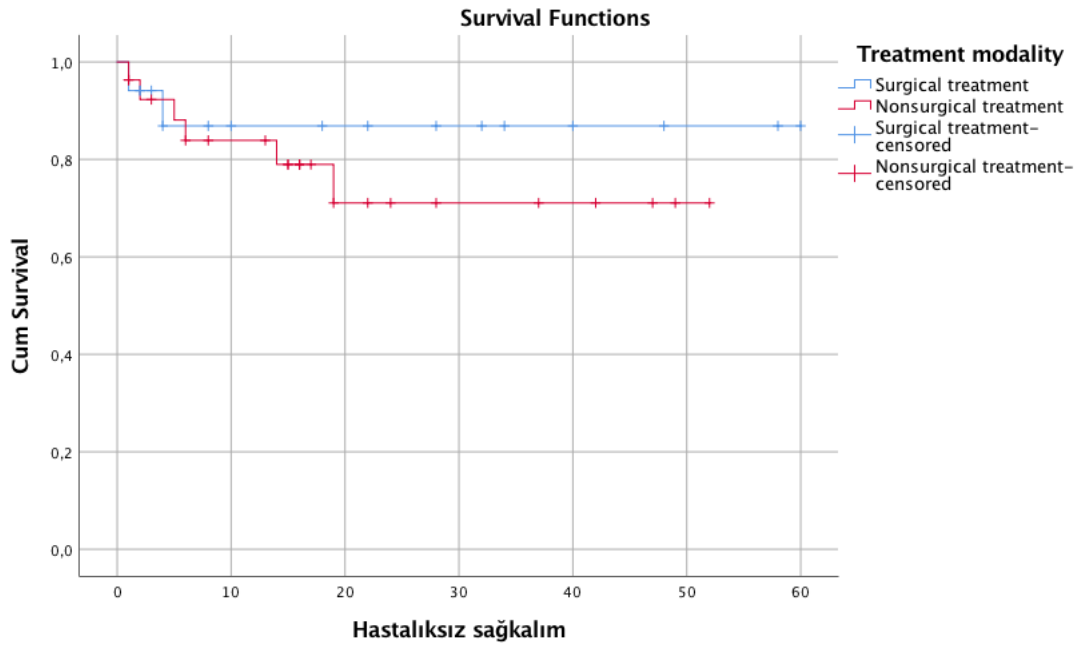


Şekil 57. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tümör evresinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Erken evre vs İleri evre: 2-yıllık sağkalım: %91.7 vs %70.6; $p=0.21$).

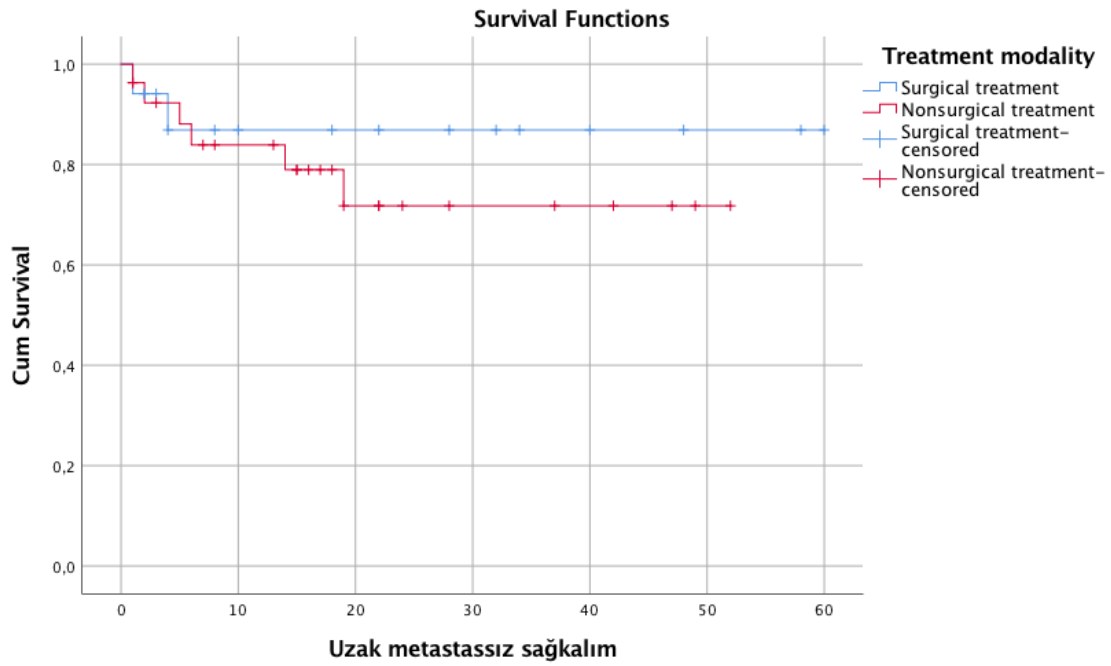
4.5.12. Larenks Kanserinde Tedavi Modalitesinin Prognostik Rolünün Analizi



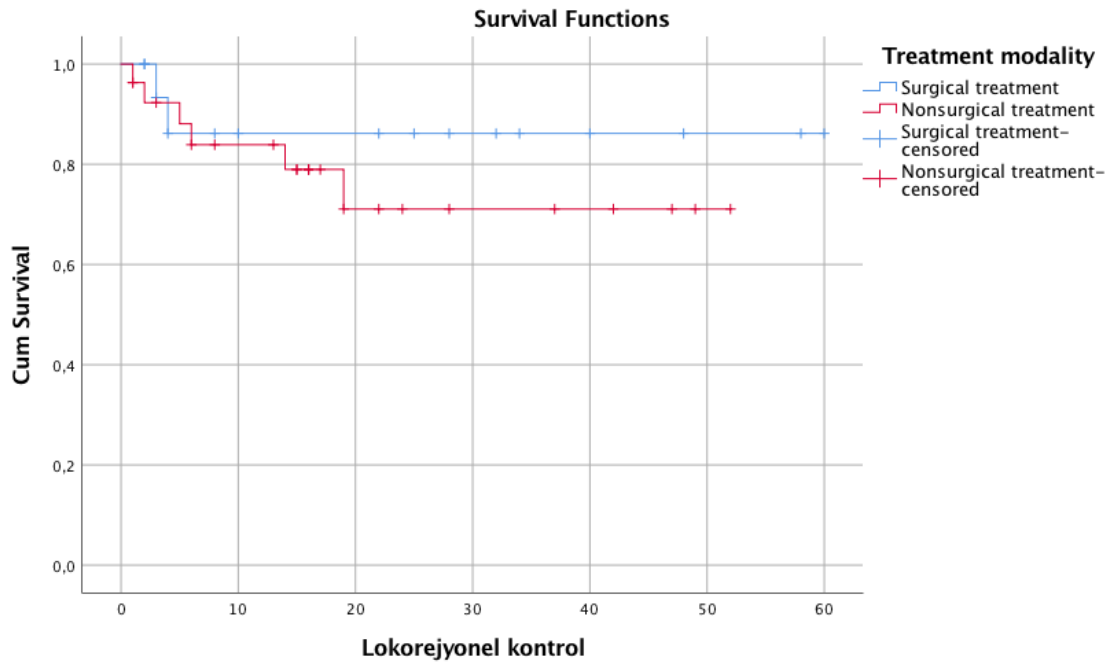
Şekil 58. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.2 vs %72.0; $p=0.45$).



Şekil 59. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.9 vs %71.1; $p=0.46$).



Şekil 60. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.9 vs %71.8; $p=0.47$).

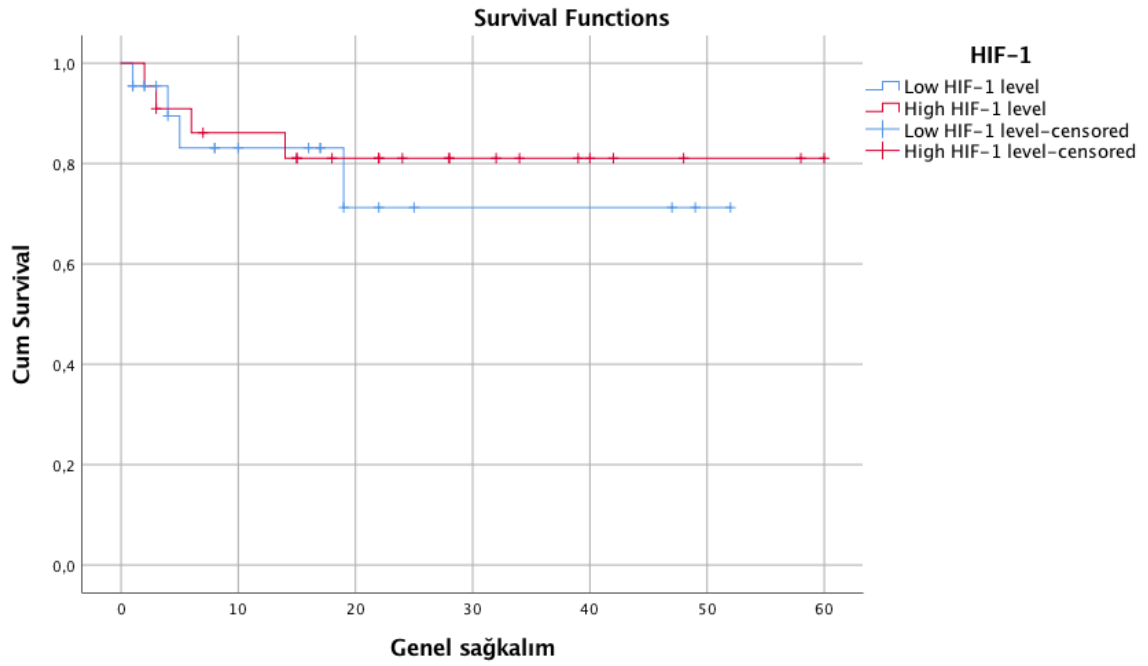


Şekil 61. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda tedavi modalitesinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (Cerrahi vs Cerrahi dışı: 2-yıllık sağkalım: %86.2 vs %71.1; $p=0.43$).

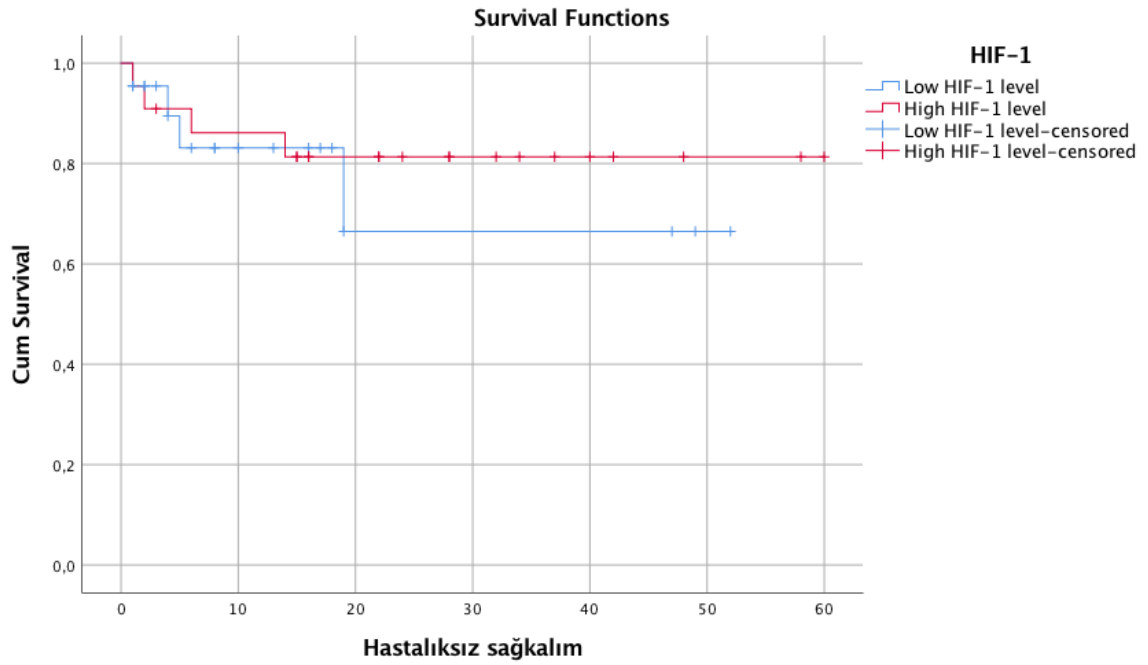
4.6. Larenks Malign Neoplazm Olgularında HIF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un Prognoz Üzerindeki Etkilerinin Değerlendirilmesi

Çalışmada, Grup C'deki olguların HIF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un “düşük” ve “yüksek” olmasına göre genel-, hastalıksız-, uzak metastassız sağkalım ve lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolleri **Şekil 62-85** ve **Tablo 5**'te sunulmuştur.

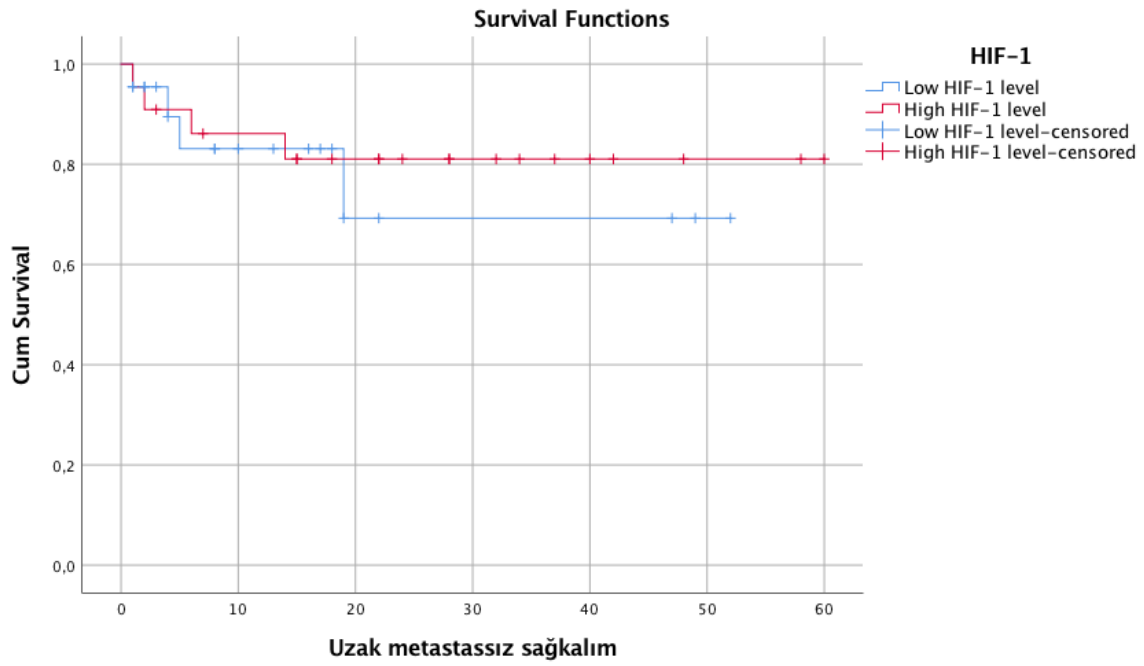
4.6.1. Serum HIF-1 Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



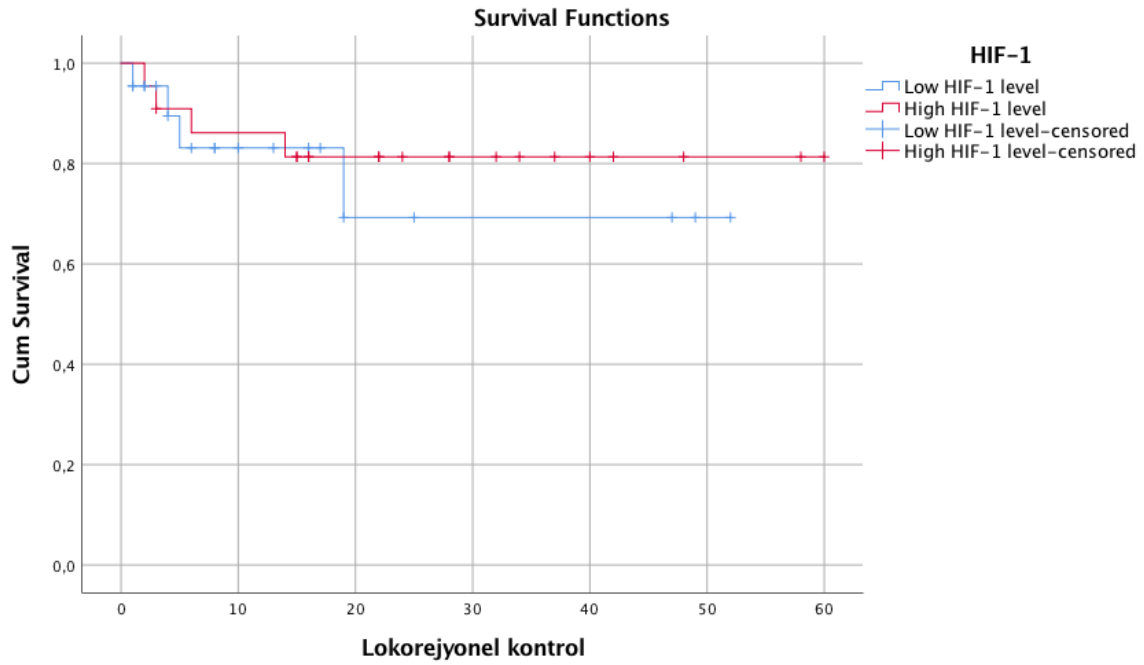
Şekil 62. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.7 vs %86.1; $p=0.67$).



Şekil 63. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.5 vs %81.3; $p=0.63$).

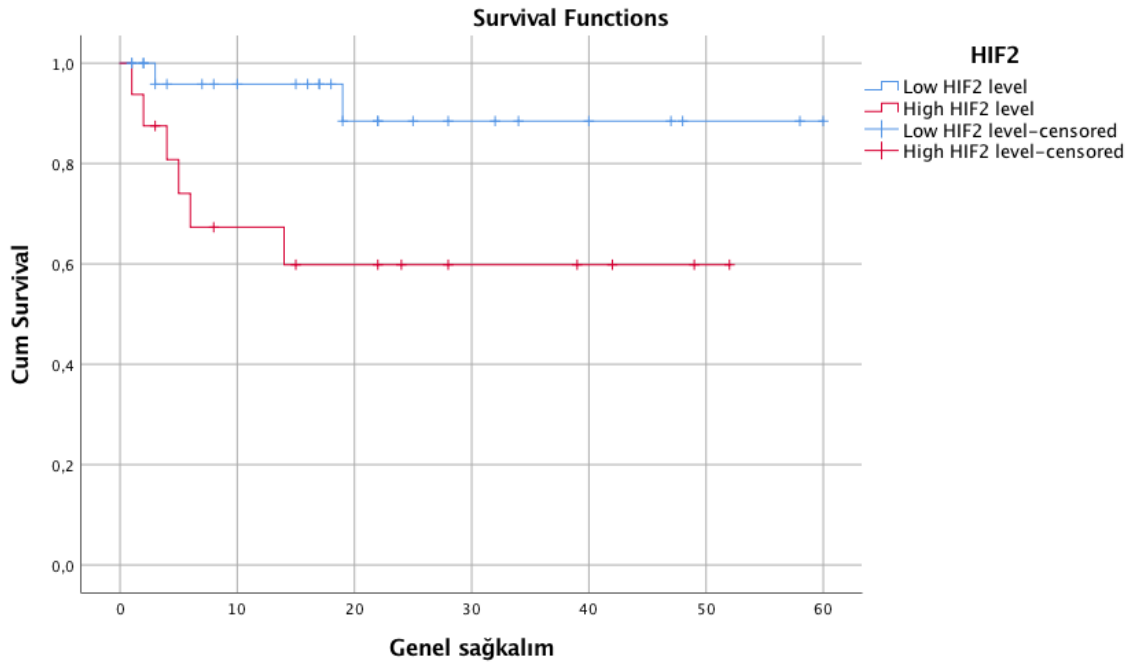


Şekil 64. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %69.2 vs %81.1; $p=0.67$).

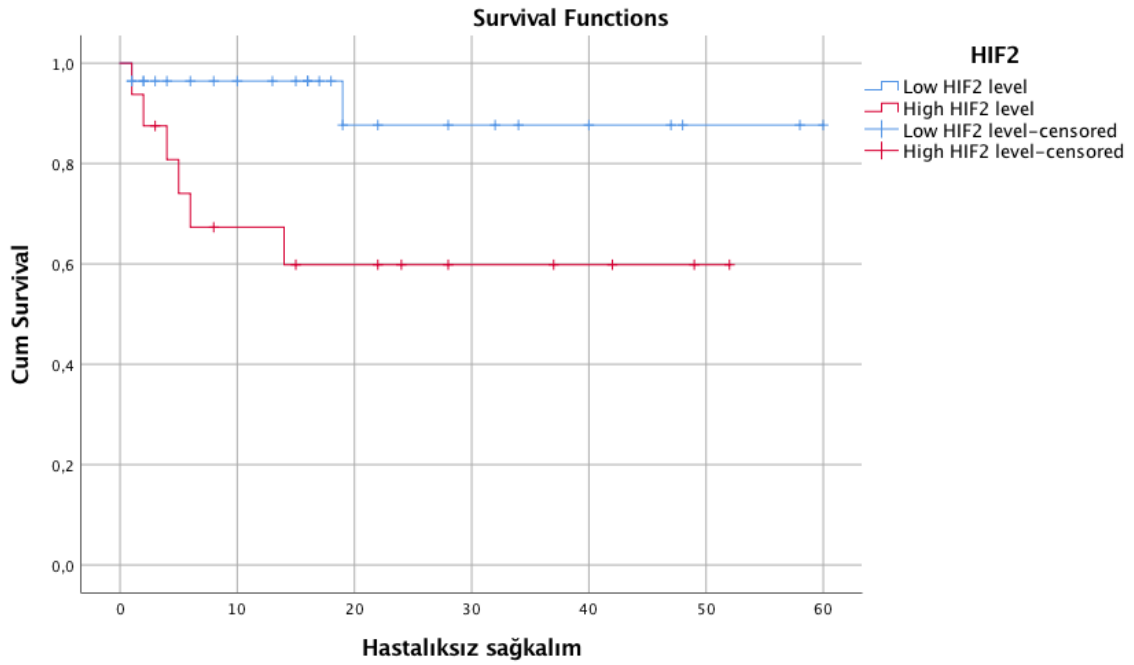


Şekil 65. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-1 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HIF-1 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %69.2 vs %81.3; $p=0.62$).

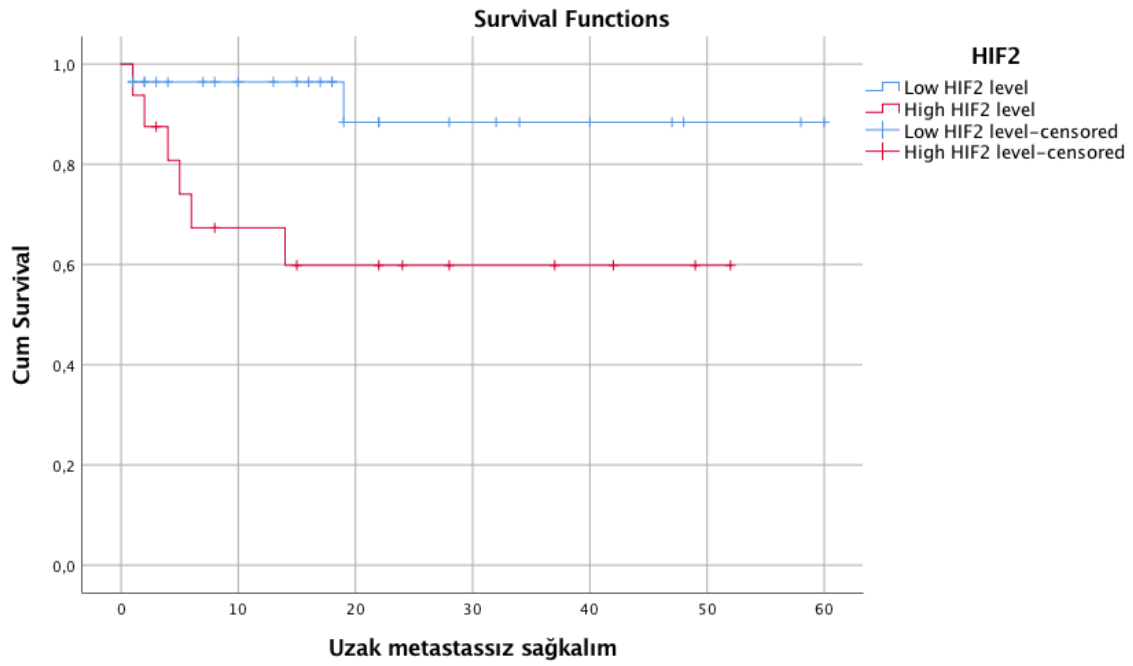
4.6.2. Serum HIF-2 Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



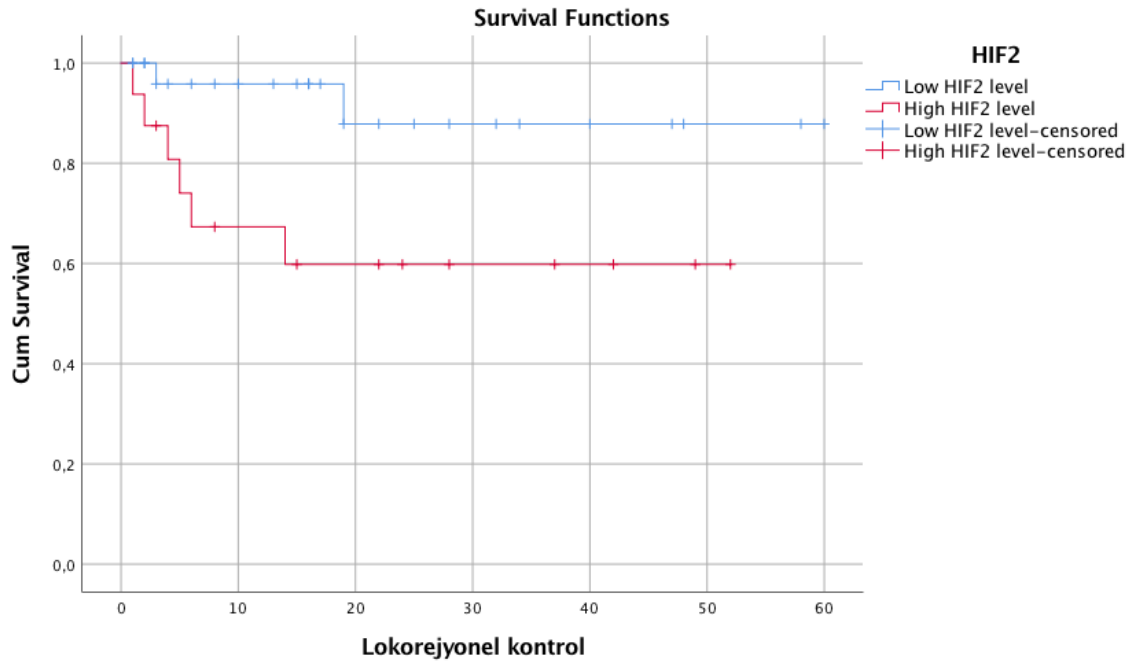
Şekil 66. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %88.5 vs %59.8; $p=0.02$).



Şekil 67. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-2 düzeyinin hastaliksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %87.7 vs %59.8; $p=0.02$).

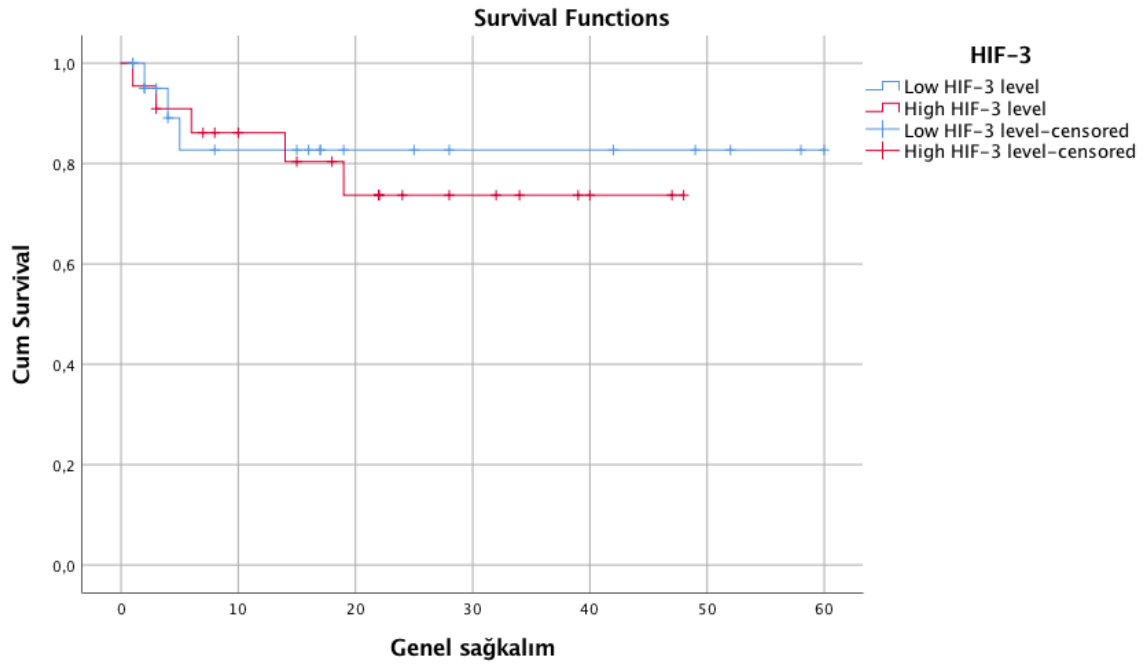


Şekil 68. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HİF-2 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HİF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %88.4 vs %59.8; $p=0.02$).

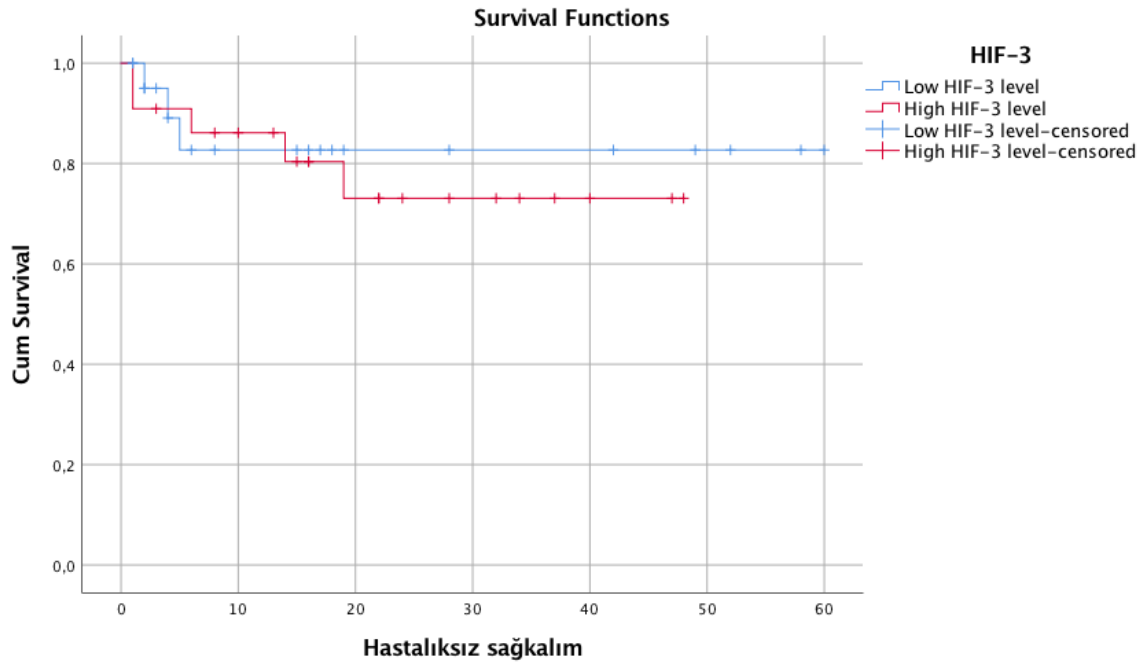


Şekil 69. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HİF-2 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HİF-2 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %87.8 vs %59.8; $p=0.02$).

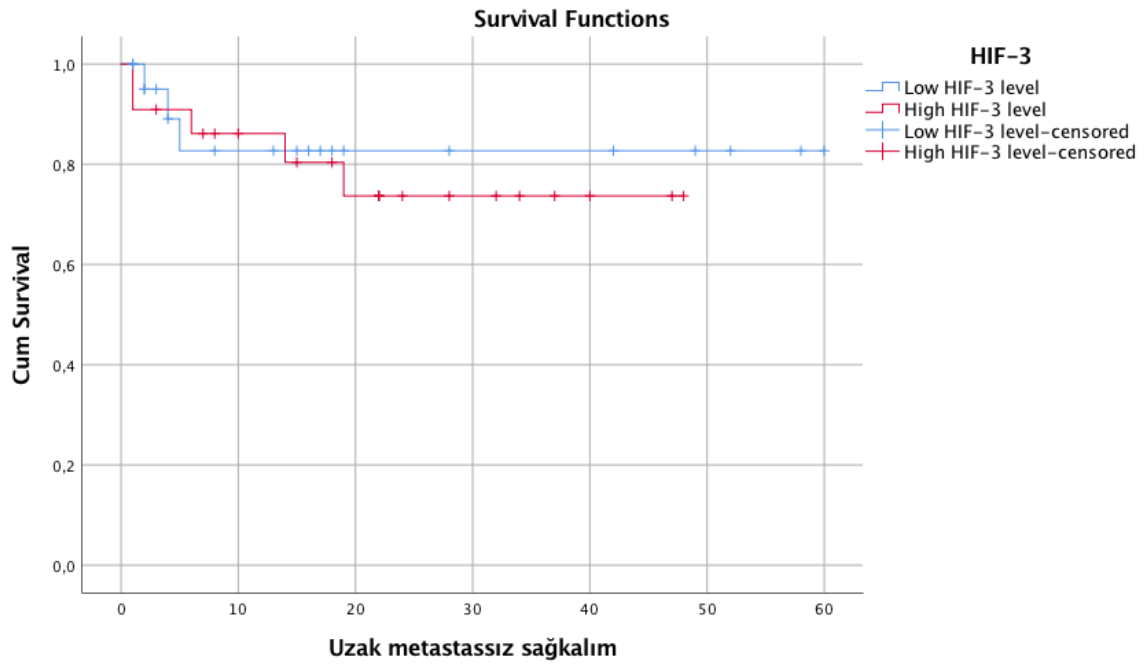
4.6.3. Serum HIF-3 Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



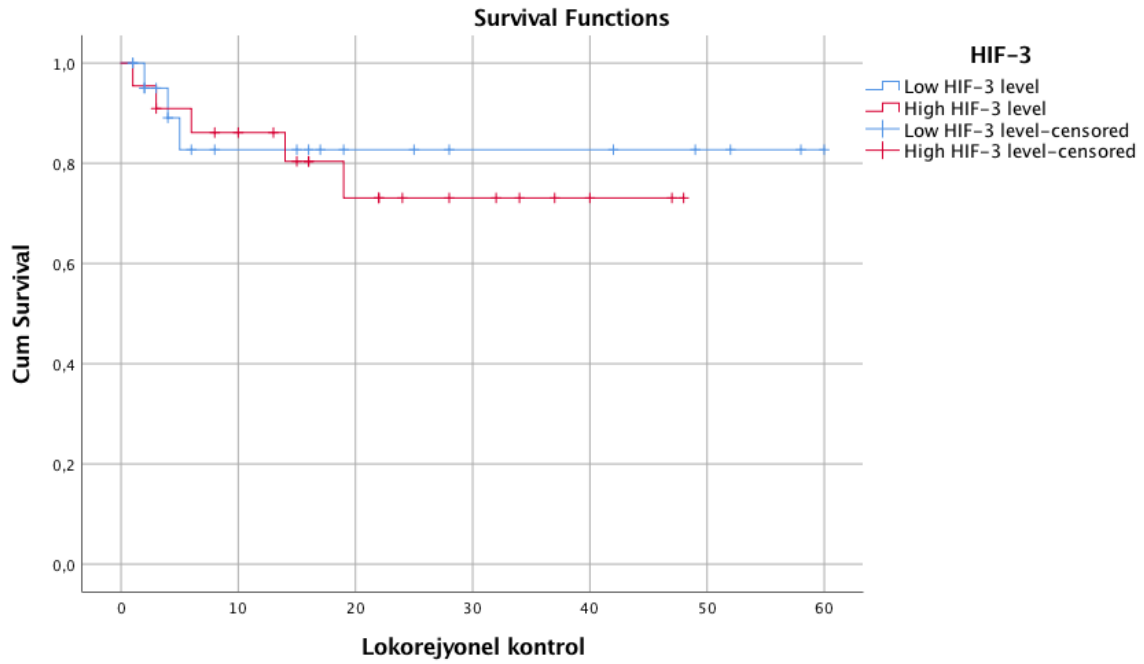
Şekil 70. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.7; $p=0.68$).



Şekil 71. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.1; $p=0.66$).

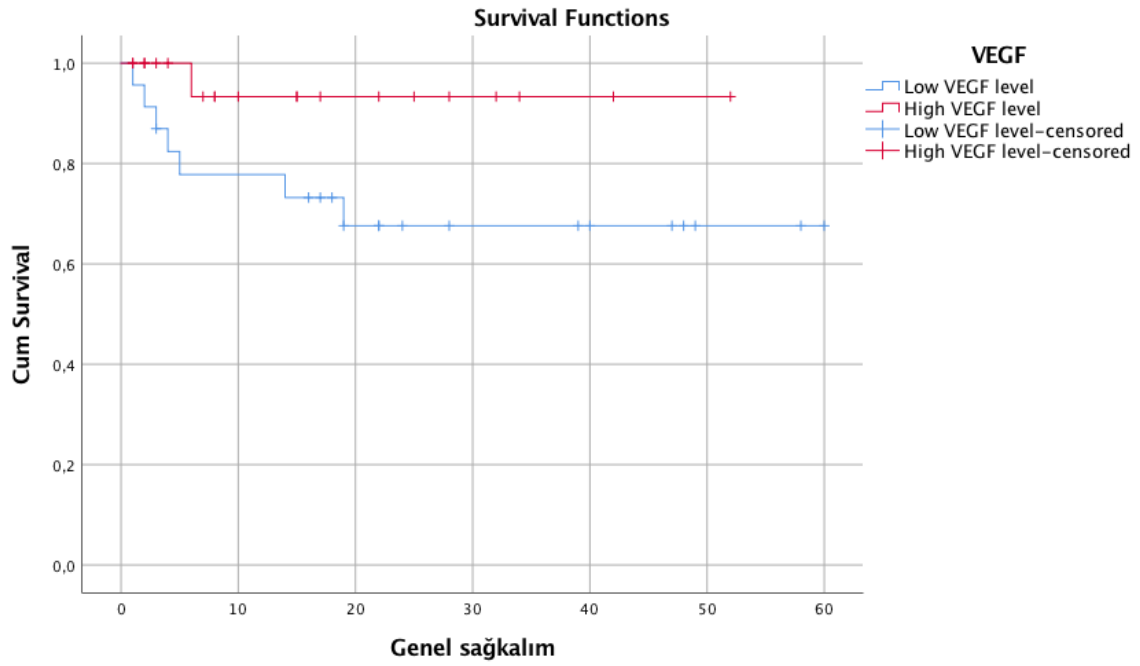


Şekil 72. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.7; $p=0.67$).

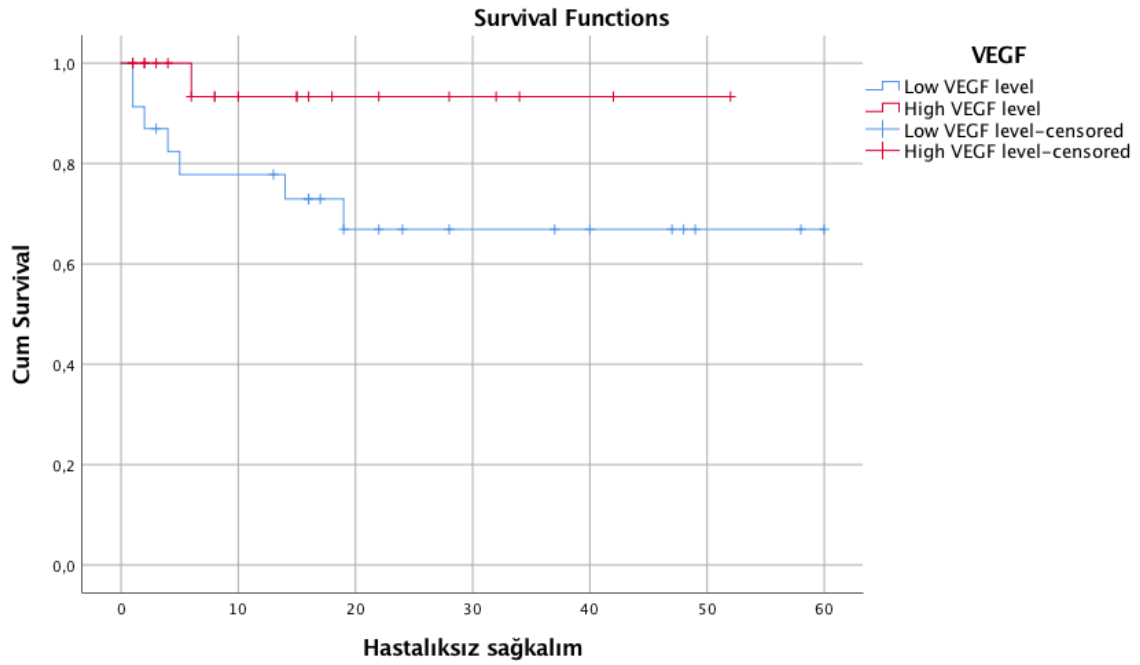


Şekil 73. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda HIF-3 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (HIF-3 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %82.7 vs %73.1; $p=0.68$).

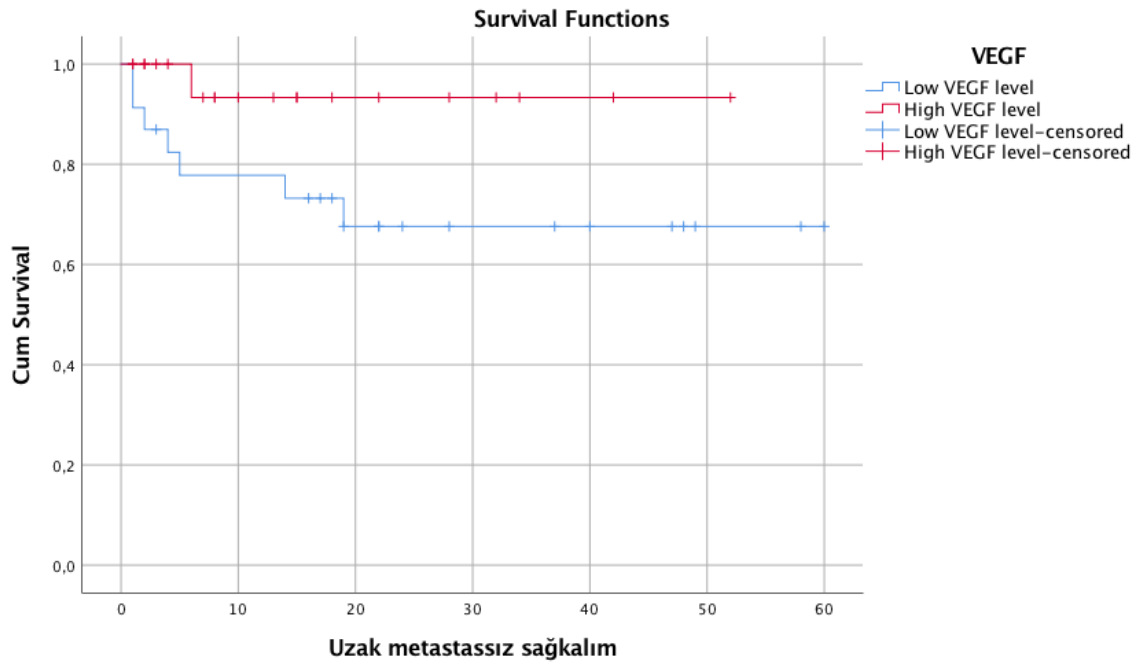
4.6.4. Serum VEBF Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



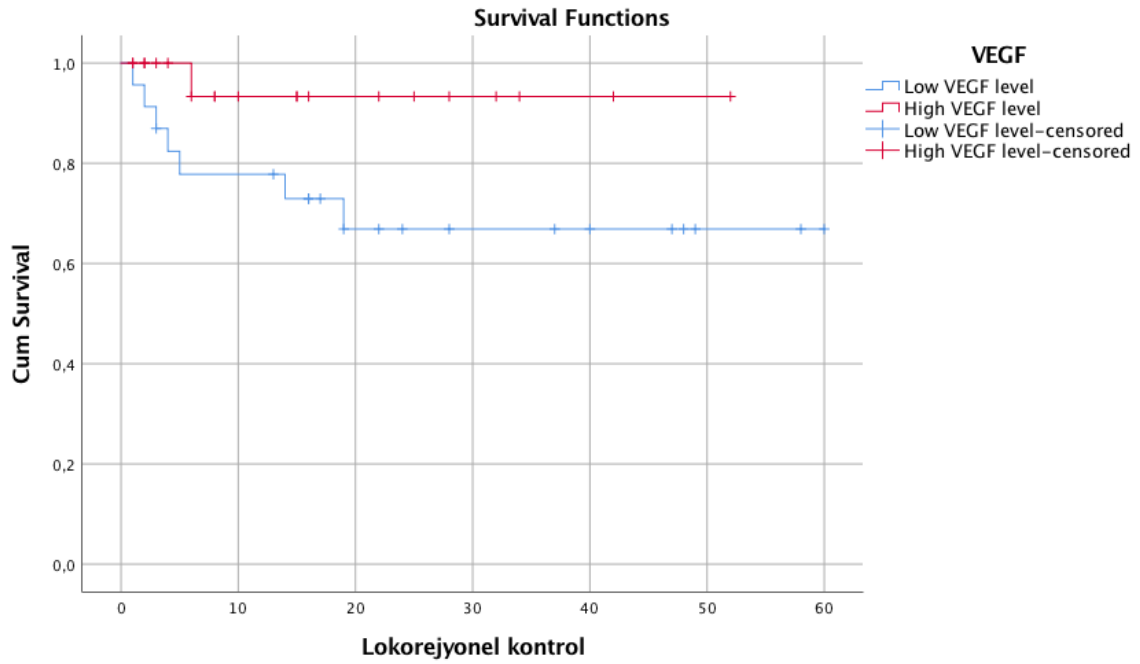
Şekil 74. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %67.6 vs %93.3; $p=0.07$).



Şekil 75. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.9 vs %93.3; $p=0.07$).

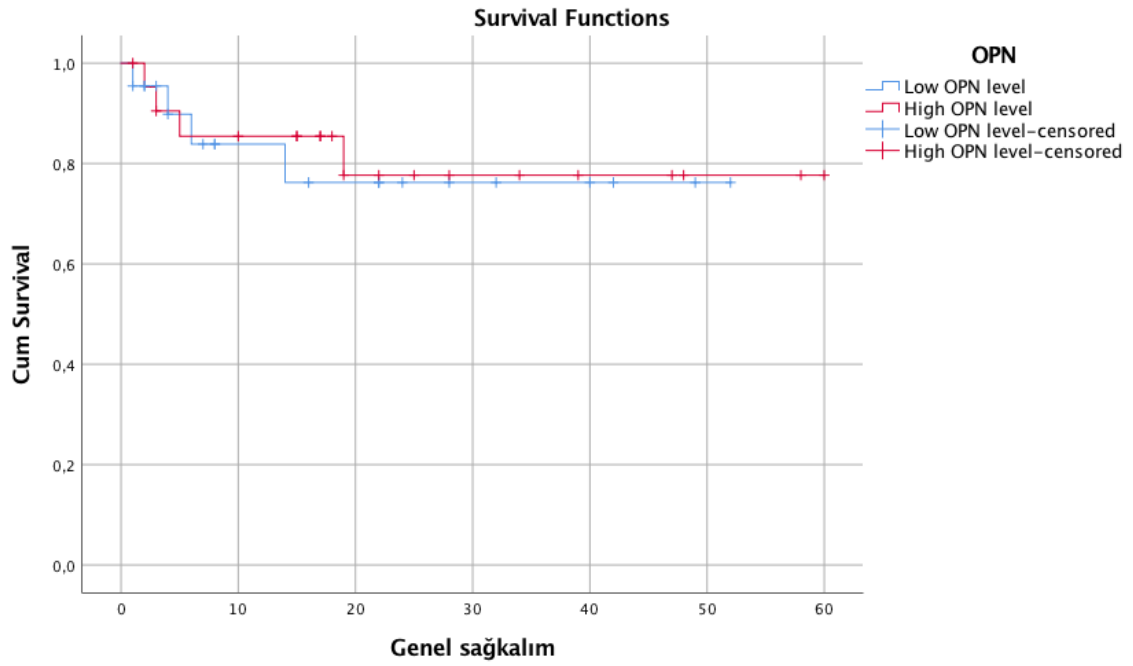


Şekil 76. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %67.6 vs %93.3; $p=0.07$).

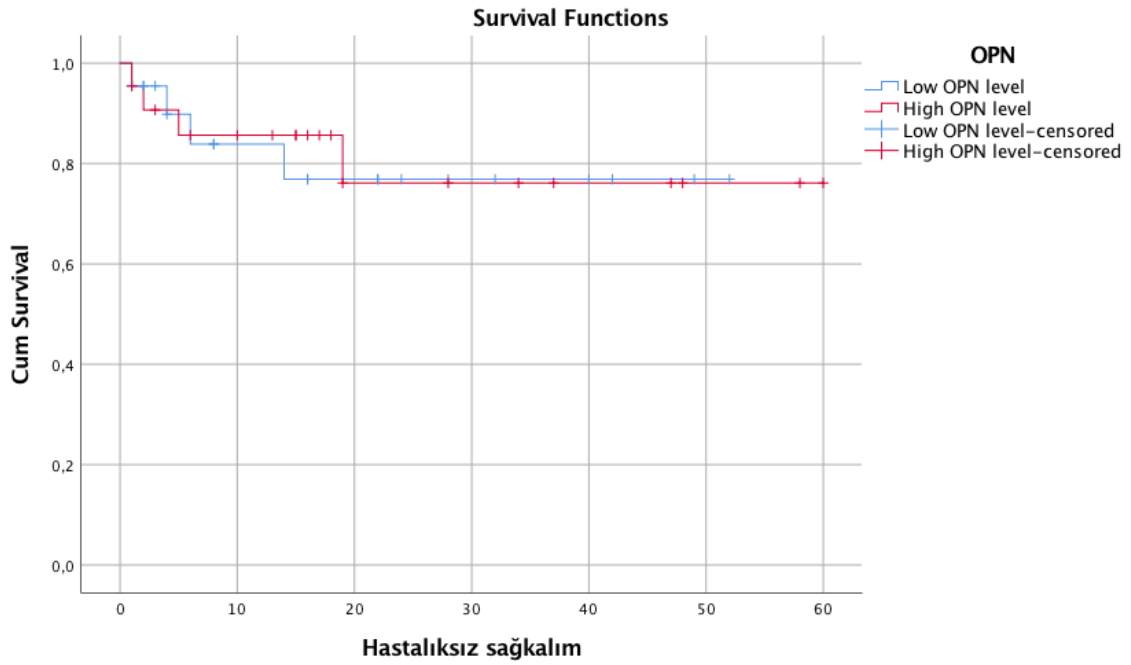


Şekil 77. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda VEBF düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (VEBF ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %66.9 vs %93.3; $p=0.07$).

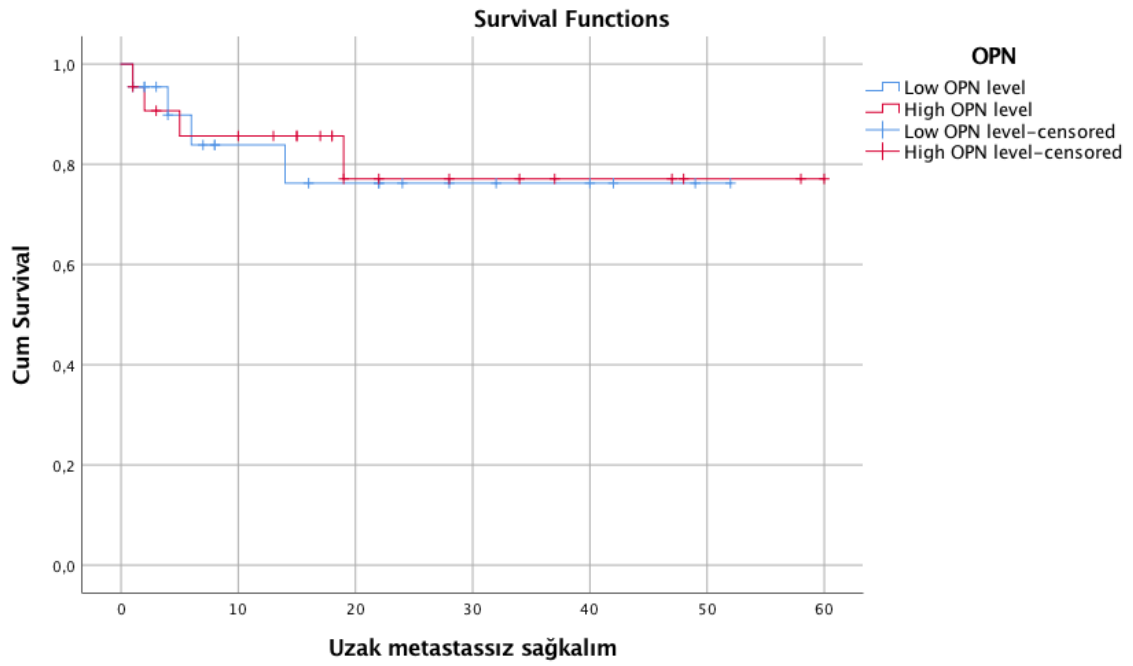
4.6.5. Serum OPN Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



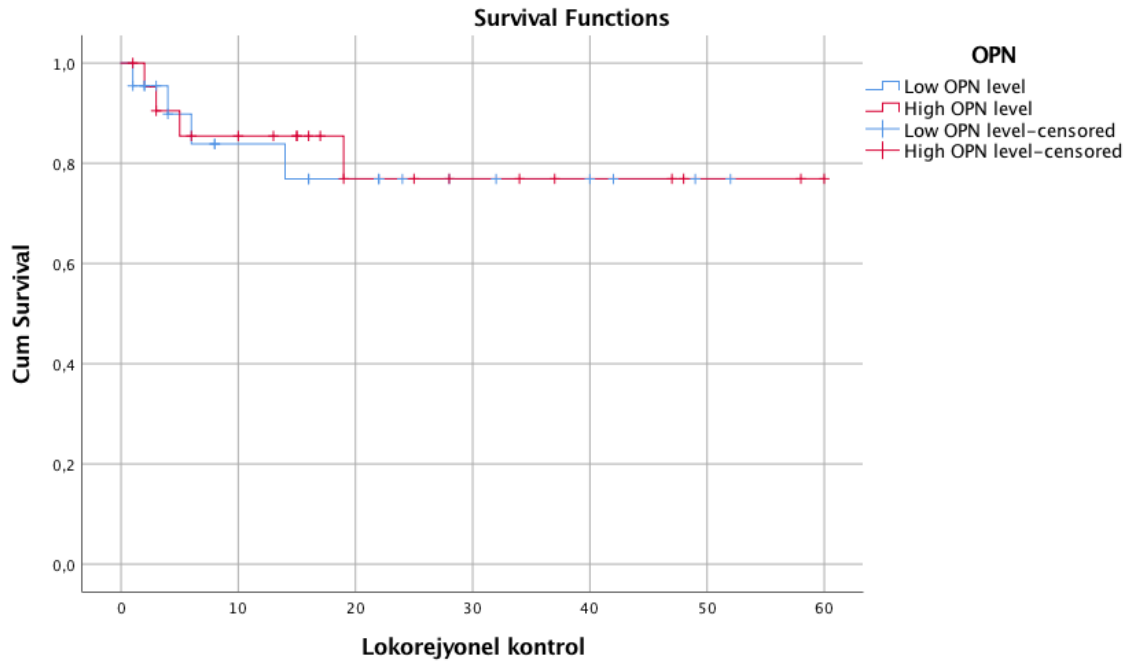
Şekil 78. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.2 vs %77.7; $p=0.84$).



Şekil 79. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.0 vs %76.1; $p=0.92$).

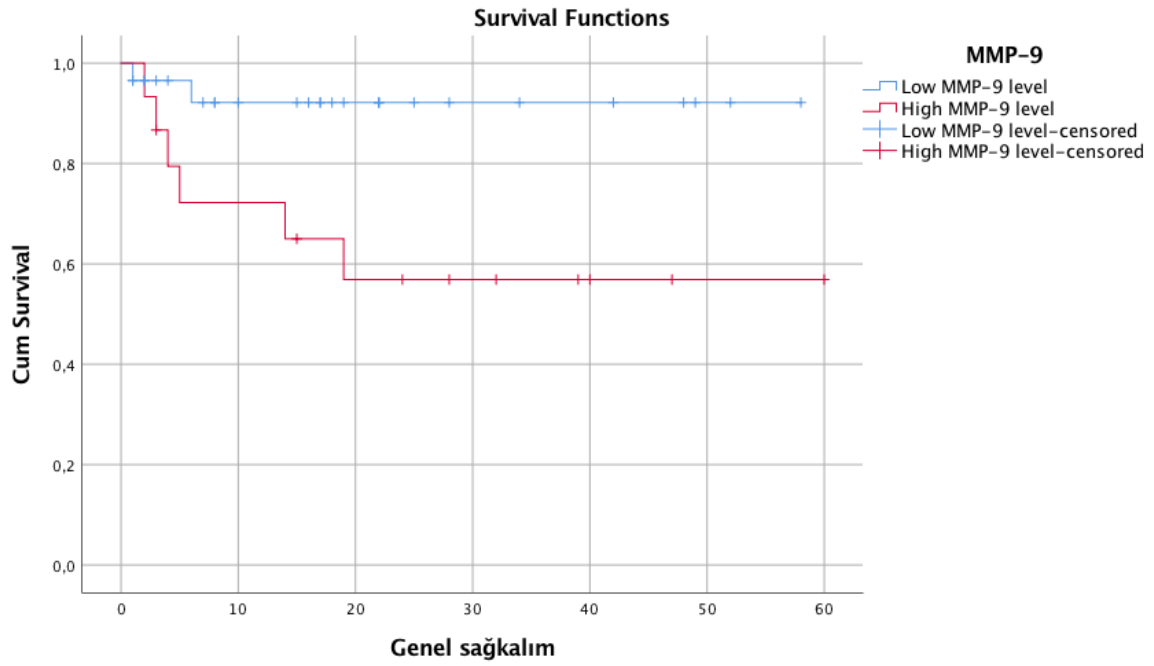


Şekil 80. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %76.2 vs %77.1; $p=0.89$).

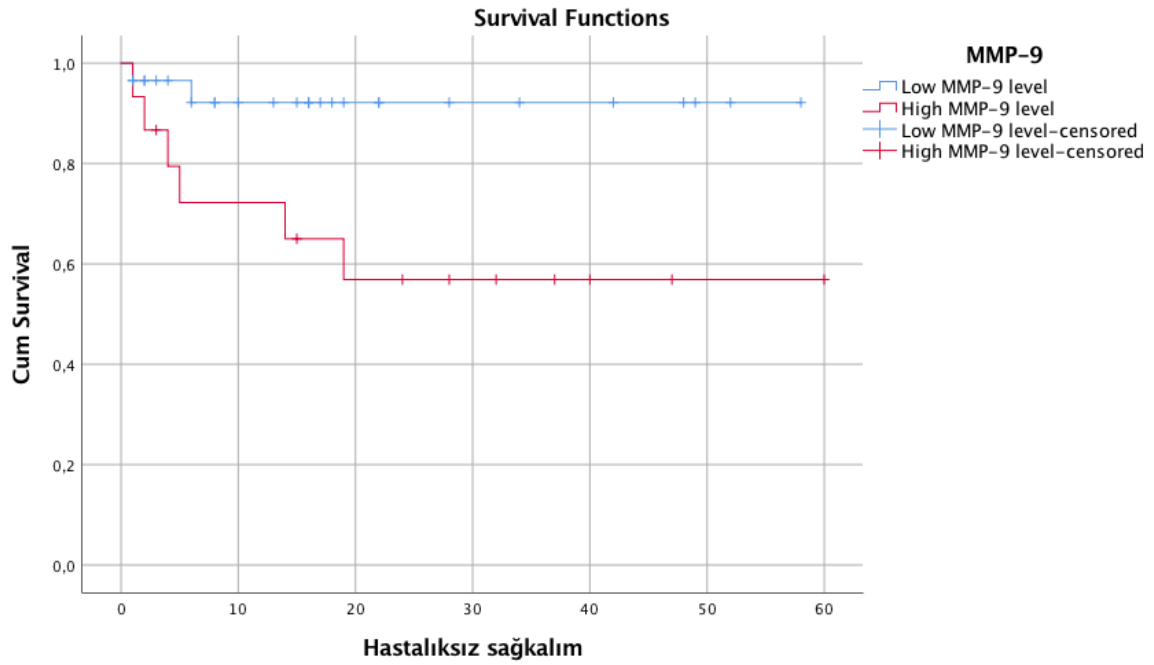


Şekil 81. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda OPN düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (OPN ↓ vs ↑: 2 yıllık sağkalım: %76.9 vs %76.9; $p=0.89$).

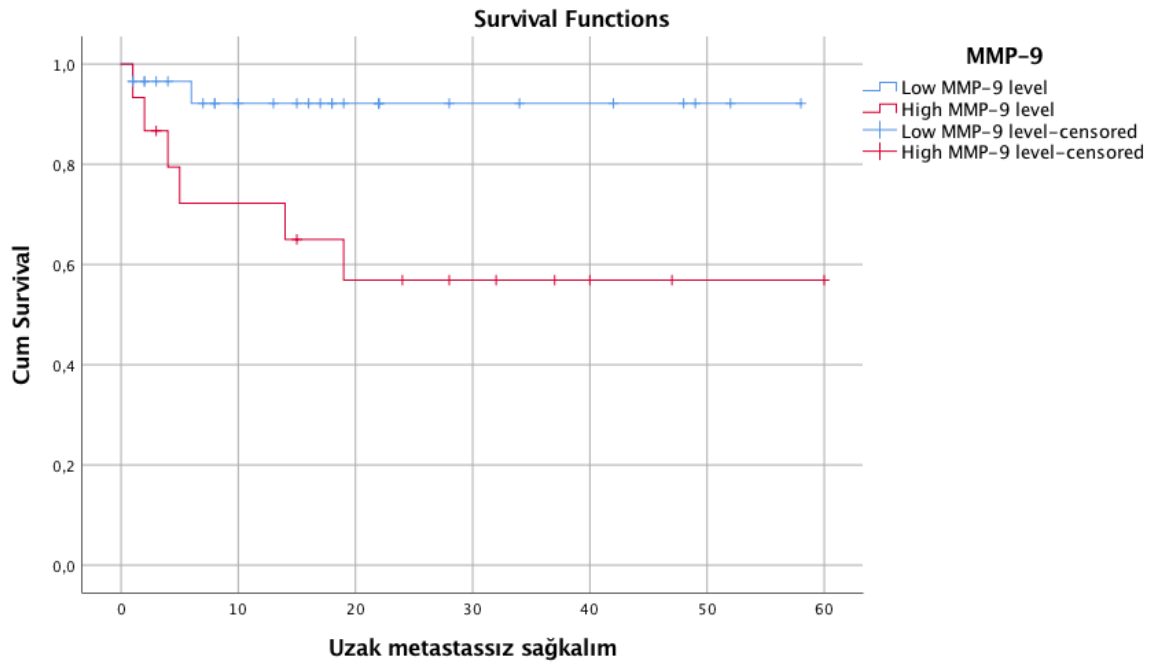
4.6.6. Serum MMP-9 Düzeyinin Larenks Kanserindeki Prognostik Rolünün Analizi



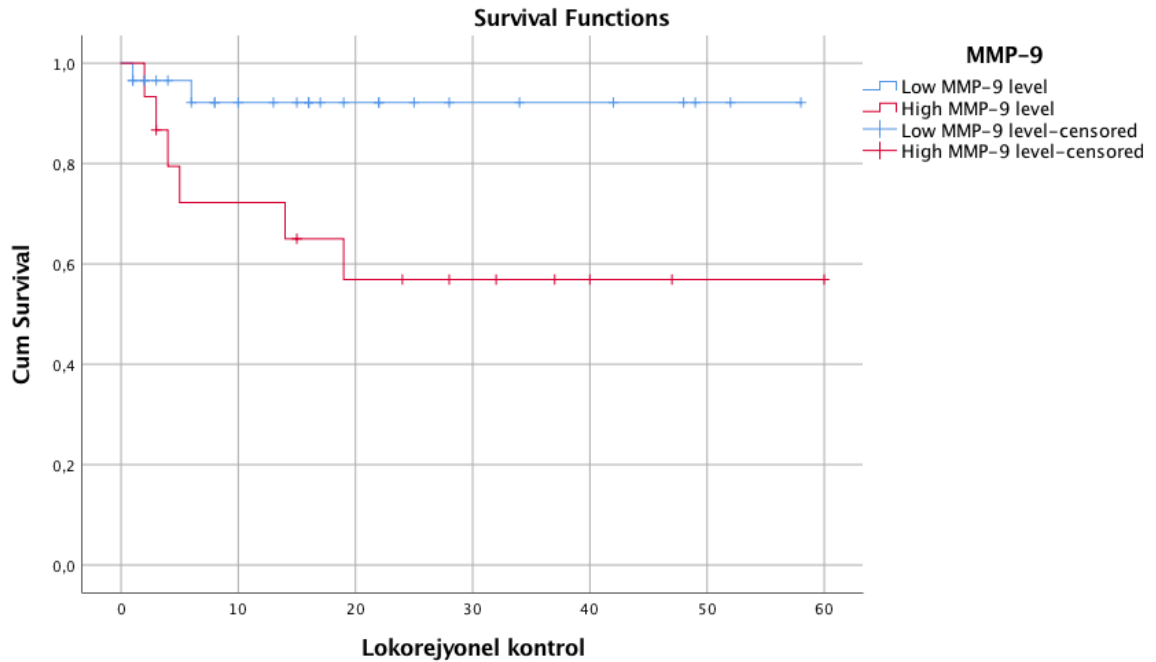
Şekil 82. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin genel sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).



Şekil 83. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin hastalıksız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).



Şekil 84. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin uzak metastassız sağkalım üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).



Şekil 85. Larenks malign neoplazm tanılı olgularda MMP-9 düzeyinin lokorejyonel kontrol üzerindeki prognostik rolü (MMP-9 ↓ vs ↑: 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %56.9; $p=0.02$).

Tablo 5. Larenks kanseri olgularında sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjiyogenetik değişkenlerin onkolojik sonuçlar üzerine etkisinin log rank analizi ile değerlendirilmesi.

Değişken	<u>2-yıllık Genel</u>		<u>2-yıllık</u>		<u>2-yıllık Uzak</u>		<u>2-yıllık</u>	
	<u>Sağkalım</u>		<u>Hastalıksız</u>		<u>Metatassız</u>		<u>Lokorejyonel</u>	
	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>	%	<i>p</i>
Yaş								
≤65 yaş	86.0	0.24	86.0	0.25	86.0	0.24	86.0	0.27
>65 yaş	65.2		65.6		65.2		65.2	
Sigara								
≤50 paket/yıl	77.9	0.85	76.7	0.86	77.9	0.84	77.4	0.85
>50 paket/yıl	77.9		77.8		77.8		77.4	
Anemi								
Yok	89.3	0.02	89.8	0.02	89.8	0.02	89.3	0.02
Var	46.7		41.5		41.5		46.7	
Sigaraya göre Ayarlanmış Anemi								
Yok	92.2	0.01	92.2	0.01	92.2	0.01	92.2	0.01
Var	51.2		48.1		48.1		51.3	
Tümör Diferansiyasyon								
CiS/İyi	100.0	0.17	100.0	0.18	100.0	0.17	100.0	0.18
Orta	69.7		68.7		68.7		69.4	
Az/Kötü	66.7		66.7		66.7		66.7	
Tümör Konum								
Supraglottik	90.0	0.02	90.0	0.02	90.0	0.02	90.0	0.02
Glottik	87.7		87.7		87.7		87.7	
Transglottik	40.1		40.8		40.8		40.1	
Tümör Yerleşim Bölgesi								
Glottik/Supraglottik	89.1	0.005	89.0	0.006	89.0	0.005	89.0	0.005
Transglottik	40.1		40.8		40.1		40.1	
T-Evre								
CiS/T1+T2	92.3	0.16	92.3	0.16	92.3	0.16	92.3	0.17
T3+T4	70.0		69.5		69.5		69.7	
Tiroid Kıkırdak Tutulumu								

(-)	88.2	0.10	88.2	0.09	88.2	0.09	88.2	0.10
(+)	56.7		54.9		54.9		56.7	
Lenf Nodu Tutulumu								
(-)	74.4	0.65	74.0	0.64	74.4	0.65	73.8	0.64
(+)	85.9		85.9		85.9		85.9	
Evre								
Erken evre	91.7	0.20	91.7	0.20	91.7	0.19	91.7	0.21
İleri evre	70.9		70.3		70.3		70.6	
Tedavi Modalitesi								
Cerrahi	86.2	0.45	86.9	0.46	86.9	0.47	86.2	0.43
Cerrahi-dışı	72.0		71.1		71.8		71.1	
HİF-1 Düzeyi								
Düşük	76.7	0.67	66.5	0.63	69.2	0.67	69.2	0.62
Yüksek	86.1		81.3		81.1		81.3	
HİF-2 Düzeyi								
Düşük	88.5	0.02	87.7	0.02	88.4	0.02	87.8	0.02
Yüksek	59.8		59.8		59.8		59.8	
HİF-3 Düzeyi								
Düşük	82.7	0.68	82.7	0.66	82.7	0.67	82.7	0.68
Yüksek	73.7		73.1		73.7		73.1	
VEBF düzeyi								
Düşük	67.6	0.07	66.9	0.07	67.6	0.07	66.9	0.07
Yüksek	93.3		93.3		93.3		93.3	
OPN Düzeyi								
Düşük	76.2	0.84	76.0	0.92	76.2	0.89	76.9	0.89
Yüksek	77.7		76.1		77.1		76.9	
MMP-9 Düzeyi								
Düşük	92.2	0.02	92.2	0.02	92.2	0.02	92.2	0.02
Yüksek	56.9		56.9		56.9		56.9	

4.7. Larenks Kanserinin Sağkalım Sonuçları Üzerine Etkili Risk Faktörlerinin Cox

Regresyon Analizi.

Bu çalışma kapsamında araştırılan sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjyogenetik değişkenlerin sağkalımlar üzerindeki hazard ratioları **Tablo 6**'da sunulmuştur.

Tablo 6. Larenks kanseri olgularında sosyodemografik, klinikopatolojik ve hipoksik/anjiyogenetik değişkenlerin sağkalım üzerine etkisinin Cox regresyon analizi ile değerlendirilmesi.

Karakteristik	Değişken	<u>2-yıllık Genel Sağkalım</u>			<u>2-yıllık Hastalıksız Sağkalım</u>			<u>2-yıllık Uzak Metastassız Sağkalım</u>			<u>2-yıllık Lokorejyonel Kontrol</u>		
		HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p	HR	%95 CI	p
Yaş	≤65 yaş vs >65 yaş	2.28	0.54-9.58	.26	2.23	0.53-9.38	.27	2.30	0.55-9.65	.25	2.20	0.52-9.24	.28
Sigara	≤50 paket/yıl vs >50 paket/yıl	1.14	0.28-4.58	.85	1.13	0.28-4.54	.86	1.14	0.28-4.60	.84	1.14	0.28-4.57	.85
Anemi	Yok vs Var	4.55	1.08-19.17	.04	4.69	1.11-19.86	.03	4.73	1.11-20.07	.03	4.48	1.06-18.86	.04
Sigaraya göre Ayarlanmış Anemi	Yok vs Var	6.03	1.21-30.07	.03	6.26	1.25-31.31	.02	6.33	1.26-31.71	.02	5.92	1.19-29.52	.03
Tümör Konum	Glottik vs Supraglottik	0.82	0.07-9.06	.87	0.84	0.08-9.24	.88	0.85	0.08-9.39	.89	0.82	0.07-9.09	.87

	Glottik vs Transglottik	5.82	1.11-30.55	.04	5.68	1.08-29.81	.04	5.76	1.09-30.29	.04	5.74	1.09-30.11	.04
Tümör Yerleşim Bölgesi	Glottik/ Supraglottik vs Transglottik	6.24	1.46-26.61	.01	6.05	1.42-25.74	.01	6.10	1.43-25.99	.01	6.15	1.45-26.18	.01
Tümör Diferansiyasyon	İyi+Orta vs Az/Kötü	2.21	0.45-10.98	.33	2.20	0.44-10.98	.33	2.23	.45-11.07	.33	2.18	0.44-10.83	.34
Evre	Erken Evre vs İleri Evre	3.56	0.44-29.00	.24	3.53	0.43-28.80	.24	3.61	0.44-29.44	.23	3.51	0.43-28.62	.24
T-Evre	CiS/T1+T2 vs T3+T4	3.97	0.49-32.33	.20	3.94	0.48-32.12	.20	4.02	0.49-32.76	.19	3.93	0.48-32.00	.20
Tiroid Kıkırdak Tutulumu	(-) vs (+)	3.14	0.75-13.19	.12	3.20	0.76-13.45	.11	3.23	0.77-13.60	.11	3.09	0.73-12.96	.12
Lenf Nodu Tutulumu	(-) vs (+)	0.69	0.14-3.46	.66	0.69	0.14-3.43	.65	0.69	0.14-3.46	.65	0.68	0.14-3.41	.64
Tedavi Modalitesi	Cerrahi vs Cerrahi-dışı	1.83	0.37-9.12	.46	1.81	0.36-9.03	.47	1.79	0.36-8.90	.47	1.87	0.38-9.32	.44

HİF-1 Düzeyi	Düşük vs Yüksek	0.74	0.18- 2.99	.68	0.71	0.17- 2.91	.64	0.74	0.18- 3.01	.68	0.70	0.17- 6.56	.62
HİF-2 Düzeyi	Düşük vs Yüksek	5.40	1.09- 26.76	.04	5.23	1.06- 25.96	.04	5.29	1.07- 26.23	.04	5.30	1.07- 26.29	.04
HİF-3 Düzeyi	Düşük vs Yüksek	1.34	0.32- 5.64	.69	1.37	0.32- 5.75	.67	1.35	0.32- 5.69	.68	1.34	0.32- 5.63	.69
VEBF Düzeyi	Düşük vs Yüksek	0.18	0.02- 1.49	.11	0.18	0.02- 1.46	.11	0.18	0.02- 1.50	.11	0.18	0.02- 1.47	.11
OPN Düzeyi	Düşük vs Yüksek	0.87	0.21- 3.49	.85	0.94	0.23- 3.75	.93	0.91	0.22- 3.63	.89	0.91	0.23- 3.63	.89
MMP-9 Düzeyi	Düşük vs Yüksek	5.49	1.11- 27.27	.04	5.48	1.10- 27.24	.04	5.53	1.11- 27.48	.04	5.40	1.09- 26.84	.04

4.8. Larenks Kanserinde Onkolojik Sonuçlar Üzerine Etkili Risk Faktörleri için Multivariye Hazard Regresyon Analizi.

Bu çalışma kapsamında anemi, bivariate analizlerde istatistiksel olarak anlamlı rolü olan anemi, sigaraya göre ayarlanmış anemi, tümör yerleşimi, serum HIF-2 ve MMP-9 düzeyi Multivariye hazard regresyon analizi için seçildi (Şekil 86). Bunun sonucunda, HIF-2 (2-yıllık genel sağkalım: HR:8.59, %95 CI: 1.38-53.19, $p=0.021$; 2-yıllık hastalıksız sağkalım: HR:7.76, %95 CI: 1.26-47.78, $p=0.027$; 2-yıllık uzak metastazsız sağkalım: HR:7.77, %95 CI: 1.26-47.87, $p=0.027$; 2-yıllık lokorejyonel kontrol: HR:8.57, %95 CI: 1.38-53.04, $p=0.021$) ve tümör yerleşiminin (2-yıllık genel sağkalım: HR:15.34, %95 CI: 2.70-87.11, $p=0.002$; 2-yıllık hastalıksız sağkalım: HR:13.97, %95 CI: 2.50-78.22, $p=0.003$; 2-yıllık uzak metastazsız sağkalım: HR:14.00, %95 CI: 2.50-78.34, $p=0.003$; 2-yıllık lokorejyonel kontrol: HR:15.30, %95 CI: 2.69-86.90, $p=0.002$) ve MMP-9 (2-yıllık genel sağkalım: HR:7.46, %95 CI: 1.32-42.02, $p=0.023$; 2-yıllık hastalıksız sağkalım: HR:7.02, %95 CI: 1.26-39.07, $p=0.026$; 2-yıllık uzak metastazsız sağkalım: HR:7.04, %95 CI: 1.26-39.15, $p=0.026$; 2-yıllık lokorejyonel kontrol: HR:7.44, %95 CI: 1.32-41.91, $p=0.023$) onkolojik sonuçlar açısından bağımsız prognostik faktörler olduğu saptandı (Tablo 7-10).

Categorical Variable Codings ^{a,c,d,e,f}			
		Frequency	(1)
Anemia ^b	,00=Absent	31	0
	1,00=Present	13	1
HIF-2 ^b	1,00=Low HIF2 level	28	0
	2,00=High HIF2 level	16	1
MMP-9 ^b	1,00=Low MMP-9 level	29	0
	2,00=High MMP-9 level	15	1
Location ^b	1,00=Supraglottic/Glottic	31	0
	2,00=Transglottic	13	1
Adjusted Anemia ^b	,00=Absent	28	0
	1,00=Present	16	1
a. Category variable: Anemia (Anemia) b. Indicator Parameter Coding c. Category variable: HIF-2 (HIF2) d. Category variable: MMP-9 (MMP9) e. Category variable: Location (Location) f. Category variable: Adjusted Anemia (AdjustedAnemia)			

Şekil 86. Multivariye hazard regresyon analizi için seçilen değişkenler.

Tablo 7. 2-yıllık genel sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	MMP-9	1,738	1,008	2,972	1	,085	5,688	,788	41,045
	HIF-2	2,991	1,279	5,473	1	,019	19,909	1,624	243,994
	Anemia	-2,313	1,602	2,086	1	,149	,099	,004	2,284
	Adjusted Anemia	2,958	1,764	2,813	1	,094	19,263	,607	611,045
	Location	2,744	1,094	6,295	1	,012	15,547	1,823	132,592
Step 2	MMP-9	1,673	,945	3,132	1	,077	5,328	,835	33,972
	HIF-2	2,165	,944	5,260	1	,022	8,718	1,370	55,476
	Adjusted Anemia	,845	1,019	,687	1	,407	2,327	,316	17,155
	Location	2,306	,985	5,479	1	,019	10,038	1,455	69,233
Step 3	MMP-9	2,010	,882	5,200	1	,023	7,466	1,326	42,026
	HIF-2	2,151	,930	5,350	1	,021	8,595	1,389	53,195
	Location	2,731	,886	9,500	1	,002	15,344	2,703	87,108

Tablo 8. 2-yıllık hastalıksız sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	MMP-9	1,705	1,011	2,846	1	,092	5,504	,759	39,917
	HIF-2	2,916	1,268	5,285	1	,022	18,458	1,537	221,674
	Anemia	-2,592	1,636	2,510	1	,113	,075	,003	1,849
	Adjusted Anemia	3,159	1,737	3,306	1	,069	23,547	,782	709,416
	Location	2,756	1,110	6,162	1	,013	15,742	1,786	138,734
Step 2	MMP-9	1,601	,942	2,885	1	,089	4,956	,782	31,424
	HIF-2	2,058	,941	4,780	1	,029	7,828	1,237	49,515
	Adjusted Anemia	,865	1,024	,714	1	,398	2,376	,319	17,671
	Location	2,200	,980	5,036	1	,025	9,024	1,321	61,642
Step 3	MMP-9	1,949	,876	4,954	1	,026	7,023	1,262	39,077
	HIF-2	2,049	,927	4,885	1	,027	7,763	1,261	47,780
	Location	2,637	,879	9,010	1	,003	13,976	2,497	78,217

Tablo 9. 2-yıllık uzak metastassız sağkalım için multivariye hazard regresyon analizi.

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	MMP-9	1,707	1,011	2,851	1	,091	5,511	,760	39,964
	HIF-2	2,918	1,268	5,294	1	,021	18,496	1,541	222,049
	Anemia	-2,594	1,636	2,515	1	,113	,075	,003	1,844
	Adjusted Anemia	3,161	1,737	3,310	1	,069	23,598	,783	710,822
	Location	2,758	1,110	6,170	1	,013	15,764	1,789	138,889
Step 2	MMP-9	1,603	,942	2,893	1	,089	4,967	,783	31,494
	HIF-2	2,060	,941	4,787	1	,029	7,842	1,239	49,623
	Adjusted Anemia	,865	1,024	,714	1	,398	2,376	,319	17,692
	Location	2,202	,980	5,045	1	,025	9,043	1,324	61,761
Step 3	MMP-9	1,951	,875	4,968	1	,026	7,039	1,265	39,148
	HIF-2	2,051	,927	4,893	1	,027	7,777	1,263	47,876
	Location	2,639	,879	9,026	1	,003	14,003	2,503	78,345

Tablo 10. 2-yıllık lokorejyonel kontrol için multivariye hazard regresyon analizi.

		B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	MMP-9	1,736	1,008	2,964	1	,085	5,676	,786	40,970
	HIF-2	2,988	1,279	5,457	1	,019	19,843	1,618	243,391
	Anemia	-2,310	1,602	2,080	1	,149	,099	,004	2,292
	Adjusted Anemia	2,955	1,764	2,806	1	,094	19,198	,605	609,161
	Location	2,742	1,094	6,285	1	,012	15,516	1,819	132,359
Step 2	MMP-9	1,670	,945	3,120	1	,077	5,311	,833	33,869
	HIF-2	2,162	,944	5,246	1	,022	8,692	1,366	55,307
	Adjusted Anemia	,844	1,018	,687	1	,407	2,326	,316	17,119
	Location	2,304	,985	5,467	1	,019	10,011	1,451	69,048
Step 3	MMP-9	2,007	,882	5,177	1	,023	7,440	1,321	41,914
	HIF-2	2,148	,930	5,334	1	,021	8,569	1,384	53,038
	Location	2,728	,886	9,474	1	,002	15,299	2,693	86,898

5. TARTIŞMA

Günümüzde kanser, tüm dünyada pandemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Gerek toplum sağlığı üzerindeki olumsuz etkileri, gerekse yol açtığı ekonomik yük nedeniyle kanser, ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu çerçevede, kanser varlığı, kanserin karakteristiği, yayılımı, metastaz varlığı, tedavi yanıt/direnci, rekürrens riskinin belirlenmesi ve hastanın prognoz ve sağkalımı hakkında bilgi sahibi olmak oldukça önemlidir. Böylelikle, kanserin erken tanısının yanısıra daha etkin ve doğru tedavi stratejilerinin belirlenmesi, yüksek rekürrens riskli kanser olgularında adjuvan veya metronomik tedavilerle sağkalımların artırılması mümkün olacaktır. Bu nedenle, kansere özgü biyobelirteçlerin saptanması gereklidir; ki Lampri ve ark. vurguladıkları üzere, kanserin erken tanısı ve etkin tedavisi ile ilgili olarak 21. yüzyıl “*biyobelirteç keşif çağı*” olarak nitelendirilmektedir (50). “*İdeal*” bir biyobelirteç, kolay elde edilebilir, yüksek özgünlük ve özgüllüğe sahip, tümör karakter ve davranışı, klinik tanı ve süreç hakkında önemli bilgiler sağlamalı ve maliyet-etkinlik açısından elverişli ve rantabl olmalıdır. Maalesef, günümüzde baş boyun kanserleri için bu özelliklerin tamamına sahip olan bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Halihazırda, sadece orofarenks kanserleri için human papilloma virüs ve onunla ilişkili olarak tümör dokusundaki *p16* ekspresyonunun tedavi seçimi ve prognostik açıdan etkin bir biyobelirteç olduğu açıkça bilinmektedir (51). Buna rağmen, birçok farklı örnekten (doku, plazma, serum, tükürük, idrar, vb.) elde edilen farklı biyolojik molekülün, tanısal, prediktif ve/veya prognostik biyobelirteç adayı olarak etkinliğinin araştırıldığı çalışmalar artarak devam etmektedir. Bilindiği üzere, her örneğin kendine özgü avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır; ki bu nedenle incelenecek biyomolekülün hangi örnekten araştırılacağına belirlenmesi ilk ve en önemli basamaktır. Günümüzde, kanser tanısı için tümör biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi altın standart yöntemdir. Ancak, solid tümörlerdeki heterojenite nedeniyle biyopsilerde incelenen biyomoleküller, tümör mikroçevresinin bütünü tanımlayamamaktadır; bundan dolayı biyobelirteç rolleri önemli ölçüde etkilenmektedir. Gerçekten de, Bredell ve arkadaşları, baş boyun kanserlerinde biyopsi temelli hipoksik biyobelirteçlerle ilgili bir derlemelerinde: (i) biyopsilerin tümörün periferik kısmından alınmasına bağlı olarak tümör mikrosirkülasyon ve perfüzyonunu yeterince gösterememeleri, (ii) solid tümörlerdeki heterojen metabolik aktiviteye bağlı akut ve kronik hipoksi alanlarının ortaya konamaması; (iii) tümör hipoksisinin dinamik bir süreçte ilerlemesi nedeniyle değişkenlik göstermesi ve (iv) hipoksinin tümör boyutundan bağımsız bir davranış sergilemesini en önemli eksiklikler olarak belirtmiştir (52). Bunun yanısıra, baş boyun

bölgesinde özellikle larengofarengeal bölgeden biyopsi alınmasının çoğunlukla cerrahi yöntem ile uygulanma mecburiyeti ileri tedavi merkezlerine yönlendirilme gerekliliğine, gerek cerrahi gerekse anestezi işlemlerindeki zorluklara, ve ciddi maliyet artışlarına yol açmaktadır. Bu çerçevede, özellikle tümör dokusu dışındaki örneklerin biyobelirteç olarak etkinliğinin araştırılması, tümör dokusuna özgü etkilerin bütünüyle değerlendirilebilmesi ve görece kolay elde edilebilmeleri nedeniyle gelecekte daha yaygın uygulama alanı bulacaktır. Bu konuyla ilgili olarak, Guerra ve ark. baş boyun kanserlerinde serum ve tükürük biyobelirteçlerinin tanısal rolünü inceledikleri iki ayrı güncel sistematik derleme ve meta-analizde, kombine biyobelirteçlerin kullanılmasının tanısal ve ayırıcılık değerini önemli ölçüde arttırdığını vurgulamıştır (53,54). Ancak, her iki makalede de olguların önemli bir çoğunluğunu oral kavite ve orofarenks kanserli olguların oluşturduğunu belirtmek gerekir. Bu çerçevede, her ne kadar baş boyun kanserleri arasında yer alsın da, anatomik konum, tümör karakteristik, davranış ve biyolojisi açısından farklılıklar gösteren larenks kanserleri ile ilgili daha sınırlı bir veri olduğu açıkça göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamız kapsamında da, özellikle son yıllarda tümör davranış ve biyolojisindeki etkisi daha çok farkedilen hipoksemi, hipoksi ve anjiyogenez ilişkili başlıca faktör ve biyomoleküller seçilerek larenks kanserindeki tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç rollerinin ön çalışma şeklinde incelenmesi hedeflenmiştir. Bu biyomoleküllerin inceleneceği örnek olarak ise larenks kanserli, premalign ve benign larenks patolojisi olan olgulardan tedavi öncesi süreçte elde edilen serumların kullanılması planlanmıştır. Böylelikle, tümör mikroçevresinde hipoksemi ve tedavi başarısızlığının başlıca nedeni olan anemi varlığı ve tümör mikroçevresindeki hipoksi ilişkili biyomoleküllerin incelenmesi sağlandı.

Kanser hastalarında anemi varlığı, tedavi başarısını ve prognozu olumsuz etkilemesinin yanısıra hastaların hayat kalitesini azaltmaktadır. Maalesef, kanser hastalarının %30-40'ında anemi de eşlik etmektedir (55,56). Caro ve arkadaşlarının tedavi öncesi aneminin sağkalım üzerindeki etkisini incelendiği bir meta-analizde, anemiye bağlı sağkalımın en fazla baş boyun kanserli hastalarda etkilendiği ve hastalığa bağlı ölüm riskinin ortalama %75 arttığı ortaya konmuştur (57). Benzer olarak, erken evre glottik larenks kanserlerinde radyoterapi başarısızlığına yol açan faktörleri incelediğimiz bir meta-analizde de, tedavi öncesi aneminin lokal kontrol için en önemli risk faktörü olduğunu ortaya koymuştuk (23). Bunun yanısıra, Tanvetyanon ve Choudhury'nün vurguladığı üzere baş boyun kanserli hastaların %80'inde tedavi süreçlerinde (cerrahi, radyoterapi ve/veya kemoterapi) de hafif-ağır anemi gelişmektedir; ki bu durum hastaların tedavi toleranslarını olumsuz etkilemekte ve tedaviye ara verilmesine

bağlı tedavi başarısızlığına yol açabilmektedir (58). Bizim çalışmamıza dahil edilen larenks kanserli hastaların 13'ünde anemi ve 16'sında sigaraya göre ayarlanmış anemi olduğu saptandı. Bu olguların yapılan sağkalım analizlerinde, anemi ve sigaraya göre ayarlanmış aneminin genel-, hastalıksız- ve uzak metastassız sağkalım ve lokorejyonel kontrol açısından olumsuz prognostik faktör olduğu ortaya konmuştur [*Genel sağkalım*: Anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$, *Hastalıksız sağkalım*: Anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$, *Uzak metastassız sağkalım*: Anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %89.8 vs %41.5; $p=0.02$, *Lokorejyonel kontrol*: Anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %89.3 vs %46.7; $p=0.02$], [*Genel sağkalım*: Sigaraya göre ayarlanmış anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.2; $p=0.01$, *Hastalıksız sağkalım*: Sigaraya göre ayarlanmış anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$, *Uzak metastassız sağkalım*: Sigaraya göre ayarlanmış anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %48.1; $p=0.01$, *Lokorejyonel kontrol*: Sigaraya göre ayarlanmış anemi (-) vs (+): 2-yıllık sağkalım: %92.2 vs %51.3; $p=0.01$] (**Şekil 23-30 ve Tablo 5**). Bunun yanı sıra, Cox regresyon analizi açıkça göstermiştir ki, onkolojik sonuçlar açısından anemi yaklaşık 5 kat, sigaraya göre ayarlanmış anemi ise yaklaşık 6 katlık risk artışına yol açmaktadır (**Tablo 6**). Ancak, gerek anemi gerekse sigaraya göre ayarlanmış aneminin bağımsız prognostik faktör olarak rolü saptanmamıştır. Bu bağlamda, larenks kanseri hastalarında tedavi öncesi süreçte aneminin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Bununla birlikte, aneminin yol açtığı potansiyel hipokseminin tümör mikroçevresindeki hipoksi ile birlikte değerlendirilmesinin tedavi direnci ve prognoz konusunda daha ayrıntılı bilgiler sağlayacağını düşünmekteyiz.

Hipoksi, tümör progresyon ve metabolizması, kaotik anjiyogenez, anoikiz direnci ve metastaz kaskadı gibi birçok önemli süreçte etkin rol oynamaktadır (59-62). Tümör mikroçevresinde hipoksik alanların varlığı, tümörlerin genetik açıdan daha dengesiz olmasına ve agresif/invaziv karakter kazanmasına, tümör hacminde artışa, epitelyal mezenkimal geçişin tetiklenmesine ve kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden saklanmasına yol açmaktadır (30,31). Bunların yanı sıra, kanser tedavi yöntemlerine direnç gelişiminde artış ve sağkalım oranlarında belirgin azalmaya neden olmaktadır (63-66). Solid tümörlerde, kronik hipoksi varlığı ve hipoksinin tümör karakteristik ve davranışı üzerine etkileri bilimsel olarak ilk kez Thomlinson ve Gray tarafından ileri sürülmüştür; ki yaptıkları çalışmada akciğer kanser hücrelerinin kapiller damarlara 100 μm 'den daha uzakta kalmasının “difüzyon sınırlamalı-hipoksi” ye yol açtığını saptamışlardır (67). Bunu izleyen yıllarda Brown, kanserde “perfüzyon

sınırlamalı-hipoksi” gelişimini tanımlamıştır (68). Tümör mikroçevresindeki akut hipoksi, mikrosirkülasyonu sağlayan damarlarda değişik zaman aralıklarında, kısa süreli (birkaç dakika-72 saat) ve geri-dönüşümlü olarak gelişen tıkanıklığa bağlı oksijen perfüzyonundaki azalmaları ifade etmektedir. Bunun sonucunda, “*cycling (tekrarlayan) hipoksi*” olarak da adlandırılan oksijen dalgalanmaları gelişmektedir; ki kanser hücrelerinin bu olumsuz şartlara metabolik adaptasyon yeteneği geliştirmesine yol açmaktadır. Burada da açıkça anlaşılabacağı üzere, tümör mikroçevresinde gelişen hipoksi oldukça dinamik ve değişken bir süreçte ilerlemektedir; ki bundan dolayı hipoksinin belirlenmesi önemli sınırlılıklar ve zorluklar içermektedir. Halihazırda, birçok farklı metod önerilmiş olsa da, “*altın standart*” olarak kabul edilen bir yöntem bulunmamaktadır. Bunlar arasında, en yaygın olarak kullanılan yöntemler: (i) elektrofizyolojik ölçüm teknikleri, (ii) ekzojen hipoksik belirteçler; (iii) radyolojik incelemeler, (iv) nükleer tıp incelemeleri ve (v) endojen hipoksi ilişkili biyomoleküllerdir (32). Bilindiği üzere, bu yöntemlerin tamamının farklı avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Bu çalışma kapsamında, tümör mikroçevresindeki hipoksinin tetiklemesiyle üretilen endojen biyomoleküllerin özellikle seçilmiş ve HIF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9’un tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç adayları olarak rolleri incelenmiştir.

Tümör mikroçevresindeki hipoksik sürecin temel düzenleyicisi HIF’lerdir. Güncel olarak HIF’in üç farklı izoformu saptanmıştır; ki bu çalışma kapsamında ilk kez olarak larenksin benign, premalign ve malign patolojileri olan hastaların serumlarındaki HIF-1, -2 ve -3 düzeyleri ölçülerek biyobelirteç rolleri ayrı ayrı araştırılmıştır. Bu bağlamda, bizim çalışmamız kapsamında HIF ailesinin tanısal ve prediktif biyobelirteç olarak rolü gösterilememiştir (**Grafik 1-3** ve **Tablo 4**). Literatürde, larenksin benign, premalign ve malign hastalıklarında serum HIF düzeylerinin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, Popov ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 63 larenks kanserli olgudan aldıkları taze normal ve tümör doku örneklerinden izole edilen total mRNA düzeyleri karşılaştırmalı olarak analiz etmiştir (69). Bu çalışmanın sonucunda, larenks kanserli olguların önemli çoğunluğunda HIF-1 upregülasyonu (%69.8) saptanırken HIF-2 (%11.1) ve HIF-3 (%7.9) overekspresyonu daha az olguda gözlenmiştir. Yazarlar, bu durumun “*HIF kayması*”nın aksi bir durumu işaret ettiğini belirtse de, bunun sebebiyle ilgili bir açıklama getirememişlerdir. Literatürde ilk kez Holmquist-Mengelbier ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olan HIF kayması, HIF-1’in hipoksiye ilk yanıt veren biyomolekül olduğunu ancak kronik hipoksi maruziyetinde esas rolün HIF-2 tarafından yürütüldüğünü tanımlamaktadır (70). Gerçekten de, Holmquist-Mengelbier ve arkadaşları

nöroblastom üzerine yaptıkları bir çalışmada, HIF-1'in kısa süreli ancak şiddetli hipoksi/anoksik ortamda (O_2 düzeyi $<0.1\%$), HIF-2'nin ise uzun vadeli ve görece daha az şiddetli hipoksik ortamda (O_2 düzeyi $<5\%$) aktif rol oynadığını saptamışlardır (71). Holmquist-Mengelbier ve arkadaşları HIF-1 ve -2'nin davranışsal farklılıkları ile ilgili olarak aşağıdaki mekanizmaları ileri sürmüşlerdir: (i) HIF-2'nin HIF-1'e kıyasla görece yüksek oksijenize mikroçevrelerde dahi, *Prolyl hidroksilaz domain* ilişkili proteozomal yıkımının daha düşük olması, (ii) HIF-2'nin normoksik ortamlarda, *Faktör inhibiting HIF* inhibisyonuna daha dirençli olmasıdır (72). Bunun yanı sıra, Pietras ve çalışma grubunun birçok farklı makalede açıkça vurguladığı üzere, normoksik ortamlarda HIF-2 aktivasyonuna bağlı kanser hücrelerinin agresif özellikler kazandığı, dediferansiye olduğu ve kaotik vaskülarizasyonda artış geliştiği ortaya konmuştur; ki bu durum “psödohipoksi fenotipi” olarak adlandırılmaktadır (73-75). Aynı çalışma grubunun yapmış olduğu güncel bir deneysel çalışmada da, glioma hücrelerinde kök hücre belirteci olan CD44'ün -ki baş boyun kanser kök hücre belirteci olarakta rol oynadığı bilinmektedir- intrasellüler domainin hipoksik durumlarda salındığını ve sadece HIF-2alfa'ya bağlanarak HIF hedef gen aktivasyonunda önemli oranda artışa yol açtığı ortaya konmuştur (76,77). Gerçekten de, bu klinik çalışma kapsamında elde edilmiş olan veriler açıkça göstermektedir ki, yukarıda moleküller mekanizmaları açıklanmış olan HIF-2 larenks kanserlerinde bir prognostik biyobelirteç adayı olabilir. Bu çalışmada, serum HIF-2 düzeyinin sınır değeri 2915.4 pg/mL'den olarak belirlenmiştir. Hipoksi indusibl faktör-2 düzeyi yüksek saptanan olgularda, prognozun olumsuz seyrettiği ve sağkalımlarda önemli düzeyde düşüş olduğu açıkça ortaya konmuştur [2-yıllık Genel sağkalım: HIF-2 ↓ vs ↑: %88.5 vs %59.8, $p=0.02$; 2-yıllık Hastalısız sağkalım: HIF-2 ↓ vs ↑: %87.7 vs %59.8, $p=0.02$, 2-yıllık Uzak metastazsız sağkalım: HIF-2 ↓ vs ↑: %88.4 vs %59.8, $p=0.02$; 2-yıllık Lokorejyonel kontrol: HIF-2 ↓ vs ↑: %87.8 vs %59.8, $p=0.02$] (Şekil 66-69). Ayrıca, Cox regresyon analizinde HIF-2 düzeyinin hazard ratio'da 5 kattan daha fazla artışa yol açtığı saptandı (Tablo 6). Bu çalışma kapsamında incelenen risk faktörleri arasında yapılan multivariye analizde ise, HIF-2'nin larenks kanseri için bağımsız bir prognostik faktör olduğu görülmüştür (Tablo 7-10). Benzer olarak, Koukourakis ve arkadaşları radyokemoterapi almış olan 75 baş boyun kanserli olgunun tümör spesimenlerinde yaptıkları immünohistokimyasal değerlendirme sonucunda HIF-2α ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğunu saptamıştır (78). Bununla birlikte, HIF-1α overekspresyonunun da radyokemoterapi başarısızlığı, lokal kontrol ve genel sağkalım ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Literatürde, HIF-1α ekspresyonunun larenks

kanserlerindeki prediktif ve prognostik rolü tartışmalıdır. Douglas ve arkadaşları ileri evre larenks ve hipofarenks kanseri nedeniyle radyo+kemoterapi uygulanan 114 olgunun tümör örneklerinden yaptıkları immunohistokimyasal çalışmada, HIF-1 α ekspresyonun prediktif ve prognostik rolü olmadığını bildirmiştir (79). Aynı çalışma grubu, radyoterapi uygulanmış 286 erken evre glottik larenks kanserli olgunun tümör örneklerinden yaptıkları incelemede de, HIF-1 α ekspresyonunun lokorejyonel kontrol açısından prognostik bir yararı olmadığını rapor etmiştir (80). Bunun aksine, Kwon ve arkadaşları radyoterapi alan 45 erken evre larenks kanseri olgusunun tümör örneklerini inceledikleri bir çalışmada, HIF-1 α overekspresyonu ile rezidü tümör riski ve lokorejyonel kontrol arasında bir ilişki olduğu ancak lokorejyonel rekürrens için bir prognostik biyobelirteç olmadığı sonucuna varmıştır (81). Hollanda da bir çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada ise, erken evre glottik larenks kanserleri nedeniyle radyoterapi uygulanan olgularda, HIF-1 α overekspresyonunun lokal kontrol ve genel sağkalımı olumsuz etkilediği ortaya konmuştur (82). Ancak, aynı grup erken evre supraglottik larenks kanserinde HIF-1 α ekspresyonunun prognostik bir rolü olmadığını bildirmiştir (83). İlginç olarak, larenksin benign patolojileri arasında yer alan vokal kord poliplerinde de normal dokuya kıyasla HIF-1 α ekspresyonunun artmış olduğu saptanmıştır (84). Yukarıda sunulmuş olan çalışmalar, benign ve malign tümör örneklerindeki HIF-1 α ekspresyonu değerlendirilmesi ile gerçekleştirilmiştir; ki daha önce ayrıntılı olarak belirtilmiş olan potansiyel sınırlılıklara sahiptir. Bizim çalışmamızda da, serum HIF-1 α düzeyinin tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç olarak rolü saptanmamıştır. Bunun olası nedenleri, HIF-1 α ekspresyonunun benign lezyonlarda artmış olması, çok düşük oksijenizasyon ortamlarında ortaya çıkması ve üretilen HIF-1 α 'nın hızla proteozomal yıkıma uğraması olabilir.

Hipoksik ortamların ekstrasellüler proteazlar üzerinde etkili genlerin aktivasyonuna yol açtığı bilinmektedir; ki bunlar arasında en önemli aile MMP'lerdir (40). Yamaguchi ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada, fare embryo hücrelerinin %1 oranında O₂ ile muamele edilmesi durumunda MMP-9 gen ekspresyonunun önemli ölçüde arttığını saptamıştır (85). Akciğer kanseri hücre hatlarında hipoksi ile MMP-9 ilişkisini araştıran bir çalışmada ise, hipoksi ile MMP-9 düzeyi arasında direkt ilişki olduğu ve MMP-9'daki artışın tümörün metastatik özellikler kazanmasıyla korele olduğu ortaya konmuştur (86). Hipoksi indusibl faktörlerin tümörün invaziv karakter kazanması ve epitelyal-mezenkimal geçiş için MMP'leri aktive ettiği bilinmektedir (87,88). Bunun yanı sıra, oral kavite kanserlerinde hipoksi ile indüklenen bir transmembran protein olan karbonik anhidraz-IX overekspresyonunun MMP-9

gen ekspresyonunu tetiklediği ve metastatik kaskadın erken basamaklarından olan hücre motilitesinin gelişmesine yol açtığı rapor edilmiştir (89). Gerçekten de, MMP'ler, özellikle bazal membran ve ekstrasellüler matrikste degradasyon yaparak tümör progresyonunu kolaylaştırmaktadır (40,90). Birçok farklı solid kanserde yapılan klinik çalışmalarda da, özellikle MMP-9'un tanısal, prediktif ve prognostik rolü ortaya konmuştur (91). Bu çerçevede, serum MMP-9'un akciğer kanserlerinde, kolorektal kanserlerde, gastrik kanser, mesane kanserinde, meme infiltratif duktal karsinomda, nazofarenks karsinomunda, baş boyun kanserlerinde tanısal biyobelirteç rolü olduğu bildirilmiştir (92-102). Bununla birlikte, serum ve tükürükteki MMP-9 düzeyinin oral kavite hastalıklarındaki tanısal biyobelirteç rolünü inceleyen bir klinik çalışmada, tükürükteki MMP-9 düzeyinin oral kavite kanserinde yüksek tanısal rolü olduğunu ancak serum MMP-9 düzeyinin ayırıcılık düzeyinin düşük olduğunu saptamışlardır (103). Literatürde, larenks kanserinde MMP-9'un tanısal biyobelirteç rolünü inceleyen tek çalışmada, larenks kanserli ve sigara kullanmayan sağlıklı grup karşılaştırıldığında MMP-9 düzeyinin kanserli olgularda istatistiksel açıdan yüksek olduğu saptanmıştır (104). Bizim çalışmamızda, larenks malign neoplazmlı olgularda diğer gruplarla karşılaştırıldığında MMP-9 düzeyinin yüksek olduğu ancak gruplar arası farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (**Grafik 6** ve **Tablo 4**). Bunun nedeni, bizim çalışmamızda larenksin malign neoplazmi olan olguların larenksin benign ve premalign neoplazmi olan hastalarla karşılaştırılması olabilir; ki bu olguların tamamında neoplastik ve enflamatuar süreçler bulunmaktadır. Literatürde, serum MMP-9 düzeyinin özellikle havayolunun kronik enflamasyonlarında yükseldiği rapor edilmiştir ancak bu konuda karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır (105-107). Baş boyun kanserlerinde, serum MMP-9'un prediktif rolü de tartışmalıdır. Ruokolainen ve ark. yaptıkları klinik çalışmada, serum MMP-9 ile klinikopatolojik veriler arasında bir korelasyon bulamamıştır (100). Bu alanda yapılan başka çalışmalarda, ileri evre baş boyun kanserli olgularda MMP-9 düzeyinin yüksek olduğu bildirilmiştir (101,102). Benzer olarak, Lotfi ve ark. larenks kanserlerinde tümör evresi ile MMP-9 düzeyi arasında korelasyon olduğunu saptamıştır (104). Bizim çalışmamızda ise, MMP-9 düzeyi ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur (**Tablo 5**). Literatürde, MMP-9'un larenks kanserlerindeki prognostik rolü ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, Ruokolainen ve ark. baş boyun kanserlerinde yaptıkları çalışmada, serum MMP-9 düzeyi yüksekliğinin hastalığa özgü sağkalım ve relapsız sağkalımda önemli bir düşüşe yol açtığı bildirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda da, benzer olarak serum MMP-9

düzeyindeki artışın 2-yıllık genel-, hastalıksız-, uzak metastazsız sağkalım ve lokorejyonel rekürrenste yaklaşık %50'ye yakın azalmaya yol açtığı ortaya konmuştur [2-yıllık Genel sağkalım: MMP-9 ↓ vs ↑: %92.2 vs %56.9, $p=0.02$; 2-yıllık Hastalıksız sağkalım: MMP-9 ↓ vs ↑: %91.8 vs %56.7, $p=0.02$, 2-yıllık Uzak metastazsız sağkalım: MMP-9 ↓ vs ↑: %92.2 vs %56.9, $p=0.02$; 2-yıllık Lokorejyonel kontrol: MMP-9 ↓ vs ↑: %91.9 vs %56.7, $p=0.02$] (**Şekil 82-85** ve **Tablo 5**). Bunun yanısıra, MMP-9 düzeyindeki yüksekliğin hazard ratio'da 5 kattan daha fazla artışa yol açmaktadır ve bu açıdan bağımsız prognostik biyobelirteç olarak göze çarpmaktadır (**Tablo 5-10**).

Larenks neoplazmlarında hipoksemi ve hipoksik faktörlerin biyobelirteç rolünü araştırdığımız bu çalışmada, HIF-2 ve MMP-9'un prognostik biyobelirteç aday oldukları ortaya konmuştur. Bilindiği üzere, farklı biyomoleküllerin kombine biyobelirteç olarak kullanımları etkinliklerini önemli ölçüde artırmaktadır. Bu çerçevede, bu çalışmada elde edilen verilerin klinik kullanıma geçebilmesi için geniş çaplı olgu serileriyle desteklenmesi yararlı olacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışma kapsamında elde edilen sonuçlar ve veri analizlerine bağlı ortaya konan sonuç ve öneriler aşağıda maddeler halinde sunulmuştur.

- a. Literatürde ilk kez olarak larenks kanserinde serum HİF-1, -2, -3, OPN, VEBF ve MMP-9'un tanısal, prediktif ve prognostik biyobelirteç rolü ayrıntılı olarak incelenmiştir.
- b. Larenksin benign, premalign ve malign hastalıkları açısından HIF-1,-2,-3, OPN,VEBF,MMP-9'un tanısal biyobelirteç olarak rolü saptanmamıştır.
- c. Larenksin malign hastalıklarında tümör karakteristiği, yayılımı ve evresi açısından HIF-1,-2,-3,OPN,VEBF,MMP-9'un prediktif biyobelirteç olarak rolü saptanmamıştır.,
- d. MMP-9 düzeyinin ileri yaş (≤ 65 yaş: 2620.6 ± 953.6 vs >65 yaş: 3850.5 ± 2375.4 ; $p=.02$) ve erkek hastalarda (kadın: 2038.3 ± 575.5 vs erkek: 3083.7 ± 1644.7 ; $p=.04$) görece yüksek olduğu saptanmıştır.
- e. Larenks kanserinde 2 yıllık onkolojik sonuçlar açısından
 - i. Anemi,
 - ii. Sigaraya göre Ayarlanmış Anemi,
 - iii. Tümör konum ve yerleşim alanı,
 - iv. HİF-2
 - v. MMP-9'un prognostik biyobelirteç olarak rolü olduğu saptanmıştır.
- f. Multivariye analizde; Tümör yerleşim alanı, HİF-2 ve MMP-9'un bağımsız prognostik faktörler olduğu göze çarpmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Blitzer A. Mechanisms of spread of laryngeal carcinoma. Bull N Y Acad Med 1979;55:813-21.
2. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3. http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf
4. Talmini R, Bosetti C, La Vecchia C, ve ark. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes Control 2002;13:957-64.
5. Elci OC, Akpınar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. J Occup Environ Med 2003;45:1100-6.
6. Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, ark. Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. Clin Cancer Res 2006;12:6946-51.
7. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Carnero A. A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity. Cell Cycle 2016;15:1202-12.
8. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, et al. Evidence based review of treatment options for patients with glottic cancer. Head Neck 2011;33:1638-48. 16.
9. Mendenhall W, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. J Clin Oncol 2001;19:4029-36.
10. *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group*. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991;324:1685-90.
11. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996;88:890-9.
12. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349:2091-8.
13. *American Society of Clinical Oncology*, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006;24:3693-704.

14. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/head-and-neck.pdf
15. Higgins KM, Shah MD, Ogaick MJ, Enepekides D. Treatment of early-stage glottic cancer: meta-analysis comparison of laser excision versus radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;38:603-12.
16. Higgins KM. What treatment for early-stage glottic carcinoma among adult patients: CO2 endolaryngeal laser excision versus standard fractionated external beam radiation is superior in terms of cost utility? *Laryngoscope*. 2011;121:116-34.
17. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck* 2011;33:1638–48.
18. Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1–T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:336–42.
19. Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Imam I, et al. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck* 2012;34:23–33.
20. van Loon Y, Sjögren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ, Schoones JW, et al. Functional outcomes after radiotherapy or laser surgery in early glottic carcinoma: a systematic review. *Head Neck* 2012;34:1179–89.
21. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD002027.
22. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2017;32:461-7.
23. Eskiizmir G, Baskin Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2016;62:90-100.
24. Arshad H, Jayaprakash V, Gupta V, et al. Survival differences between organ preservation surgery and definitive radiotherapy in early supraglottic squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:237-44.
25. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:855-60.

26. Sanabria A, Chaves ALF, Kowalski LP, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx* 2017;44:18-25.
27. Riga M, Chelis L, Danielides V, et al. Systematic review on T3 laryngeal squamous cell carcinoma; still far from a consensus on the optimal organ preserving treatment. *EJSO* 2017;43:20-31.
28. McKeown SR. Defining normoxia, physoxia and hypoxia in tumours-implications for treatment response. *Br J Radiol* 2014;87:20130676.
29. Vaupel P. Tumor microenvironmental physiology and its implications for radiation oncology. *Semin Radiation Oncol* 2004;14:198-206.
30. Kim Y, Lin Q, Glazer PM, Yun Z. Hypoxic tumor microenvironment and cancer cell differentiation. *Curr Mol Med* 2009;9:425-34.
31. Muz B, de la Puente P, Azab F, Azab AK: The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia* 2015;3:83-92.
32. Eskiizmir G. Tumor Microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2015;53:120-7.
33. Semenza GL. HIF-1, O(2) and the 3 PHDs: how animal cells signal hypoxia to the nucleus. *Cell* 2001;107:1-3.
34. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell* 2012;148:399-408.
35. Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . *Cell Death and Differentiation* 2008;15:621-7.
36. O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK ve ark. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1648-56.
37. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* 2003;3:401-10.
38. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 2002;2:161–174.
39. Liotta LA, Tryggvason K, Garbisa S, et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature* 1980;284:67–68.

40. Kessenbrock K, Plaks V, Werb Z. Matrix metalloproteinases: regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 2010;141:52-67.
41. Nordsmark M, Overgaard M, Overgaard J. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 1996;41:31-9.
42. Brizel DM, Dodge RK, Clough RW, Dewhirst MW. Oxygenation of head and neck cancer: changes during radiotherapy and impact on treatment outcome. *Radiother Oncol* 1999;53:113-7.
43. Swartz JE, Pothén AJ, Stegeman I, Willems SM, Grolman W. Clinical implications of hypoxia biomarker expression in head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review. *Cancer Med* 2015;4:1101-16.
44. Zhou J, Huang S, Wang L ve ark. Clinical and prognostic significance of HIF-1 α overexpression in oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2017;18:104.
45. Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11:1434-40.
46. Le QT, Sutphin PD, Raychaudhuri S ve ark. Identification of osteopontin as a prognostic plasma marker for head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2003;9:59-67.
47. Overgaard J, Eriksen JG, Nordsmark M ve ark. Plasma osteopontin, hypoxia, and response to the hypoxia sensitizer nimorazole in radiotherapy of head and neck cancer: results from the DAHANCA 5 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2005;6:757-64.
48. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>
49. Tabachnick and Fidell, 2013 B.G. Tabachnick, L.S. Fidell Using Multivariate Statistics (sixth ed.) Pearson, Boston (2013).
50. Lampri ES, Chondrogiannis G, Ioachim E, et al. Biomarkers of head and neck cancer, tools or a gordian knot? *Int J Clin Exp Med* 2015;8:10340-57.
51. Cramer JD, Hicks KE, Rademaker AW, Patel UA, Samant S. Validation of the eighth edition American Joint Committee on Cancer staging system for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Head Neck* 2018;40:457-66.

52. Bredell MG, et al. Current relevance of hypoxia in head and neck cancer. *Oncotarget* 2016;31:50781-50804.
53. Guerra EN, Rego DF, Elias ST, et al. Diagnostic accuracy of serum biomarkers for head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:93-118.
54. Guerra EN, Acevedo AC, Leite AF, et al. Diagnostic capability of salivary biomarkers in the assessment of head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2015;51:805-18.
55. Ludwig H, Fritz E. Anemia in cancer patients. *Semin Oncol* 1998;25(Suppl 7):2– 6.
56. Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001;28:54–9.
57. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91:2214-21.
58. Tanvetyanon T, Choudhury AM. Severity, risk factors, and physician practices in the management of anemia during concurrent chemoradiation for head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1554-9.
59. Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013;19:1423-37.
60. Dvorak HF, Weaver VM, Tlsty TD, Bergers G. Tumor microenvironment and progression. *J Surg Oncol* 2011;103:468-74.
61. Catalano V, Turdo A, Di Franco S, Dieli F, Todaro, Stassi G. Tumor and its microenvironment: A synergistic interplay. *Semin Cancer Biol* 2013;23(6 Pt B):522-32.
62. Paoli P, Giannoni E, Chiarugi P. Anoikis molecular pathways and its role in cancer progression. *Biochim Biophys Acta* 2013;1833:3481-98.
63. Bussink J, Kaanders JH, van der Kogel AJ. Tumor hypoxia at the micro-regional level: clinical relevance and predictive value of exogenous and endogenous hypoxic cell markers. *Radiother Oncol* 2003;67:3-15.
64. Vaupel P, Mayer A. Hypoxia in cancer: significance and impact on clinical outcome. *Cancer Metastasis Rev* 2007;26:225-39.
65. Hoogsteen IJ, Marres HAM, Bussink J Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinomas: Predictive value and clinical relevance of hypoxic markers. A review. *Head Neck* 2007;29:591-604.

66. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, et al. Tumor Microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Semin Oncol* 2014;41:217-34.
67. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539–49.
68. Brown JM. Evidence for acutely hypoxic cells in mouse tumours, and a possible mechanism of reoxygenation. *Br J Radiol* 1979;52:650–656.
69. Popov TM, Goranova T, Stancheva G, et al. Relative quantitative expression of hypoxia-inducible factor-1 α , -2 α and -3 α , and vascular endothelial growth factor A in laryngeal carcinoma. *Oncol Lett* 2015;9:2879-85.
70. Koh MY, Powis G. Passing the baton: the HIF switch. *Trends Biochem Sci* 2012;37:364-72.
71. Holmquist-Mengelbier L, Fredlund E, Löfstedt T, et al. Recruitment of HIF-1 α and HIF-2 α to common target genes is differentially regulated in neuroblastoma: HIF-2 α promotes an aggressive phenotype. *Cancer Cell* 2006;10:413-23.
72. Löfstedt T, Fredlund E, Holmquist-Mengelbier L, et al. Hypoxia inducible factor-2 α in cancer. *Cell Cycle* 2007;6:919-26.
73. Pietras A, Gisselsson D, Ora I, et al. High levels of HIF-2 α highlight an immature neural crest-like neuroblastoma cell cohort located in a perivascular niche. *J Pathol* 2008;214: 482–488.
74. Pietras A, Hansford LM, Johnsson AS, et al. HIF-2 α maintains an undifferentiated state in neural crest-like human neuroblastoma tumor-initiating cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:16805–10.
75. Pietras A, Johnsson AS and Pahlman S. The HIF-2 α -driven pseudo-hypoxic phenotype in tumor aggressiveness, differentiation, and vascularization. *Curr Top Microbiol Immunol* 2010;345:1–20.
76. Chen J, Zhou J, Lu J, et al. Significance of CD44 expression in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2014;14:15.
77. Johansson E, Grassi ES, Pantazopoulou V, et al. CD44 interacts with HIF-2 to modulate the hypoxic phenotype of perinecrotic and perivascular glioma cells. *Cell Rep* 2017;20:1641-53.

78. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E. Hypoxia-inducible factor (HIF1A and HIF2A), angiogenesis, and chemoradiotherapy outcome of squamous cell head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1192-202.
79. Bernstein JM, Andrews TD, Slevin NJ, West CM, Homer JJ. Prognostic value of hypoxia-associated markers in advanced larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2015;125:E8-15.
80. Douglas CM, Bernstein JM, Ormston VE, et al. Lack of prognostic effect of Carbonic Anhydrase-9, Hypoxia Inducible Factor-1 α and Bcl-2 in 286 patients with Early Squamous Cell Carcinoma of the Glottic Larynx Treated with Radiotherapy. *Clin Oncol* 2013;25:59-65.
81. Kwon OJ, Park JJ, Ko GH. HIF-1 α and CA-IX as predictors of locoregional control for determining the optimal treatment modality for early-stage laryngeal carcinoma. *Head Neck* 2015;37:505-10.
82. Schrijvers ML, van der Laan BF, de Bock GH, et al. Overexpression of intrinsic hypoxia markers HIF1 α and CA-IX predict for local recurrence in stage T1-T2 glottic laryngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Biol Phys* 2008;72:161-9.
83. Wachters JE, Schrijvers ML, Slagter-Menkema L, et al. Prognostic significance of HIF-1 α , CA-IX, and OPN in T1-T2 laryngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Laryngoscope* 2013;123:2154-60.
84. Fang R, Jiang JJ, Smith BL, Wu D. Expression of Hypoxia Inducible Factor-1 α and Vascular Endothelial Growth Factor in Vocal Polyps. *Laryngoscope* 2013;123:2184-8.
85. Yamaguchi H, Kidachi Y, Umetsu H, Ryoyama K. Hypoxia enhances gene expression of inducible nitric oxide synthase and matrix metalloproteinase-9 in ras/myc-transformed serum-free mouse embryo cells under simulated inflammatory and infectious conditions. *Cell Biol Int* 2008;32:940-9.
86. Osinsky SP, Ganusevich II, Bubnovskaya LN, et al. Hypoxia level and matrix metalloproteinases-2 and -9 activity in Lewis lung carcinoma: correlation with metastasis. *Exp Oncol* 2005;27:202-5.
87. Semenza GL. Surviving ischemia: adaptive responses mediated by hypoxia-inducible factor 1. *J Clin Invest* 2000;106:809-12. 10.
88. Semenza GL. HIF-1 and tumor progression: pathophysiology and therapeutics. *Trends Mol Med* 2002;8(4 Suppl):S62-7.

89. Yang JS, Lin CW, Hsieh YH, et al. Overexpression of carbonic anhydrase IX induces cell motility by activating matrix metalloproteinase-9 in human oral squamous cell carcinoma cells. *Oncotarget* 2017;8:83088-99.
90. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000;18:1135–49.
91. Vihinen P, Ala-Aho R, Kahari VM. Diagnostic and prognostic role of matrix metalloproteinases in cancer. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:1025-39.
92. Koç M, Ediger D, Budak F, et al. Matrix metalloproteinase-9 elevated in serum but not in bronchial lavage fluid in patients with lung cancer. *Tumori* 2006;92:149-54.
93. Blanco-Prieto S, Barcia-Castro L, Paes de la Cadena M, et al. Relevance of matrix metalloproteinases in non-small cell lung cancer diagnosis. *BMC Cancer* 2017;17:823.
94. Dragutinovic VV, Radnjic NV, Petronijevic ND, et al. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and -9 (MMP-9) in preoperative serum as independent prognostic markers in patients with colorectal cancer. *Mol Cell Biochem* 2011;355:173-8.
95. Liang S, Chiang L. Serum matrix metalloproteinase-9 level as a biomarker for colorectal cancer: a diagnostic meta-analysis. *Biomark Med* 2018;12:393-402.
96. Emara M, Cheung PY, Grabowski K, Sawicki G, Wozniak M. Serum levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 and conventional tumor markers (CEA and CA 19-9) in patients with colorectal and gastric cancers. *Clin Chem Lab Med* 2009;47:993-1000.
97. Ramon de Fata F, Ferruelo A, Andres G, et al. The role of matrix metalloproteinase MMP-9 and TIMP-2 tissue inhibitor of metalloproteinases as serum markers of bladder cancer. *Actas Urol Esp* 2013; 37:480-8.
98. Zhang J, Yin L, Wu J. Detection of serum VEGF and MMP-9 levels by Luminex multiplexed assays in patients with breast infiltrative ductal carcinoma. *Exp Ther Med* 2014;8:175-80.
99. Cheng D, Kong H, Li Y, et al. Prognostic value of interleukin-8 and MMP-9 in nasopharyngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:503-9.
100. Ruokolainen H, Paakko P, Turpeenniemi-Hujanen T. Serum matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma is a prognostic marker. *Int J Cancer* 2005;116:422-7.

- 101.**Kalfert D, Ludvikova M, Topolcan O, et al. Analysis of preoperative serum levels of MMP1,-2 and -9 in patients with site-specific Head and Neck Squamous cell cancer. *Anticancer Res* 2014;34:7431-41.
- 102.**Stanciu AE, Zamfir-Chiru-Anton A, Stanciu MM, et al. Serum level of Matrix Metalloproteinase-9 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Lab* 2016;62:1569-74.
- 103.**Ghallab NA, Shaker OG. Serum and salivary levels of chemerin and MMP-9 in oral squamous cell carcinoma and oral premalignant lesions. *Clin Oral Investig* 2017;21:937-47.
- 104.**Lotfi A, Mohammadi G, Saniee L, et al. Serum level of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in patients with laryngeal squamous cell carcinoma and clinical significance. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16:6749-51.
- 105.**Linder R, Rönmark E, Pourazar J, et al. Serum metalloproteinase-9 is related to COPD severity and symptoms – cross-sectional data from a population based cohort-study. *Respir Res* 2015;16:28.
- 106.**Balla MM, Desai S, Purwar P, et al. Differentiak diagnosis of lung cancer, its metastasis and chronic obstructive pulmonary disease based on serum Vegf, IL-8 and MMP-9. *Sci Rep* 2016;6:36065.
- 107.**Naik SP, P A M, B S J, et al. Evaluation of inflammatory markers interleukin-6 (IL-6) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in asthma. *J Asthma* 2017;54:584-93.

8. EKLER

Ek 1. Kit Bilgileri

- ***Human HIF1A ELISA Kit (Full name: Hypoxia-inducible factor 1-alpha)***

Code: EH0551, Size 96T,

Batch no: H0551C080

Production date: 20170803

Exp.Date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



- ***Human EPAS1 ELISA Kit (Full name: Endothelial PAS domain-containing protein 1)—HIF2A***

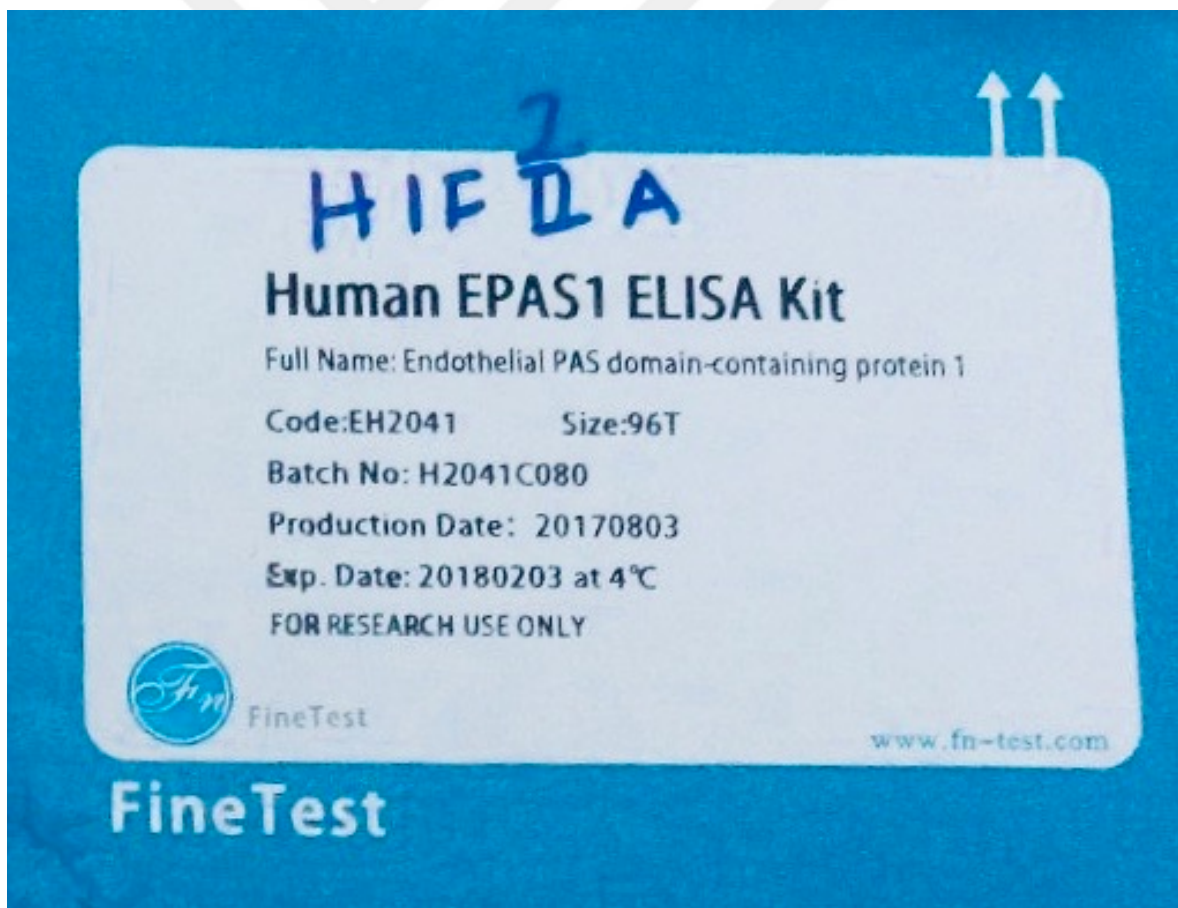
Code: EH2041, Size 96T

Batch no: H2041C080

Production Date: 20170803

Exp.Date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



– ***Human HIF3A ELISA Kit (Full name: Hypoxia-inducible factor 3-alpha)***

Code: EH4302, Size 96T

Batch no: H4302C080

Production Date: 20170803

Exp.Date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



– ***Human VEGF ELISA Kit (Full name: Vascular endothelial growth factor)***

Code: EH0327, Size 96T

Batch no: H0327C080

Production date: 20170803

Exp.Date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



– ***Human OPN ELISA Kit (Full name: Osteopontin)***

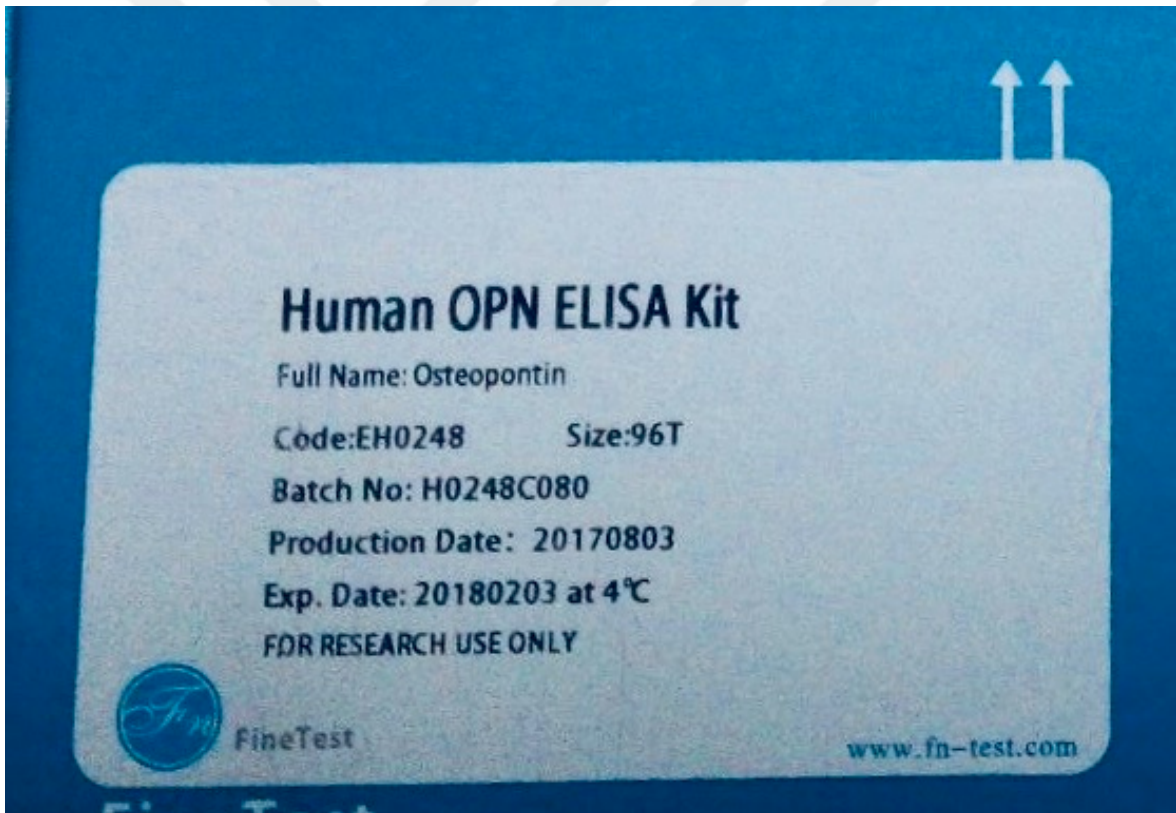
Code: EH0248, Size 96T

Batch no: H0248C080

Production date: 20170803

Exp.Date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



– ***Human MMP-9 ELISA Kit (Full name: Matrix metalloproteinase 9)***

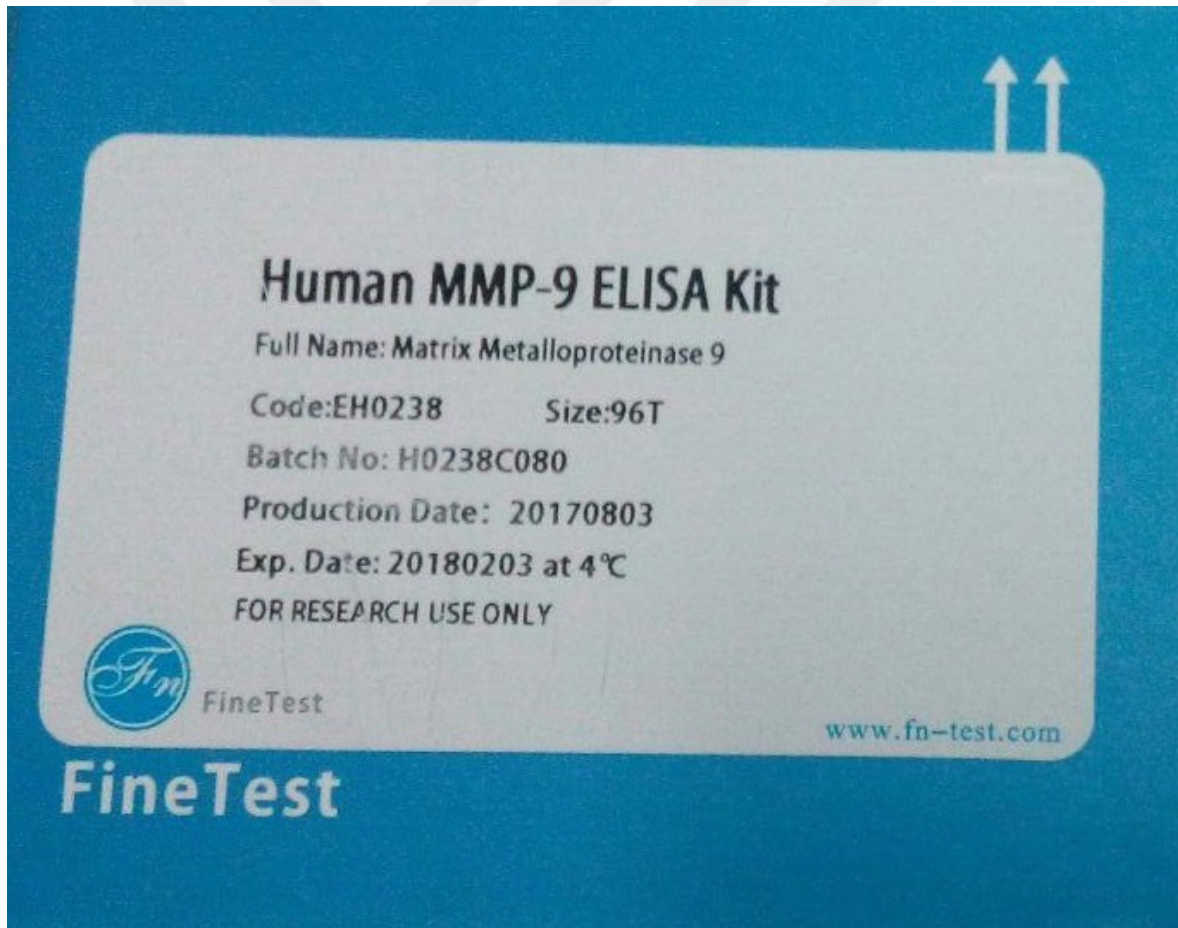
Code: EH0238, Size 96T

Batch no: H0238C080

Production date: 20170803

Exp.date: 20180203 at 4°C

Company: FineTest, Wuhan, China (www.fn-test.com)



Ek 2. Etik kurul onay belgesi.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 49

24.06.2013

Sayın Doç.Dr.Yasemin BASKIN

Kurulumuz tarafından 20.06.2013 tarih ve 1049-GOA protokol numaralı 2013/23-11 karar numarası ile görüşülen "Larenks Kanserlerinde Anjiyogenetik ve Hipoksik Faktörlerin Tümör Davranışı Üzerine Etkileri" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Yürürlük Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1049-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Larenks Kanserlerinde Anjiyogenetik ve Hipoksik Faktörlerin Tümör Davranışı Üzerine Etkileri
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Yasemin BASKIN Onkoloji Ens.
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2013/23-11	Tarih: 20.06.2013
	Doç.Dr.Yasemin BASKIN'ın sorumlusu olduğu "Larenks Kanserlerinde Anjiyogenetik ve Hipoksik Faktörlerin Tümör Davranışı Üzerine Etkileri" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ	
--------------------	--

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Psikiyatri Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	Bu tir
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.İşıl TEKME	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	Katılmadı
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E ☐	H ☒	Katılmadı

Ek 3. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

TC Kimlik No	18023338604
Doğum Yılı	1975
Yazışma Adresi	Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Uncubozköy yerleşkesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, MANİSA-TURKIYE
Telefon	0.535.327 85 52
Faks	-
e-posta	gorkemeskiizmir@yahoo.com

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Hacettepe Üniversitesi	Tıp Fakültesi	Tıp	Lisans	1999
Türkiye	Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Tıp Fakültesi	Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	Yüksek Lisans	2004

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Türkiye	Manisa	TIP FAKÜLTESİ	Araştırma Görevlisi	1999-2004
Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Türkiye	Manisa	TIP FAKÜLTESİ	Yrd. Doç. Dr.	2007-2012
Manisa Celal Bayar Üniversitesi	Türkiye	Manisa	TIP FAKÜLTESİ	Doç. Dr.	2012-

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
Araştırma Ödülü, (Birincilik)	39. Turkish National Meeting of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery	2017
Araştırma Ödülü, (Birincilik)	Türkiye Kansere Savaş Derneği-Prof. Dr. Bedii Gorbun Ödülü	2017
Araştırma Ödülü, (Birincilik)	Türkiye Kansere Savaş Derneği-Prof. Dr. Bedii Gorbun Ödülü	2017
En iyi hakem ödülü	Turkish Archives of Otorhinolaryngology	2016
Yayın performans ödülü	Manisa Celal Bayar University	2013
Yayın performans ödülü	Manisa Celal Bayar University	2012
Araştırma Ödülü, (İkincilik)	34. Turkish National Meeting of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery	2012
Araştırma Ödülü, (Üçüncülük)	XIX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Symposium	2009
Araştırma Ödülü, (İkincilik)	III. Turkish Academy Meeting of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery	2005

Projeler:

1. The combination treatment of chemotherapy and radiotherapy for oral cavity and larynx cancer cell lines using gold, silver and platinum nanoparticles as drug nanocarriers (TÜBİTAK-1001 project no. 115S483, Researcher, 2015-ongoing).
2. The investigation of attenuated effect of graphene, zinc oxide and nickel oxide nanoparticles that coated-pressure equalization tubes in different otopathogenic bacteria related biofilm formation: an in vitro study (TÜBİTAK-1001 project no. 215S609, Researcher, 2016-ongoing).
3. The assessment of combined graphene based nanomaterials loaded with cisplatin and laser induced hyperthermia in the treatment of oral cavity cancer: an in vitro study (TÜBİTAK-3001 project no. 115S037, Manager, 2015-2017).
4. The predictive and prognostic role of E-Cadherin, N- Cadherin and PTEN signalling pathways in advanced stage larynx cancer (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2015-166, Manager, 2015-2016).
5. The role of stroboscopy in differential diagnosis of vocal cord lesions (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2015-118, Researcher, 2015-ongoing).
6. The role of elastography for the evaluation of cervical lymph nodes (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2013-027, Researcher, 2013-2016).
7. The evaluation of epithelial barrier integrity in adenoid tissues (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2013-077, Researcher, 2013-2014).
8. The evaluation of M and dendritic cells in adenoid tissues (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2012-104, Researcher, 2013-2014).
9. The comparison of dermoscopic, ultrasonographic and histopathological examination for the diagnosis of skin tumors (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2010-005, Researcher, 2010-2014).
10. The evaluation of the role of erythropoietin on acoustically traumatized rat cochlea (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2010-052, Researcher, 2011-2013).
11. The biochemical examination of free radical metabolites and antioxidants in cholesteatoma (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2003-062, Researcher, 2004-2005).

12. The histopathological examination of thermal of effect on facial nerve during mastoid surgery (Celal Bayar University Scientific Research Project, project no. 2002-024, Researcher, 2002-2003).

Uluslararası Kitap Bölümleri

1. Eskiizmir G, Baskın Y, Yapıcı K [Epub ahead of print]. Graphene based nanomaterials in cancer treatment and diagnosis. In: Grumezescu A (Ed), “*Carbon (nanotubes, fullerenes, graphenes) nanomaterials*” ELSEVIER.

2. Eskiizmir G, Ermertcan A, Yapıcı K. Nanomaterials: Promising structures for the management of oral cancer. In: Grumezescu A (Ed), “*Nanostructures in Therapeutic Medicine, Volume 1: Nanostructures for oral medicine*” ELSEVIER [Epub ahead of print].

Kitap Bölümü Çeviri

1. Eskiizmir G. Yara iyileşmesi ve Flep fizyolojisi. In: Gerek M, Akçam Y: ed: “*Ballenger Otorinolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi*”, Palme Yayınevi (2014) [Orijinal kitap adı: Frodel JL. Wound healing and flap physiology. In Snow J, Wackym PA: ed. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, BC Decker, 2009].

2. Eskiizmir G. Skar revizyonu ve Deri yenileme. In: Gerek M, Akçam Y: ed: “*Ballenger Otorinolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi*”, Palme Yayınevi (2014) [Orijinal kitap adı: Kontis TC. Scar revision and skin resurfacing. In Snow J, Wackym PA: ed. Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, BC Decker, 2009].

3. Eskiizmir G, Ünlü HH. Burnun Konjenital Anomalileri. In: Cingi C, ed: “*Current Otorinolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi: Tanı ve Tedavi*”, Güneş Kitabevi Ltd. Sti. (2005). [Orijinal kitap adı: Christian J. LAANE. Congenital Anomalies of Nose. In Anil K. LALWANI: ed. Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Lange medical books/McGraw-Hill, 2004].

4. Çelik O, Eskiizmir G. Mesleki İşitme Kaybı. In: Cingi C, ed: “*Current Otorinolaringoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi: Tanı ve Tedavi*”, Güneş Kitabevi Ltd. Sti. (2005). [Orijinal kitap adı: David N. SCHINDLER, Robert K. JACKLER, Scott ROBINS. Occupational Hearing Loss. In Anil K. LALWANI: ed. Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Lange medical books/McGraw-Hill, 2004].

5. Çelik O, Eskiizmir G. Temporal Kemik Travması. In: Cingi C, ed: “*Current Otorinolaringoloji-Bas ve Boyun Cerrahisi: Tanı ve Tedavi*”, Güneş Kitabevi Ltd. Sti. (2005). [Orijinal kitap adı: John S. OGHALAI. Temporal Bone Trauma. In Anil K. LALWANI: ed. Current Diagnosis & Treatment in Otolaryngology-Head & Neck Surgery, Lange medical books/McGraw-Hill, 2004].

6. Eskiizmir G. Nazal Fraktürler. In: Can KOÇ, ed: “*Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi*”, Güneş Kitabevi Ltd. Şti. (2005). [Orijinal kitap adı: Nasal Fractures. In Charles W. CUMMINGS, Jr.: ed. Cummings Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 4th Edition, Mosby, 2006].

Ulusal Kitap Bölümleri

1. Eskiizmir G. Yüz ve Burun Kırıkları. In: Önerci TM (Editor in chief), Midilli R (Section editor) “*Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi: cilt 3*”, Matsa Basımevi-Ankara; pp: 256-70 (2016).

2. Eskiizmir G. Yüzde Kullanılan Greft ve Flepler. In: Önerci TM (Editor in chief), Midilli R (Section editor) “*Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi: cilt 4*”, Matsa Basımevi-Ankara; pp: 689-98 (2016).

3. Eskiizmir G. Yüz ve Burun Kırıklarında Cerrahi Onarım. In: Önerci TM (Editor in chief), Midilli R (Section editor) “*Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi: cilt 4*”, Matsa Basımevi-Ankara; pp: 698-709 (2016).

4. Eskiizmir G, Ünlü HH. Rinoplasti: Cerrahi Anatomi. In: Yücel A (Ed), “*Rinoplasti*”, Hermes Ofset Tanıtım, Ankara; pp. 1-9 (2013).

5. Ünlü HH, Eskiizmir G. Nazal Polipoziste Kanıta Dayalı Yaklaşım. In Cingi C, ed. “*Kulak Burun Boğazda Kanıta Dayalı Tanı ve Tedavi*”, Etam A.Ş. Matbaa Tesisleri-Eskişehir; pp.153-163 (2011).

6. Yücetürk AV, Eskiizmir G. Tek Taraflı Kord Paralizilerinde Tedavi. In Cingi C, ed. “*Kulak Burun Boğazda Kanıta Dayalı Tanı ve Tedavi*”, Etam A.Ş. Matbaa Tesisleri-Eskişehir; pp.289-317 (2011).

7. Eskiizmir G, Ünlü HH. Eğri Burun Deformitesi. In: Ünlü HH, ed. “<i>T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Eğitim Kitapçıkları 5: Septorinoplastiler</i>”, Deomed Medikal Yayıncılık-İstanbul; pp.191-200 (2009).
8. Eskiizmir G, Ünlü HH. Eksternal Yöntemlerin Endikasyonları. In: Tekat A, ed. “<i>T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Eğitim Kitapçıkları 4: Rinosinüzitler</i>”, Deomed Medikal Yayıncılık-İstanbul; pp.121-30 (2008).
9. Eskiizmir G, Ünlü HH. Nazal Polipoziste Medikal Tedavinin Rolü. In: İleri F, ed. “<i>T.K.B.B.V. Akademi Toplantıları Eğitim Kitapçıkları 3: Nazal Polipler</i>”, Deomed Medikal Yayıncılık-İstanbul; pp.121-30 (2007).
10. Yüçetürk AV, Eskiizmir G. Oral mukozal lezyonlar ve stomatitler. In: Onağ A, ed. “<i>Pediatric Aciller</i>”, Celal Bayar Üniversitesi Yayınları-Manisa; pp.680-5 (2003).
11. Ünlü HH, Eskiizmir G. Epistaksis. In: Onağ A, ed. “<i>Pediatric Aciller</i>”, Celal Bayar Üniversitesi Yayınları-Manisa; pp.699-708 (2003).
12. Ünlü HH, Eskiizmir G. Nazal Fraktür. In: Onağ A, ed. “<i>Pediatric Aciller</i>”, Celal Bayar Üniversitesi Yayınları-Manisa; pp. 709-13 (2003).
13. Ünlü HH, Eskiizmir G. Pediatric Rinosinüzit. In: Onağ A, ed. “<i>Pediatric Aciller</i>”, Celal Bayar Üniversitesi Yayınları-Manisa; pp.714-27 (2003).

Yayınlar

SCI, SSCI, AHCI yayınlanan makaleler

1. Eskiizmir G, Uz U, Onur E, Ozyurt B, Karaca Cikrikci G, Sahin N, Oran A, Celik O. The evaluation of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio and derived neutrophil-lymphocyte ratio in patients with laryngeal neoplasms. BJORL (2018) [Epub ahead of print].
2. Farasat M, Yılmaz Ovali G, Duzgun F, Eskiizmir G, Tarhan S, Tan A. Sonoelastographic features of major salivary gland tumors and pathology correlation. Ir J Radiol (2018) [Epub ahead of print].
3. Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Özgür E, Tarhan S, Özyurt BC. Hemodynamic changes in Paramedian Forehead Flap. J Craniofac Surg 29:159-162 (2018).

4.Şahan MH, Eskiizmir G , Ateş P. Two-piece extraoral prosthetic rehabilitation to a perineural invasion lip cancer. J Prosthodont 27:306-10 (2018).
5. Eskiizmir G , Özgür E, Karaca G, Temiz P, Yanar NH, Özyurt BC. Stage is a prognostic factor for surgically treated patients with early-stage lip cancer for whom a ‘wait and see’ policy in terms of neck status has been implemented. J Laryngol Otol 131:889-94 (2017).
6. Düzgün F, Tarhan S, Ovalı GY, Eskiizmir G , Pabuşçu Y. Is computed tomography perfusion a useful method for distinguishing between benign and malignant neck masses? Ear Nose Throat J 96:E1-E5 (2017).
7. Eskiizmir G , Tanyeri Toker G, Çelik O, Günhan K, Tan A, Ellidokuz H. Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol. Eur Arch Otorhinolaryngol. 274:1701-11 (2017).
8. Çelik O, Eskiizmir G , Pabuscı Y, Ulkumen B, Toker Tanyeri G. The role of facial canal diameter in pathogenesis and grade of Bell's palsy: a study by high resolution computed tomography. Braz J Otorhinolaryngol 83:261-8 (2017).
9. Çelik O, Eskiizmir G , Uz U. A comparison of thresholds of auditory steady state response and auditory brainstem response in healthy term babies. J Int Adv Otol 12:277-81 (2016).
10.Özgür E, Aksu H, Özgür BG, Başak HS, Eskiizmir G . Attention deficit hyperactivity disorder and other disruptive behavior disorders are risk factors for recurrent epistaxis in children: a prospective, case-control study. Turk J Pediatr 58:291-6 (2016).
11. Eskiizmir G , Baskın Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. Risk factors for early-staged glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 62:90-100 (2016).
12.Çelik O, Eskiizmir G , Veziroglu Duran A, Yeniel Y, Uz U. Microscopic transnasal approach: A new technique for the reconstruction of frontoethmoidal meningoencephalocele. J Craniofac Surg 27:1028-30 (2016).
13.Sahin E, Cingi C, Eskiizmir G , Altintoprak N, Calli A, Calli C, Yilgör I, Yilgör E. In vivo tissue response and durability of five novel synthetic polymers in a rabbit model. Acta Otorhinolaryngol Ital 36:101-6 (2016).

14. Gürgen O, Gürgen SG, Kirkim G, Kolatan E, Gürkan S, Güvenç Y, Eskiizmir G. Effect of erythropoietin on acoustically traumatized rat cochlea: an immunohistochemical study. <i>Anal Quant Cytopathol Histpathol</i> 36:213-21 (2014).
15. Bayata S, Ermertcan AT, Gençoğlu G, Eskiizmir G, Temiz P. Successful treatment of multiple facial basal cell carcinomas with imiquimod in a patients with chronic renal failure. <i>IJDVL</i> 80:195 (2014).
16. Eskiizmir G, Vatansever S, Özgür E, Aslan A, Tanyeri G, Gözüaçık D, Özbilgin K, Cingi C. Jak-Stat signaling pathway may play a role in the pathogenesis of cholesteatoma. <i>Am J Otolaryngol</i> 35:130-6 (2014).
17. Cingi C, Oghan F, Eskiizmir G, Yaz A, Ural A, Erdogmus N. Desloratadine-montelukast combination improves quality of life and decreases nasal obstruction in patients with perennial allergic rhinitis. <i>Int Forum Allergy Rhinol</i>. 10;801-6 (2013).
18. San T, Polat Ş, Cingi C, Eskiizmir G, Oghan F, Çakır B. Effects of high altitude on sleep and respiratory system and theirs adaptations. <i>The Scientific World Journal</i>:241569 (2013).
19. Cingi C, Eskiizmir G. Deviated nose attenuates the degree of patient satisfaction and quality of life in rhinoplasty: A prospective controlled study. <i>Clin Otolaryngol</i>. 38(2):136-41 (2013).
20. Ermertcan AT, Gencoglan G, Eskiizmir G, Temiz P. Microinvasive squamous cell carcinoma in discoid lupus erythematosus lesions successfully treated with imiquimod 5% cream. <i>Indian J Dermatol Venereol Leprol</i> 79:115-7 (2013).
21. Oghan F, Eskiizmir G, Unlu H, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: prevention. <i>Facial Plast Surg Clin N Am</i> 20:515-23 (2012).
22. Yılmaz M, Eskiizmir G, Cingi C. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: management of the parotid and neck. <i>Facial Plast Surg Clin N Am</i> 20:473-81 (2012).
23. Eskiizmir G, Baker S, Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: reconstruction. <i>Facial Plast Surg Clin N Am</i> 20:493-513 (2012).

24. Eskiizmir G , Cingi C. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: current diagnosis and treatment. <i>Facial Plast Surg Clin N Am</i> 20:415-7 (2012).
25. Cingi C, Eskiizmir G , Toros SZ. New modification of cephalic resection of lateral crus in endonasal rhinoplasty. <i>J Craniofac Surg.</i> 23(5):1440-1 (2012).
26. Cingi C, Eskiizmir G , Cakli H. Comparative analysis of primary and secondary rhinoplasties according to surgeon's perspective, patient satisfaction, and quality of life. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol.</i> 121(5):322-7 (2012).
27. Cingi C, Toros SZ, Eskiizmir G . Suction tube facilitates the transfer of nasal tip sutures in endonasal rhinoplasty. <i>J Craniofac Surg.</i> 23(3):881-2 (2012).
28. Ozer O, Eskiizmir G , Unlu H, İşisağ A, Aslan A. Chronic inflammation: A poor prognostic factor for endoscopic dacryocystorhinostomy. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 269 (3):839-45 (2011).
29. Cingi C, Eskiizmir G , Burukoğlu D, Erdoğan N, Ural A, Ünlü H. The histopathological effect of thymoquinone on experimentally induced rhinosinusitis in rats. <i>Am J Rhinol Allergy</i> 25(6):e268-72 (2011).
30. Eskiizmir G , Gençoğlu G, Temiz P, Ermertcan AT. Angiokeratoma circumscriptum: A rare case report and review of the literature. <i>Cutan Ocul Toxic</i> 30 (3), 231-3 (2011).
31. Eskiizmir G , Özyurt B. The importance of metric view for photodocumentation of facial reconstructive surgery: a single blinded survey. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 268 (6),931-4 (2011).
32. Eskiizmir G , Hırçın Z, Özyurt B, Ünlü H. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. <i>Eur J Clin Pharmacol</i> 67 (1),19-23 (2011).
33. Eskiizmir G , Yüçetürk AV, İnan S, Gürgeç SG. Acute Spiral Ganglion Cell Degeneration following Acoustic Overstimulation: An Experimental Study. <i>ORL J Otorhinolaryngol</i> 73 (1),24-30 (2011).

34. Ermertcan AT, Öztürk F, Gençoglan G, Eskiizmir G, Temiz P, Horasan GD. Sensitivity, predictive, values, pretest-posttest probabilities, and likelihood ratios of presurgery clinical diagnosis of nonmelanoma skin cancers. <i>Cutan Ocul Toxic</i> 30 (1), 50-4 (2011).
35. Eskiizmir G, Gençoglan G, Temiz P, Hırçın Z, Ermertcan A. Staged-surgery with permanent pathology for the management of nonmelanoma skin cancer of the nose. <i>Eur Arch Otorhinolaryngol</i> 268 (1),117-21 (2011).
36. Eskiizmir G. Lingual tonsillectomy for the management of persistent obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy in children. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> 142 (2), 301 (2010).
37. Gençoglan G, Türel Ermertcan A, Eskiizmir G, Temiz P. Tanınız nedir? Melanositik/nonmelanositik. <i>Türkderm</i> 44, 174-175 (2010).
38. Ünlü HH, Eskiizmir G. Asymmetric nasal bone trim: a surgical technique for the deviated nose with/without minimal hump deformity. <i>J Plast Reconstr Aesthet Surg</i> 63 (10), e749-51 (2010).
39. Ermertcan AT, Eskiizmir G, Gençoglan G, Günay Ü, Kocabaş E, Temiz P. Lentigo malignant melanoma presenting with cutaneous horn. <i>Dermatol Surg</i> 36 (11), 1759-62 (2010).
40. Eskiizmir G, Yüçetürk AV, Onur E, Var A, Temiz P. The imbalance of enzymatic antioxidants in cholesteatoma. <i>Acta Otolaryngol</i> 129 (11),1187-91 (2009).
41. Eskiizmir G, Kezirian E. Is there a vicious cycle between obstructive sleep apnea and laryngopharyngeal reflux disease? <i>Med Hypotheses</i> 73 (5), 706-8 (2009).
42. Eskiizmir G, Uz U, Taşkiran E, Ünlü H. Herpes zoster oticus associated with varicella zoster virus encephalitis. <i>Laryngoscope</i> 119 (4), 628-30 (2009).
43. Ünlü HH, Eskiizmir G, Tarhan S, Ovali GY. Assessment of symptomatic patients after endoscopic sinus surgery with special reference to the frontal sinus: comparative radiologic analysis. <i>J Otolaryngol</i> 35 (4), 261-9 (2006).
44. Eskiizmir GA. The role of agger nasi cells in revision endoscopic sinus surgery. <i>Otolaryngol Head Neck Surg</i> 133 (3): 464 (2005).

45. Aslan A, Vatansever HS, Aslan GG, **Eskiizmir G**, Giray G. Effect of thermal energy produced by drilling on the facial nerve: histopathologic evaluation in guinea pigs. J Laryngol Otol 119 (8): 600-5 (2005).

46. Ünlü HH, Celik O, Demir MA, **Eskiizmir G**. Pleomorphic adenoma originated from the inferior nasal turbinate. Auris Nasus Larynx 30 (4): 417-20 (2003).

47. Ünlü HH, Altuntaş A, Aslan A, **Eskiizmir G**, Yücel A. Inferior concha bullosa. J Otolaryngol 31 (1): 62-4 (2002).

Uluslararası Dergilerdeki Yayınlar

1. Eskiizmir G, Çalıbaşı G, Uysal T, Ellidokuz H, Baskın Y. Cetuximab alone has a dose-dependent antitumor effect in oral cavity cancer cells: An in vitro study. ENT Updates 6:105-9 (2016).

2. Eskiizmir G. Tumor microenvironment in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. Turk Arch Otorhinolaryngol 53:120-7 (2015).

3. Gürgen G, Gürgen O, Kırkım G, Kolatan HE, Gürkan S, **Eskiizmir G**. The effect of erythropoietin on S100 protein expression in cochlea after acoustic overstimulation: An experimental study. J Clin Anal Med 6:304-8 (2015).

4. Aslan A, Tekdemir İ, Günhan K, **Eskiizmir G**, Elhan A. Anatomic observations on variations of the round window niche and its relationship to the tympanic membrane. Mediterr J Otol 2, 52-7 (2006).

Ulusal Dergilerdeki Yayınlar

1. Duman FU, Ayhan S, İsisag A, **Eskiizmir G**, Tarhan S. [Sinonasal-Type Haemangiopericytoma: A Case Report.]. Turk Patoloji Derg 31(1):72-6 (2015) (DOI. 10.5146/tjpath.2014.01232).

2. Eskiizmir G, Özgür E, Tanyeri G, Ayhan S. Primary adenocarcinoma of the base of tongue: a rare case. J Med Updates 4(2):81-5 (2014).

3. Tanyeri G, Eskiizmir G . Dudak kanserlerine yaklaşım, güncel tedavi yöntemleri ve rekonstrüksiyon teknikleri. Turk Arch Otolaryngol 52:22-32 (2014).
4. Hırçın Z, Eskiizmir G . Inner cannula aspiration in a laryngectomized patient: a case report. J Med Updates 3(2):96-7 (2013).
5. Küçükğünay B, Eskiizmir G , Ünlü HH, Aslan A, Bayındır P, Ovalı GY, Özyurt B. Normal popülasyonda ve frontal rinosinüzitli olgularda resessus frontalisin anatomik varyasyonlarının radyolojik olarak değerlendirilmesi. J Med Updates 2:47-52 (2012).
6. Eskiizmir G , Ozgür E, Temiz P, Gençdoğan G, Ermertcan AT. The evaluation of tumor histopathology, location, characteristic, size and thickness of nonmelanoma skin cancers of the head and neck. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg. 22(2):91-8 (2012).
7. Eskiizmir G , Ünlü H. Surgical Treatment in Rhinosinusitis: Endoscopic Sinus Surgery. Türkiye Klinikleri KBB Özel Sayı 5, 55-61 (2012).
8. Eskiizmir G , Hırçın Z, Çelik O, Ünlü H. Our experience in nasal reconstruction. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 21 (1),1-9 (2011).
9. Eskiizmir G , Hırçın Z, Ünlü H. A practical method for designing paramedian forehead flap: A preliminary report. Türkiye Klinikleri J Med Sci 30, 1210-3 (2010).
10. Ünlü Z, Orguç S, Eskiizmir G , Aslan A, Tasci S. The role of phonophoresis in dysphagia due to cervical osteophytes. Int J Gen Med 30 (1), 11-13 (2009).
11. Ünlü Z, Örgüç S, Eskiizmir G , Aslan A, Bayındır P. Elongated styloid process and cervical spondylosis. Clin Med: Case Reports 1, 57-64 (2008).
12. Eskiizmir G , Ünlü H. Endoskopik Frontal Sinüs Cerrahisi. Curr Pract ORL 4, 1-6 (2008).
13. Eskiizmir G , Ünlü H. Operatif komplikasyonlar: Nazolakrimal yaralanmalar. Türkiye Klinikleri Kulak Burun Boğaz Özel Dergisi 1, 5-9 (2008).
14. Yüçetürk AV, Celik O, Eskiizmir G . The management of glottic and supraglottic cancers of the larynx in relation to neck metastasis. Kulak Burun Bogaz İhtis Derg 11 (5) 129-33 (2003).

Oral Sunumlar

1. **Eskiizmir G**, Tan A, Karaca G, Özyurt BC, Çelik O. “*Predictive and prognostic role of E-Cadherin, N-Cadherin and PTEN signaling pathway in laryngeal cancer*” 18th Rhinocamp Meeting. 17-21 May 2017, Marmaris-TURKEY.
2. Karaca G, **Eskiizmir G**, Özyurt BC, Çelik O. “*Predictive and prognostic role of systemic inflammatory response biomarkers in patients with laryngeal squamous cell carcinoma*” 18th Rhinocamp Meeting. 17-21 May 2017, Marmaris-TURKEY.
3. Tan A, Özamrak BG, İsisag A, Ayhan S, Temiz P, Guler Tezel G, **Eskiizmir G**. “*Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: A case report and review of the literature*” 29th European Congress of Pathology. 2-6 September 2017, Amsterdam-NETHERLAND.
4. **Eskiizmir G**, Baskın Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. “*Risk factors for early-staged glottic carcinoma: A meta-analysis*” 7th European Congress on Head and Neck Oncology. 7-10 September 2016, Budapest-HUNGARY.
5. **Eskiizmir G**, Baskın Y, İnanç Ş, Somek K, Çalıbaşı G, Yapıcı K. “*Graphene-based nanoparticles: a novel nano-drug for cancer*” 41st FEBS Congress, Molecular and Systems Biology for a Better Life. 03-08 September 2016, Ephesus/Kuşadası, TURKEY.
6. Ulkumen B, **Eskiizmir G**, Çelik O, Karaca G. “*Effect of Age and Perforation Size on Outcomes of Type I Tympanoplasty*” 10th Balkan Congress of ORL and HNS, 02-05 June 2016, Tirana-ALBANY.
7. Çelik O, **Eskiizmir G**, Ulkumen B, Karaca G. “*Impact of Graft Type on Audiological Outcome of Type I Tympanoplasty*” 10th Balkan Congress of ORL and HNS, 02-05 June 2016, Tirana-ALBANY.
8. Tan A, Çelik O, **Eskiizmir G**. “*Ceruminous gland pleomorphic adenoma of external ear canal: A case of unexpected diagnosis and review of the literature*” 16th Rhinocamp Meeting Proceedings, 25-28 May 2016, Bodrum-TURKEY.
9. **Eskiizmir G**, Tan A, Tanyeri Toker G, Ayhan S, Yılmaz Ovalı G. “*Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland with perineural involvement: Case series and review of the literature*” 16th Rhinocamp Meeting Proceedings. 25-28 May 2016, Bodrum-TURKEY.

- 10.** Burak OC, Göktalay T, Tan A, Göktan C, **Eskiizmir G**, Çelik Karakoyunlu Ö. “*Plevral Metastaz Saptanan Parotis Asinik Hücreli Karsinomda Cisplatin Ve Pemetreksed Kemoterapisine Tam Yanıt: Olgu Sunumu*” 1st Uluslararası Lisansüstü Eğitim Kongresi, 12-14 May 2016, Manisa-TURKEY.
- 11.** Ermertcan A, **Eskiizmir G**, Gençdoğan G, Tarhan S, Temiz P, Dinç Horasan G. “*Comparison of dermoscopic, ultrasonographical and histopathological findings in the diagnosis of skin tumors*” 23rd European Academy of Dermatology and Venereology, 8-12 October 2014, Amsterdam-HOLLAND.
- 12.** **Eskiizmir G**, Vatansever S, Özgür E, Aslan A, Gözüaık D, Özbilgin MK, Cingi C. “*The role of Jak-Stat signaling pathway in the cholesteatoma: An immunohistochemical assay*” The 9th International Conference on Cholesteatoma and Ear Surgery, 3-7 June 2012, Nagasaki-JAPAN.
- 13.** Cingi C, Oghan F, **Eskiizmir G**, Yaz A, Ural A, Erdoğan N. “*Health-related quality of life and prognostic value of acoustic rhinometry in patients with perennial allergic rhinitis treated with fix combination of montelukast plus desloratadin*” XXII World Allergy Congress, 4-8 December 2011, Cancun-MEXICO.

Ulusal Kongrelerdeki Oral Sunumlar

- 1.** **Eskiizmir G**, Baskın Y, İnanç Ş, Duman S, Çalıbaşı Koal G, Yapıcı K. “*Oral kavite kanserinde lazer uyarılmalı karbon nanotüp nanoşerit-sisplatin nano-ilacın kemo-fototermal etkinliğinin araştırılması*” 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 08-12 November 2017, Antalya-TURKEY.
- 2.** Çelik O, **Eskiizmir G**, Uz U, Ülkümen B. “*Mastoid obliterasyonu*” 38. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 26 -30 October 2016, Antalya-TURKEY.
- 3.** **Eskiizmir G**, Baskın Y. “*Larenks kanserinde hipoksik ve anjiyogenetik faktörlerin tanısai, prediktif ve prognostik öneminin araştırılması*” 11. Türkiye Onkolojik Araştırmalar Çalıştayı. 12-15 November 2015, Antalya-TURKEY.

4. Eskiizmir G, Baskın Y, Yapıcı K. “<i>Yüklenmiş grafen tabanlı nanomalzemelerle kombine pulsed lazer hiperterminin etkinliğinin değerlendirilmesi: In vitro çalışma</i>” 11. Türkiye Onkolojik Araştırmalar Çalıştayı. 12-15 November 2015, Antalya-TURKEY.
5. Çelik O, Eskiizmir G, Pabuşçu Y, Ülkümen B, Tanyeri Toker G. “<i>Fasiyal kanal çapının Bell paralizisi patogenezindeki rolü ve paralizi evresi üzerine etkisi</i>” 8. Koklear İmplantasyon Otoloji Nörootoloji Odyoloji Kongresi. 12-15 November 2015, Samsun-TURKEY.
6. Sert K, Çelik O, Eskiizmir G, Tanyeri Toker G. “<i>VEMP testinde normatif veriler ve test-retest değişkenliği</i>” 8. Koklear İmplantasyon Otoloji Nörootoloji Odyoloji Kongresi. 12-15 November 2015, Samsun-TURKEY.
7. Eskiizmir G, Tanyeri Toker G, Çelik O, Günhan K, Tan A, Ellidokuz H. “<i>Tümör yayılımı: İleri evre larenks kanserinde prediktif ve prognostik faktör</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
8. Özgür E, Aksu H, Gürbüz Özgür B, Başak S, Eskiizmir G. “<i>Çocukluk çağı rekürrens epistaksis olgularında dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve diğer yıkıcı davranım bozuklukları sıklığının araştırılması</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
9. Gürgen O, Gürgen SG, Kırkım G, Kolatan E, Gürkan S, Güvenç Y, Eskiizmir G.” <i>Eritropoetin akustik travmaya bağlı koklear hasarlanma üzerine etkisi: Çok merkezli deneysel bir çalışma</i>” 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 10-14 October 2012, Antalya-TURKEY.
10. Eskiizmir G, Gençdoğan G, Hırçın HZ, Temiz P, Ermertcan Türel A. “<i>Nazal yüksek riskli nonmelanom deri kanserlerinin tedavisinde aşamalı cerrahinin güvenilirliği: Prospektif bir çalışma</i>” Dermatoloji Dermatoonkoloji Gündemi, 26-30 May 2010, Izmir-TURKEY.
11. Türel Ermertcan A, Öztürk F, Gençdoğan G, Eskiizmir G, Temiz P, Dinç Horasan G. “<i>Benign ve malign deri tümörlerinin klinikopatolojik korelasyonu: retrospektif bir çalışma</i>” XIX. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu, 11-15 November 2009, Ankara-TURKEY.
12. Eskiizmir G, Hırçın HZ, Gençdoğan G, Ermertcan Türel A, Temiz P. “<i>Nazal rekonstrüksiyonda lokal ve bölgesel flep uygulamalarımız ve sonuçların değerlendirilmesi</i>”

31. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-01 November 2009, Antalya-TURKEY.

13. Yüçetürk AV, Çelik O, **Eskiizmir G**, Ünlü HH. “*Larinks kanserinde boyun yaklaşımımız*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, 26. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı, 22-26 September 2001, Antalya-TURKEY.

14. Mutlu C, **Eskiizmir G**, Ünlü HH. “*Antrokoanal poliplerin tedavisinde transnazal cerrahi ile beraber fossa kanina yaklaşımının önemi*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, 26. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı 22-26 September 2001, Antalya-TURKEY.

15. Yüçetürk AV, Çelik O, **Eskiizmir G**, Ünlü HH. “*Larinks kanserinde parsiyel larenjektominin neresindeyiz?*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, 26. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı 22-26 September 2001, Antalya-TURKEY.

16. Eğrilmez M, **Eskiizmir G**, Aslan A. “*Akut Otitis Media komplikasyonları*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, 26. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı 22-26 September 2001, Antalya-TURKEY.

Poster/e-Poster Sunumları

Uluslararası Kongrelerdeki Poster/e-Poster Sunumları

1. Ovali GY, Tan A, **Eskiizmir G**, Ozyurt B. “*Magnetic resonance imaging and diffusion weighted imaging for differential diagnosis of lymphoma and carcinoma of the nasopharynx: Are they helpful?*” 40th Annual Meeting of European Society of Neuroradiology. 13-17 September 2017, Malmö-SWEDEN.

2. Tan A, Özamrak BG, Isidag A, Ayhan S, Temiz P, Guler Tezel G, **Eskiizmir G**. “*Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: A case report and review of the literature*” 29th European Congress of Pathology. 2-6 September 2017, Amsterdam-NETHERLAND.

3. Inanç S, Çakiroglu E, Somek K, Karaca G, Akcay D, Alicikus ZA, Allidokuz H, Eskiizmir G, Yapici K, Baskin Y. “<i>Gold Nanoparticles: A Novel Nanoparticle for Radiosensitization in Oral Cavity Cancer</i>” EuroMedLab Athens 2017. 11-15 June 2017, Athens-GREECE.
4. Eskiizmir G, Onur E, Cengiz Özyurt B, Karaca G, Şahin N, Oran A, Çelik O. “<i>Neutrophil lymphocyte ratio is a predictive and prognostic factor for larynx cancer</i>” 7th European Congress on Head and Neck Oncology. 7-10 September 2016, Budapest-HUNGARY.
5. Eskiizmir G, Onur E, Cengiz Özyurt B, Karaca G, Şahin N, Oran A, Çelik O. “<i>Neutrophil lymphocyte ratio is a predictive and prognostic factor for larynx cancer</i>” 7th European Congress on Head and Neck Oncology. 7-10 September 2016, Budapest-HUNGARY.
6. Eskiizmir G, Özgür E, Karaca G, Temiz P, Hacıoğlu Yanar N, Cengiz Özyurt B. “<i>Stage is a prognostic factor in surgically treated patients with early-stage lower lip cancer and “wait and see” approach for neck</i>” 7th European Congress on Head and Neck Oncology. 7-10 September 2016, Budapest-HUNGARY.
7. Çelik O, Şerbetçioğlu B, Eskiizmir G. “<i>Vestibular evoked myogenic potentials in Ménière's disease</i>” 7th International Symposium on Ménière's Disease and Inner Ear Disorders. 17 – 20 October 2015, Rome-ITALY.
8. Eskiizmir G, Ermertcan Türel A, Tarhan S, Temiz P, Gençdoğan G, Cengiz Özyurt B. “<i>The effectiveness of ultrasonographic evaluation for the detection of tumor characteristic in lip cancer</i>”. 5th World Congress of IFHNOS and Annual Meeting of the AHNS, 26-30 July 2014, New York-U.S.A.
9. Eskiizmir G, Akbarpour M, Calibasi G, Amirfallah A, Ellidokuz H, Baskin Y. “<i>Serum biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma</i>” 17th Fritz-Bender Foundation International Symposium: Progress Towards Individualized Cancer Treatments, 07-09 November 2013, Barcelona-SPAIN.
10. Cingi C, Eskiizmir G. “<i>Deviated nose affects surgical success and quality of life</i>” 2011 Annual Meeting of the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation, 11-14 September 2011, San Francisco-U.S.A.
11. Tansuğ N, Aslan S, Çağlayan M, Umur AS, Eskiizmir G, Yoleri L, Özkol M. “<i>Nasal meningoencephalocele as a cause of respiratory distress in the neonatal period: A case</i>

report” 23. International symposium on neonatal intensive care; 18-19 October 2008; Milano-ITALY.

12. Aslan A, Vatansever S, Güçlü Aslan G, **Eskiizmir G**, Giray G. “*Effect of thermal energy due to drilling on the facial nerve: Histopathological evaluation in guinea pigs*” IV. Balkan Congress of Otorhinolaryngology (International) 30 October-3 November 2004 pp. 52; Sunny Beach-BULGARIA.

Ulusal Kongrelerdeki Poster/e-Poster Sunumları

1. Eskiizmir G, Yılmaz Ovalı G, Düzgün F, Aras F, Özyurt BC, Tarhan S. “*İleri evre larenks kanserinde fonksiyonel görüntüleme tabanlı biyobelirteçlerin prediktif ve prognostik rolü*” 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 08-12 November 2017, Antalya-TURKEY.

2. Ülkümen B, **Eskiizmir G**, Tok D, Çivi M, Çelik. “*Yoğun bakım hastalarında cerrahi trakeotomi ve perkütan trakeotomi komplikasyon oranlarının karşılaştırılması*” 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 08-12 November 2017, Antalya-TURKEY.

3. Tan A, Önder S, **Eskiizmir G**. “*Sitolojik özellikleriyle sklerozan variant mukoepidermoid karsinom: Olgu sunumu*” 27. Ulusal Patoloji Kongresi 15-18 November 2017, Antalya-TURKEY.

4. Tan A, Aras F, **Eskiizmir G**. “*Lenfnodu metastazi olan larenks karsinomlarında PET/BT değerlerinin histopatolojik parametrelerle karşılaştırılması*” 27. Ulusal Patoloji Kongresi 15-18 November 2017, Antalya-TURKEY.

5. Tan A, **Eskiizmir G**, Ovalı GY. “*Parotiste nonsebasöz lenfadenom: Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi*” 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi 2-6 November 2016, Antalya-TURKEY.

6. Tan A, Atmış Ö, **Eskiizmir G**. “*Nadir ve agresif seyirli larenks karsinomları: Akantololitik skuamöz hücreli karsinom ve lenfoepitelyalkarsinom*” 26. Ulusal Patoloji ve 7. Ulusal Sitopatoloji Kongresi 2-6 November 2016, Antalya-TURKEY.

7. Uluçay S, Aktaş A, Demirciler E, Eskiizmir G, Çam S. “<i>HLADQB1*03 Alleline sahip nazal polip olgusu</i>” XXII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi 28 November-02 December 2015, Antalya-TURKEY.
8. Uluçay S, Aktaş A, Demirciler E, Eskiizmir G, Çam S. “<i>HLADQB1*03 Alleline sahip nazal polip olgusu</i>” XXII. Ulusal Allerji ve Klinik İmmunoloji Kongresi 28 November-02 December 2015, Antalya-TURKEY.
9. Baskın Y, Eskiizmir G, Karaca G, Akbarpour M. “<i>Oral kavite kanserinde tümör nekroz faktör-alfa: Dost mu, düşman mı?</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
10. Aras F, Eskiizmir G, Çelik O, Ülkümen B, Karaca G, Demirdağ Çevikkan M. “<i>Larenks kanserinde metabolik tümör hacminin prediktif ve prognostik öneminin değerlendirilmesi</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
11. Çelik O, Eskiizmir G, Uzdan U, Demirdağ Çevikkan M. “<i>İşitme taramasında işitsel uyarılmış beyin sapı potansiyelleri ve işitsel stabil durum yanıtlarının korelasyonu</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
12. Karaca G, Neşe N, Sahin N, Eskiizmir G. “<i>Lokelize larengeal amiloidoz: Nadir olgu sunumu</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
13. Eskiizmir G, Baskın Y, Yalçın F, Ellidokuz H, Ferris RL. “<i>Erken evre glottik kanserlerde radyoterapi başarısızlığına etkili faktörler: Meta-analiz</i>” 37. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-1 November 2015, Antalya-TURKEY.
14. Ulu İ, Neşe N, Tan A, Miskioğlu M, Eskiizmir G, İşisağ A. “<i>Primer lenf nodu plazmositomu: Olgu sunumu</i>” 25. Ulusal Patoloji Kongresi, 6. Sitopatoloji Kongresi. 14-17 October 2015, Bursa-TURKEY.
15. Canan S, Çıkrıkçı C, Keçi A, Eskiizmir G, Çivi M. “<i>Akut desendan nekrotizan mediastinit</i>” Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği 47. Ulusal Kongresi 20-24 November 2013, Antalya-TURKEY.

16. Eskiizmir G, Özgür E, Tanyeri G, Ayhan S, Ekim E. “<i>Primer dil kökü adenokarsinomu: Nadir rastlanan bir olgu</i>” 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 10-14 October 2012, Antalya-TURKEY.
17. Ermertcan Türel A, Eskiizmir G, Gençdoğan G, Günay Ü, Kocabaş E, Temiz P. “<i>Kutanöz horn oluşması ile tanı alan lentigo malign melanom olgusu</i>” Dermatoloji Dermatolojik Gündemi, 26-30 May 2010, İzmir-TURKEY.
18. Eskiizmir G, Gençdoğan G, Temiz P, Ermertcan Türel A. “<i>Dilde anjiokeratoma sirkumsikriptum: Olgu sunumu</i>” XIX. Prof. Dr. Lütfi Tat Simpozyumu 11-15 November 2009; Ankara-TURKEY.
19. Eskiizmir G, Hırçın HZ, Gençdoğan G, Ermertcan Türel A, Temiz P. “<i>Nazal infiltratif tip bazal hücreli karsinoma: İki olgu sunumu</i>” 31. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 October-01 November 2009, Antalya-TURKEY.
20. Eskiizmir G, Günhan K, Yeniel T, Ünlü H. “<i>Paramedian alın flebi ile nazal rekonstrüksiyon: İki olgu sunumu</i>” VI. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Akademi Toplantısı 10-13 April 2008; İzmir- TURKEY.
21. Küçükünay B, Eskiizmir G, Ünlü H, Aslan A, Bayındır P, Ovalı Yılmaz G. “<i>Kronik rinosinüzit olgularında resessus frontalisin anatomik varyasyonlarının rolü</i>” VI. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Akademi Toplantısı 10-13 April 2008; İzmir-TURKEY.
22. Tansuğ N, Aslan Ş, Çağlayan M, Umur AŞ, Eskiizmir G, Yoleri L, Özkol M. “<i>Neonatal dönemde solunum sıkıntısı nedeni olarak meningoensefalose</i>” 4. Uludağ Pediatri Kış Kongresi GüncelcPediatri; 15-18 May 2008, Bursa-TURKEY.
23. Eskiizmir G, Yüçetürk AV, İnanc S, Giray G. “<i>Yüksek şiddette sese maruz kalmaya bağlı spiral gangliyon hasarının deneysel çalışma ile değerlendirilmesi</i>” III. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Akademi Toplantısı 14-17 April 2005; İzmir-TURKEY.
24. Eskiizmir G, Yüçetürk AV, İnanc S, Giray G. “<i>Yüksek şiddette sese maruz kalma sonucu perilenfatik fistül gelişme riskinin deneysel hayvan çalışması ile değerlendirilmesi</i>” III. Türk

Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Akademi Toplantısı 14-17 April 2005; İzmir-TURKEY.

25. Aslan A, **Eskiizmir G**, Tekdemir I, Elhan A. “*Kalorik testte ısı iletim mekanizmalarinin değerlendirilmesi*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, “27. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı” 2004; Antalya-TURKEY.

26. Çelik O, Yüçetürk AV, **Eskiizmir G**. “*Kronik böbrek yetersizliği olan Bell paralizili hastada valasiklovir tedavisine bağlı nörotoksisite*” Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği, “27. Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Toplantısı” 04-09 October 2003; Antalya.



Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis



Dr. Gökem Eskiizmir M.D., FTBORLHNS, sPh.D. Associate Professor^{a,*},
Dr. Yasemin Baskın M.D., Ph.D., Ph.D. Associate Professor^b, Dr. Femin Yalçın Assistant Professor^c,
Dr. Hülya Ellidokuz M.D. Professor^b, Dr. Robert L. Ferris M.D., Ph.D. UPMC Endowed Professor^d

^a Celal Bayar University, Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Manisa, Turkey

^b Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Izmir, Turkey

^c Katip Celebi University, Department of Engineering Sciences, Izmir, Turkey

^d University of Pittsburgh, Division of Head Neck Surgery, Pittsburgh, PA, United States

ARTICLE INFO

Article history:

Received 17 May 2016

Received in revised form 8 October 2016

Accepted 16 October 2016

Available online 21 October 2016

Keywords:

Head and neck neoplasms

Laryngeal neoplasms

Glottis

Radiotherapy

Prognosis

Neoplasm recurrence

Local

Treatment failure

Meta-analysis

ABSTRACT

Background: Radiotherapy is one of the main treatment modalities for early-stage glottic carcinoma. Unfortunately, local failure may occur in a group of cases with T1-T2 glottic carcinoma. This meta-analysis sought to determine risk factors for radiation failure in patients with early-stage glottic carcinoma.

Methods: A systematic and comprehensive search was performed for related studies published between 1995 and 2014. The primary end-point was 5-year local control. Data extraction and analysis were performed using the software STATA/SE 13.1 for Windows.

Results: Twenty-seven studies were eligible. A higher risk of radiation failure was demonstrated in male patients [relative risk (RR): 0.927, $p < 0.001$] and those with low hemoglobin level (RR: 0.891, $p < 0.001$) with a high agreement between studies (I^2 -squared = 0.0%). Moreover, T2 tumors (RR: 0.795, $p < 0.001$), tumors with anterior commissure involvement (RR: 0.904, $p < 0.001$), tobacco use during/after therapy (RR: 0.824, $p < 0.001$), and “bulky” tumors (RR: 1.270, $p < 0.001$) or tumors bigger in size (RR: 1.332, $p < 0.001$). Poorly differentiated tumors had a questionable risk of local failure, although a moderate to high interstudy heterogeneity was determined. A statistically significant contribution was not detected for age, presence of comorbidity, alcohol use or subglottic extension.

Conclusion: This is the first meta-analysis which assessed the potential risk factors for radiation failure in patients with early-stage glottic carcinoma. Gender and pretreatment hemoglobin level are major influential factors associated with radiation failure in patients with early-stage glottic carcinoma. However, prospective, randomized clinical trials may permit better stratification of their relative contributions, and those who may benefit more from upfront surgery.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Larynx cancer is the second most common head and neck cancer worldwide [1]. In 2012, the estimated worldwide incidence of new cases with larynx cancer was approximately 160,000 and cancer-related death was more than 80,000 [2]. The overall 5-year survival rate of larynx cancer is approximately 60%; however, this rate increase up to 75% when there is localized disease (confined to primary site) [3]. A recent population based report from U.S. demonstrated that approximately 50% of patients with larynx

cancer are diagnosed at early stage, which has a considerably better prognosis and survival outcome [4].

Larynx cancers are generally separated as glottic and supraglottic, based on their location, as well as due to differences in tumor biology, clinical behavior, and prognosis [5–7]. Supraglottic cancers, even at early stages, have a more aggressive nature, high risk of nodal metastasis and poorer prognosis [5,8]. In contrast, early-stage glottic carcinoma has a low risk of lymph node involvement due to absence of lymphatic drainage in true vocal folds and significantly better prognosis [5,9]. Therefore, *American Journal of Clinical Oncology* recommended the selection of a single treatment modality with larynx preservation for the management of early-stage glottic carcinoma [10]. Hence, current treatment modalities for

* Corresponding author.

E-mail address: gorkemeskiizmir@yahoo.com (G. Eskiizmir).

early-stage glottic carcinoma are: (i) conservation laryngeal surgery with transoral laser surgery or an open surgical technique, and (ii) radiotherapy (RT). Unfortunately, the best treatment of early-stage glottic carcinoma is still controversial due to the lack of prospective, randomized studies. Systematic review and meta-analysis, that are mostly depending on retrospective studies, demonstrated insignificant/slight differences between all treatment modalities according to locoregional control, survival, larynx preservation, speech and voice quality, and economic burden [11–14]. However, data from the U.S. National Cancer Institute showed that RT is the most widely applied treatment modality for early-stage larynx cancers [4].

Radiotherapy has a high rate of cure in early-stage glottic carcinoma with 5-year overall and disease specific survival rates of 79% and 96%, respectively [15,16]. Unfortunately, a group of cases (% 10–41) may have radiation failure, which is generally worrisome and devastating due to treatment time delay, psychological disturbances, economic burden, complications and morbidities related to the salvage laryngeal surgeries [17–19]. Although organ-preservation surgeries can be performed successfully for selected patients with radiation failure; total laryngectomy is more frequently required as a salvage surgery [20–22]. Moreover, complications and morbidities are considerably high in patients who undergo a salvage laryngectomy after RT with/without chemotherapy [23,24]. Furthermore, locoregional recurrence is relatively high, and survival is worse in patients undergoing salvage laryngectomy. Therefore, the patient selection is of utmost important in order to optimize the RT outcome. Moreover, the determination of risk factors for radiation failure would be valuable and might help those patients who might benefit from upfront larynx surgery. Hence, the purpose of this meta-analysis is to determine the risk factors that have a key role in predicting the radiation failure in patients with early-stage glottic carcinoma for more individualized cancer treatment.

Methods

Study design and search strategy

A structured literature search of the PubMed (National Library of Medicine of U.S.), Google scholar and Web of Science database was undertaken using keywords of “radiotherapy”, “early”, “stage”, “glottic”, “larynx”, “cancer”, “carcinoma” and a total of 398 citations have been found between 1995 and 2014. The literature survey demonstrated several risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma, and grouped as follows: (i) patient status, (ii) tumor location and involvement of laryngeal structures, (iii) clinical and radiological examination, (iv) molecular/biological characteristic of tumor and its microenvironment, (v) genetical variations and aberrations (Table 1).

Data extraction and eligibility criteria

Articles published in English literature were included. Clinical studies in which RT applied to previously untreated cases with early-stage glottic carcinoma and reporting the risk factors for RT failure were assessed. Two investigators (GE and YB) independently examined and reviewed the titles and abstracts related to the topic; thereafter read the full-text and selected the potential articles for analysis. The exclusion criteria and flowchart were presented in Fig. 1.

Statistical analysis

The meta-analysis was performed by combining the outcomes of clinical studies in which the potential risk factors for radiation failure were evaluated. The main end-point was 5-year local

control. The risk ratios (RRs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated, and the weight of each study was also indicated in percentages. Heterogeneity was evaluated by the inconsistency statistics (I-squared). The values less than 25% were considered to refer low heterogeneity whereas values higher than 50% were high heterogeneity [25]. All statistical tests of this meta-analysis were conducted using the software STATA/SE 13.1 for Windows (64-Bit x86-64) (StataCorp LP, TX).

Results

Characteristics of included studies

The literature search strategy described above retrieved 398 related articles (Fig. 1). Initial review excluded of 136 articles, leaving 262 articles for further evaluation. Secondly, abstract review excluded of 115 articles, and 147 articles had the potential to be included into the meta-analysis. All the remained articles were meticulously read, and 112 articles were excluded due to non-original articles (reviews, letters, etc.), their content (questionnaire, etc.), absence of data, and different study groups (combination of patients with supraglottic and glottic larynx cancer). Seven articles, focused on molecular risk factors such as CD-44, carbonic anhydrase-IX, etc. were excluded, because of inadequate reproducibility of clinical studies for meta-analysis, although they met other inclusion criteria. Eventually, 27 articles were included into the meta-analysis (Fig. 1, Table 2) [17–19,26–49].

The effect of patient status on radiation failure

Fifteen of the 27 reports evaluated the effect of gender by comparing the 5-year local control between female and male patients with early-stage glottic carcinoma who were treated by RT. The statistical analysis demonstrated a significant difference in the favor of female patients with high interstudy homogeneity [RR: 0.927 (0.892–0.963), $p < 0.001$; I-squared: 0.0%] (Fig. 2A). Moreover, seven clinical studies examined the role of pretreatment hemoglobin level on radiation failure, and a better outcome in patients with normal/high hemoglobin level was determined [RR: 0.891 (0.838–0.946), $p < 0.001$; I-squared: 0.0%] (Fig. 2B). The statistical analysis of four clinical trials, in which the effect of tobacco use during/after treatment on radiation failure was examined, revealing a significant difference in favor of cessation of tobacco use [RR: 0.824 (0.760–0.893), $p < 0.001$], although the interstudy heterogeneity was remarkably high (I-squared = 78.8%) (Fig. 2C). We determined no effect of age (>65 years vs. ≤ 65 years) [RR: 1.004 (0.914–1.103), $p = 0.931$], comorbidity (presence vs. absence) [RR: 0.988 (0.910–1.073), $p = 0.780$], or alcohol use (yes vs. no) [RR: 1.001 (0.901–1.112), $p = 0.979$] on radiation failure.

The effect of tumor location and involvement of laryngeal structures on radiation failure

Sixteen studies examined the influence of anterior commissure involvement (ACI) on local control of patients with early-stage glottic carcinoma who underwent RT. A statistically significant difference in the favor of patients without ACI was detected [RR: 0.904 (0.879–0.930), $p < 0.001$] with a moderately high interstudy heterogeneity (I-squared: 51.7%) (Fig. 2D). On the other hand, no statistically significant difference was determined when the presence and absence of subglottic extension was reported [RR: 0.880 (0.758–1.023), $p = 0.095$].

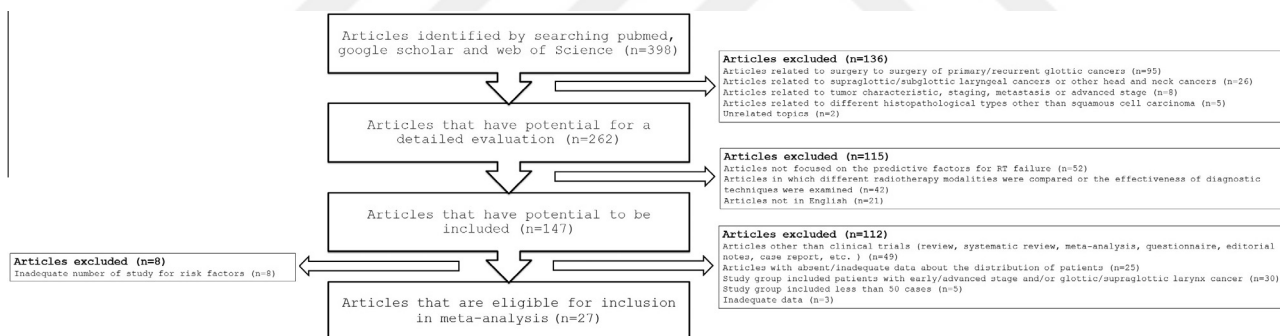
The effect of clinical and radiological examination on radiation failure

The role of stage (T1 vs. T2) on radiation failure was evaluated by seventeen clinical studies. Although a statistically significant

Table 1

The potential risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma.

Patient status	Tumor location and involvement of laryngeal structures	Clinical and radiological examination	Molecular/biological characteristic of tumor and its microenvironment	Genetical variations and aberrations
Gender	Anterior commissure involvement	Tumor type	Grading	Ploidy
Age	Posterior commissure involvement	Hypertrophic/chronic laryngitis	Transforming growth factor- α	Argyrophilic nucleolar organizer regions
Comorbidity	Ventricle involvement	Vocal cord mobility	Epithelial growth factor receptor	Topoisomerase II alpha
Tobacco use during/after radiotherapy	Bilateral vocal cord involvement	Relationship with thyroid cartilage	Vascular endothelial growth factor receptor	Proliferating cell nuclear antigen expression
Alcohol use	Subglottic involvement	T status/stage	Erythropoietin receptor	Gamma tubulin
Hemoglobin level	Multifocal involvement	Surgical alternative	Glucose transporter-1	ERCC1
Pack of tobacco use	Supraglottic involvement	Tumor volume	EpCAM	p53
Performance status			Nuclear factor kappa-B	p16
			Cox-2	p21
			Ki-67	p27
			Cyclin D1	
			Cyclin B1	
			Survivin	
			Bak	
			Bcl-xL	
			Bax	
			Bcl-2	
			Fas	
			Galectin	
			CD44	
			Fas	
			Hypoxia Inducible factor	
			Carbonic Anhydrase-IX	
			Microvessel perimeter/density	

**Fig. 1.** Flowchart for the selection of included studies.

difference in the favor of patients with T1 tumor was determined, the interstudy heterogeneity was high [RR: 0.795 (0.734–0.862), $p < 0.001$; I-squared: 92.0%] (Fig. 2E). The statistical analysis also demonstrated a poor local control in tumors with high tumor size/volume either examined observationally (bulky vs. small) [RR: 1.270 (1.155–1.396), $p < 0.001$] or radiologically (≤ 10 mm vs. > 10 mm) [RR: 1.332 (1.184–1.498), $p < 0.001$] (Fig. 2F and 2G) with a high interstudy heterogeneity (67.7% and 80.2%).

The effect of molecular/biological characteristic of tumor and its microenvironment on radiation failure

Eight studies evaluated the effect of histologic tumor grade on radiation failure, showing that poor differentiation/undifferentiation contributed to higher local failure with moderately high interstudy heterogeneity [RR: 1.065 (1.015–1.118), $p = 0.011$; I-squared: 51.7%] (Fig. 2H).

Discussion

Currently, most of the patients with early-stage glottic carcinoma can successfully be treated by RT alone. However, a group of patients may confront to high morbidity and complications;

and a significant decrease in larynx preservation and survival; if local failure occurs. Therefore, the prediction of radioresistance/recurrence is of utmost important for an individualized cancer treatment. Thereby, an alternative treatment modality such as larynx preservation surgery may be preferable and recommended to patients with early-stage glottic carcinoma who have potential risk factors for radiation failure.

This meta-analysis obviously demonstrated that all clinical studies, in which the risk factors for local failure in early-stage glottic carcinoma were assessed, are retrospective (Table 2). It is noteworthy that the evidence level of these clinical trials was not high enough mainly due to the potential risk of patient selection bias. Our literature survey demonstrated five major groups of predictive factors for local failure after RT (Table 1). However, some of these factors were ineligible/inappropriate for meta-analysis, as they were examined by few studies with limited data. Therefore, only the following predictive factors could be included: (i) gender, (ii) age, (iii) comorbidity, (iv) tobacco use during/after RT, (v) alcohol use, (vi) hemoglobin level, (vii) stage, (viii) ACI, (ix) tumor size/volume (observational and radiological), (x) subglottic extension, (xi) grade. Our analysis determined that the relationships between age, comorbidity, alcohol use, subglottic extension and radiation failure were not statistically and clinically significant.

Table 2
Included studies with main outcomes.

Reference	Year	Study group (n)	Stage	Methodology	Risk factors (examined)	Univariate analysis ^a	Main Outcome
Kokoska et al. [26]	1996	165	T1 and T2	Retrospective	Gender Age Comorbidity Stage Vocal cord mobility p53 expression	Female (n:19) vs Male (n:102): NS ≥ 65 (n:53) vs <65 (n:68): NS Comorbidity (+) (n:11) vs (−) (n:110): NS T1 (n:109) vs T2 (n:12): NS	p53 overexpression was not associated with tumor recurrence in patients with early-stage glottic cancer underwent RT alone.
Klintonberg et al. [17]	1996	223	T1 and T2	Retrospective	Stage Vocal cord mobility Subglottic extension Number of tumor involved sites Treatment pause	T1 (n:129) vs T2 (n:94): SS ($p = 0.0007$) Subglottic extension (+) (n:137) vs (−) (n:86): SS ($p < 0.001$)	The rate of locoregional control after RT was relatively high in patients with T1 glottic cancer (T1 vs T2: 90% vs 73%). T-stage and subglottic extension were important predictors for prognosis.
Le et al. [27]	1997	398	T1 and T2	Retrospective	Fraction size Overall time Total dose Treatment period Stage Subglottic extension Vocal cord mobility	T1 (n:315) vs T2 (n:83): SS ($p = 0.0004$) Subglottic extension (+) (n:32) vs (−) (n:51): SS ($p < 0.001$)	A significant decrease in local control was determined in T1 (85%) tumors when compared with T2 (70%) tumors. The risk factors for local failure were: fraction size and overall time for T1 tumors, and fraction size and overall time, subglottic extension and vocal cord mobility for T2 tumors.
Burke et al. [28]	1997	102	T1 and T2	Retrospective	Fraction size Stage ACI Surgical alternative Overall time Grade Total dose	Female (n:16) vs Male (n:86): NS ($p = 0.176$) T1 (n:75) vs T2 (n:27): SS ($p = 0.0001$) ACI (+) (n:35) vs (−) (n:67): SS ($p = 0.0009$) Well differentiated (n:35) vs Moderate-Poor differentiated (n:57): NS ($p = 0.4619$)	The local control rate in patients with T2b glottic cancer (tumors with impaired vocal cord mobility) were significantly low after RT (T1a: 92%, T1b: 80%, T2a: 94% and T2b: 23%)
Narayana et al. [29]	1998	114	T1	Retrospective	Gender Grade Extension of disease p53 expression	Female (n:1) vs Male (n:66): NS Well differentiated (n:30) vs Moderate-Poor differentiated (n:37): NS	p53 overexpression was a predictive factor for local recurrence in patients with T1 glottic carcinoma.
Franchin et al. [30]	1998	240	T1 and T2	Retrospective	Performance status Site Stage Anterior commissure involvement Grade Ploidy Tumor size (radiological) Type of lesion Fraction size Overall time Total dose Persistence of dysphonia	T1 (n:200) vs T2 (n:46): SS ($p = 0.01$) ACI (+) (n:71) vs (−) (n:175): NS ($p = 0.59$) Well differentiated (n:40) vs Moderate-Poor differentiated (n:136): NS ($p = 0.89$) Tumor size <10 mm (n:114) vs ≥ 10 mm (n:132): SS ($p = 0.006$)	In patients with early-stage glottic carcinoma, lower performance status (≤80), infiltrating tumors and persistence of dysphonia were risk factors for RT failure.
Marshak et al. [31]	1999	207	T1 and T2	Retrospective	Age Gender Alcohol use Ethnic origin Smoking (pack-years) Stage ACI Grade Fraction size Overall time Total dose	≥ 66 vs <66: NS ($p = 0.628$) Female (n:19) vs Male (n:188): NS ($p = 0.517$) Alcohol use (+) (n:41) vs (−) (n:149): NS ($p = 0.322$) T1 (n:182) vs T2 (n:25): SS ($p = 0.001$) ACI (+) (n:60) vs (−) (n:133): SS ($p = 0.0001$) Well differentiated (n:64) vs Moderate-Poor differentiated (n:80): NS ($p = 0.436$)	T2 tumors and ACI were the major risk factors for local recurrence after RT.

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Reference	Year	Study group (n)	Stage	Methodology	Risk factors (examined)	Univariate analysis ^a	Main Outcome
Narayana et al. [32]	2000	102	T1	Retrospective	Grade Tumor size (observational) Fraction size Overall time Total dose p53 expression	Well differentiated (n:51) vs Moderate-Poor differentiated (n:51): NS ($p = 0.851$) Bulky (n:33) vs small (n:69): SS ($p = 0.0001$)	The risk of RT failure was high in bulky tumors (bulky vs small: 98% vs 48%) and tumors with p53 overexpression (+ vs -: 94% vs 48%).
Murakami et al. [33]	2000	79	T1 and T2	Retrospective	Stage MRI detectability Tumor size (radiological)	T1 (n:42) vs T2 (n:37): SS ($p = 0.0001$) ≤ 10 mm (n:60) vs >10 mm (n:19): SS ($p < 0.0001$)	Stage (T1 vs T2: 92% vs 51%), tumor size (≤ 10 mm vs >10 mm: 82% vs 40%) and MRI detectability (- vs +: 88% vs 60%) were predictors of poor response to RT.
Maheshwar et al. [34]	2001	53	T1	Retrospective	ACI	ACI (+) (n:14) vs (-) (n:39): SS ($p < 0.0001$)	Anterior commissure involvement was a predictor for RT failure.
Jin et al. [18]	2002	238	T1	Retrospective	Age Gender Tumor category (T1a-T1b) ACI Tumor size (observational) Fraction size Overall time Total dose Pretreatment hemoglobin level	Female (n:18) vs Male (n:220): NS >65 vs ≤ 65 : NS ($p = 0.12$) ACI (+) (n:70) vs (-) (n:168): SS ($p = 0.003$) Bulky (n:112) vs small (n:126): SS ($p = 0.003$) Hemoglobin level High/Normal (n:176) vs Low/Anemia (n:62): NS ($p = 0.40$)	Bulky tumor (bulky vs small: 75.9% vs 87.8%), ACI [(+) vs (-): 70.5% vs 87.1%], and decreasing hemoglobin (≤ 1 g/dl vs >1 g/dl: 84.9% vs 73%) were risk factors for local recurrence after RT.
Zouhair et al. [35]	2004	122	T1 and T2	Retrospective	Gender Dysphonia Stage AC involvement Arytenoid protection Total dose (Gy) Technique Immobilization method 3-D conformal RT Interruption time	Female (n:16) vs Male (n:106): NS ($p = 0.07$) T1a (n:68)-T1b (n:18) vs T2 (n:36): NS ($p = 0.36$) ACI (+)(n:61) vs (-)(n:61): SS ($p = 0.002$)	Female patients (RR:0.0008, $p = 0.004$) and tumors without ACI (RR:0.42, $p = 0.001$) were highly curable with RT.
Cellai et al. [36]	2005	831	T1	Retrospective	Gender Tumor category (T1a-T1b) ACI Tumor extension Fraction size Overall time Total dose Beam type (cobalt, electron, photon)	Female (n:68) vs Male (n:763): SS ($p = 0.03$) ACI (+)(n:282) vs (-) (n:549): SS ($p = 0.001$)	Gender (female vs male: 93% vs 83%), tumor extension, ACI [(+) vs (-): 78% vs 87%] and beam type were risk factors for RT failure in T1 glottic tumors.
Nur et al. [37]	2005	114	T1 and T2	Retrospective	Stage ACI Overall time Total dose	Tis (n:17)-T1a: (n:82) vs T2 (n:15): SS ($p = 0.01$) ACI (+)(n:43) vs (-) (n:69): SS ($p = 0.04$) Female (n:21) vs Male (n:235): NS	Patients with T2 tumor (Tis and T1 vs T2: 88% vs 62%) and ACI [(+) vs (-): 74% vs 90%] had a high risk of local recurrence. T stage was an independent predictive factor. The risk of RT failure was high in extended T2 tumors and patients with impaired vocal cord mobility.
Frata et al. [38]	2005	256	T2	Retrospective	Gender Comorbidity Tumor extension Number of subsites Vocal cord mobility Fraction size Overall time Total dose Beam type (cobalt, electron, photon)	Comorbidity (+)(n:130) vs (-) (n:126): NS Impaired vocal cord mobility (+)(n:79) vs (-) (n:177): NS	Tumor extension of disease had a negative impact on local control in patients with T2 glottic carcinoma who underwent RT

Table 2 (continued)

Reference	Year	Study group (n)	Stage	Methodology	Risk factors (examined)	Univariate analysis ^a	Main Outcome
Murakami et al. [39]	2005	130	T1 and T2	Retrospective	Type of lesion Vocal cord mobility ACI Subglottic extension Supraglottic extension Tumor size (radiological) Stage Fraction size Overall time Total dose	Impaired vocal cord mobility (+) (n:4) vs (–) (n:126): NS ($p = 0.877$) ACI (+)(n:59) vs (–) (n:71): NS ($p = 0.66$) Subglottic extension (+) (n:11) vs (–) (n:119): NS ($p < 0.0001$) ≤ 10 mm (n:101) vs > 10 mm (n:29): SS ($p = 0.0001$) T1a-T1b: (n:81) vs T2 (n:49): SS ($p = 0.003$)	In early-stage glottic carcinoma, T stage (T1a:91%, T1b:76% and T2: 61%) was a predictor of local recurrence after RT.
Choi et al. [40]	2006	52	T1 and T2	Retrospective	Stage ACI Grade $\beta 1$ integrin expression	T1a (n:24)-T1b (n:22) vs T2 (n:6): NS ($p = 0.96$) ACI (+)(n:32) vs (–) (n:20): NS ($p = 0.48$) Well differentiated (n:37) vs Moderate-Poor differentiated (n:15): NS ($p = 0.12$)	$\beta 1$ integrin expression, a stem cell marker for epithelial cells, was a predictive factor for RT. Tumors with diffuse $\beta 1$ integrin expression had a higher probability of radioresistance.
Reddy et al. [41]	2007	208	T1	Retrospective	ACI Tumor volume (observational) Tumor category Fraction size Overall time	ACI (+)(n:54) vs (–) (n:154): SS ($p = 0.01$) Bulky (n:72) vs small (n:136): SS ($p = 0.03$)	Patients with T1 bulky tumors (bulky vs small: 73.6% vs 92.6%) had a poor local control after RT.
Schrijvers et al. [42]	2008	91	T1 and T2	Retrospective	Gender Age Past tobacco use Tobacco use during/after treatment Alcohol use Pretreatment hemoglobin level HIF1 α expression CA-IX expression GLUT-1 expression HIF1 α + CA-IX expression	Female (n:10) vs Male (n:81): NS ($p = 0.358$) ≥ 66 (n:43) vs < 66 (n:48): NS ($p = 0.678$) Tobacco use during/after treatment Yes (n:41) vs No (n:39): NS ($p = 0.734$) Alcohol use Yes (n:53) vs No (n:22): SS ($p = 0.036$) Hemoglobin level High/Normal (n:68) vs Low/Anemia (n:23): NS ($p = 0.075$) T1 (n:47) vs T2 (n:44): NS ($p = 0.176$)	Intrinsic hypoxia markers, HIF1 α and CA-IX (RR: 3.05; 95% CI: 1.18–7.86 and RR: 2.93; 95% CI: 1.18–7.26) overexpression is a high risk factor for RT failure in early-stage glottic cancer.
Sjögren et al. [43]	2009	316	T1	Retrospective	Gender Pre-existent hypertrophic laryngitis Comorbidity Smoking status Tobacco use during/after treatment Symptom duration Tumor category ACI Grade	Female (n:32) vs Male (n:284): NS ($p = 0.52$) Comorbidity (+) (n:116) vs (–) (n:200): NS ($p = 0.23$) Tobacco use during/after treatment Yes (n:51) vs No (n:165): NS ($p = 0.12$) ACI (+) (n:106) vs (–) (n:210): NS ($p = 0.38$) Well differentiated (n:63) vs Moderate-Poor differentiated (n:171): NS ($p = 0.24$)	Pre-existent hypertrophic laryngitis (relative risk = 3.0, $p = 0.02$) was the only risk factor for RT failure in patients with T1 glottic carcinoma.
Schrijvers et al. [44]	2012	92	T1 and T2	Retrospective	Gender Age Past tobacco use Tobacco use during/after treatment Alcohol use Hemoglobin level Stage FADD expression pFADD expression Cyclin D1 expression Cortactin expression	Female (n:10) vs Male (n:82): NS ($p = 0.323$) ≥ 65 (n:46) vs < 65 (n:46): NS ($p = 0.695$) Tobacco use during/after treatment Yes (n:40) vs No (n:40): NS ($p = 0.237$) Alcohol use Yes (n:25) vs No (n:50): SS ($p = 0.037$) Hemoglobin level Normal/High (n:70) vs Low (n:22): NS ($p = 0.232$) T1 (n:50) vs T2 (n:42): NS ($p = 0.137$)	PFADD expression, a marker of radiosensitive cells, a potential immunohistochemical biomarker for the prediction of LC in T1/T2 glottic cancer.
Khan et al. [45]	2012	141	T1 and T2	Retrospective	Gender Age Race Past tobacco use Alcohol use Tumor size (observational)	T1 (n:86) vs T2 (n:54): SS	In early-stage glottic carcinoma, the local control rates were 94% for T1a, 83% for T1b, 87% for T2a, 65% for T2b. Stage, heavy alcohol consumption during treatment and used of weighted fields were risk factors for RT failure.

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Reference	Year	Study group (n)	Stage	Methodology	Risk factors (examined)	Univariate analysis ^a	Main Outcome
Gultekin et al. [46]	2012	183	T1	Retrospective	Hemoglobin level Stage Subglottic extension Supraglottic extension Fraction size Overall time Total dose Gender Smoking status Tumor category Subglottic extension ACI Overall time Radiation field	Female (n:3) vs Male (n:180): NS ($p = 0.42$) ACI (+) (n:31) vs (–) (n:152): NS ($p = 0.65$)	In patients with T1 glottic carcinoma, local control rate was 81%. Overall treatment time (relative risk = 2.2, $p = 0.017$) was a predictive factor for RT failure
Tong et al. [47]	2012	695	T1 and T2	Retrospective	Gender Stage Tumor category Grade Vocal cord mobility ACI Subglottic extension Hemoglobin level Radiation field Total dose	Female (n:33) vs Male (n:662): NS T1 (n:433) vs T2 (n:262): SS Well differentiated (n:218) vs Moderate-Poor differentiated (n:477): SS ACI (+) (n:383) vs (–) (n:312): SS Subglottic extension (+) (n:80) vs (–) (n:182): SS Hemoglobin level Normal/High (n:614) vs Low/Anemia (n:73): SS	In early-stage glottic carcinoma, poorly differentiated histology was a risk factor for RT failure. Moreover, ACI was a poor predictive factor for T1 tumor, and subglottic extension and low hemoglobin level were adverse factors for T2 tumor.
Al-Mamgani et al. [19]	2013	1050	T1 and T2	Retrospective	Gender Tobacco use during/after treatment Hemoglobin level Stage ACI Total dose RT scheme Fraction size	Female (n:111) vs Male (n:939): NS ($p = 0.23$) Tobacco use during/after treatment Yes (n:176) vs No (n:568): SS ($p < 0.001$) Hemoglobin level Normal/High (n:511) vs Low/Anemia (n:123): SS ($p = 0.02$) T1 (n:719) vs T2 (n:331): SS ($p < 0.001$) ACI (+) (n:553) vs (–) (n:497): NS ($p = 0.09$)	Stage (T1 vs T2: 89% vs 79%; relative risk: 2.6, $p < 0.001$) and tobacco use after/ during RT (Yes vs No: 66% vs 89%; relative risk: 5.0, $p < 0.001$) were the independent risk factors for local control.
Gurlek et al. [48]	2013	53	Tis, T1 and T2	Retrospective	Gender Grade Smoking duration Hemoglobin level ACI bcl-2 expression	Female (n:1): 100 vs Male (n:52): NS ($p = 0.66$) Well differentiated (n:31) vs Moderate-Poor differentiated (n:22): NS ($p = 0.08$) ACI (+) (n:17): 82 AC involvement (–) (n:36): NS ($p = 0.90$) Hemoglobin level Normal/High (n:40) vs Low/Anemia (n:13): NS ($p = 0.98$)	Heavy smoking (<20 cigarette/day vs ≥ 20 cigarette/day: 97% vs 59%, ($p = 0.001$) was a predictive factor for RT failure. bcl-2 overexpression was not correlated with local control.
Douglas et al. [49]	2013	382	T1 and T2	Retrospective	Stage Hemoglobin level Carbonic anhydrase-9 expression Hypoxia inducible factor-1 expression bcl-2 expression	T1 (n:254) vs T2 (n:128): SS ($p = 0.002$) Hemoglobin level Normal/High (n:270) vs Low/Anemia (n:58): SS ($p = 0.03$)	The risk of tumor recurrence was high in T2 tumor (T1 vs T2: 91.5% vs 81.6%) and patients with low hemoglobin level (Normal/High vs Low: 90.1% vs 80.3%)

Abbreviations: RT = Radiotherapy, ACI = Anterior commissure involvement, NS = Not significant, SS = statistically significant.

^a The risk factors that were eligible for the systematic review and meta-analysis were shown.

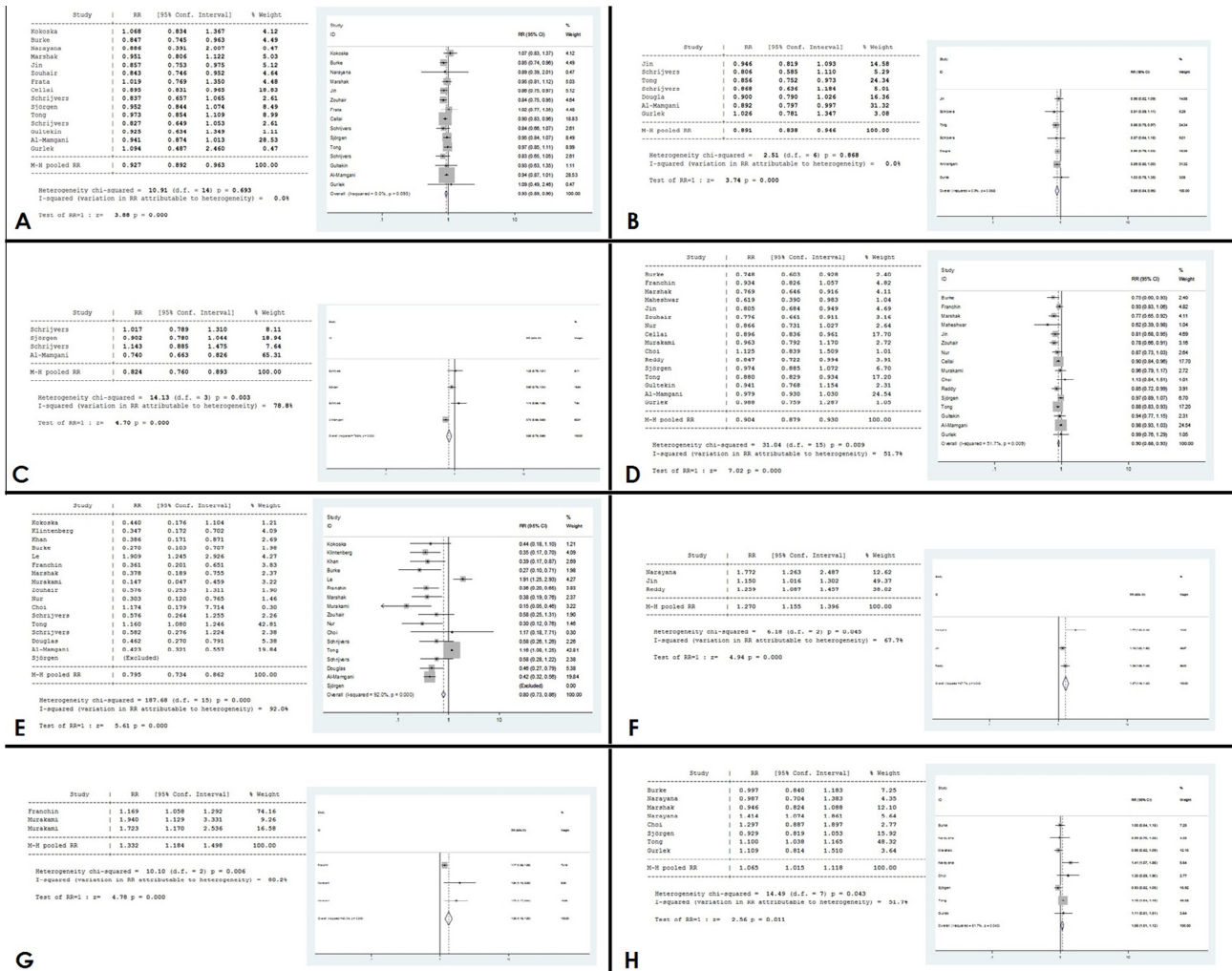


Fig. 2. Analysis of gender (A), pretreatment hemoglobin level (B), tobacco use during/after treatment (C), ACI (D), stage (E), tumor size/volume, observational (F) and radiological (G), and grade (H) for local control after radiotherapy in early-stage glottic carcinoma.

In this meta-analysis, a considerably high risk of local failure [RR: 0.927 (0.892–0.963), $p < 0.001$] was demonstrated in male patients when compared with female patients (Fig. 2A). Indeed, the amount of female patients with early-stage glottic carcinoma was lower than male patients in all reported studies. Therefore, large scale prospective studies with higher amount of female patients are warranted, and the potential reasons of the outcome differences between genders worthy of investigation.

A relationship between low hemoglobin level and poor local control has been reported in several solid cancers such as esophageal, cervix, head and neck cancers and sarcomas [24,50–52]. Our analysis showed an unfavorable outcome in patients with low hemoglobin level or anemia [RR: 0.891 (0.838–0.946), $p < 0.001$], when the effect of pre-treatment hemoglobin level on radiation failure was examined (Fig. 2B). Moreover, pre-treatment anemia was detected as an adverse factor for survival in patients with early-stage glottic carcinoma. Al-Mamgani et al. observed a significant decrease at 10-year overall survival, when compared the patients with and without pre-RT anemia, respectively (52% vs 68%) [19]. It is believed that low hemoglobin level may likely to cause a decrease in oxygen concentration and hypoxia at the tumor microenvironment by decreasing the oxygen carrying capacity in the blood. Tumor hypoxia decreases the amount of free oxygen radicals that directly or indirectly damage the DNA of cancer cells

and inhibits the cellular proliferation; thereby, leading to accumulation of cancer cells at phase G0, a radiobiologically more radioresistant phase. As a matter of fact, tumor hypoxia adversely influenced the efficacy of RT, and at least a threefold increase in radiation dose is generally required for obtaining the same cytotoxic effect; that is known as “oxygen enhancement ratio” [53]. In addition, Overgaard emphasized the significant improvement in oncological outcomes of patients with head and neck squamous cell carcinoma when hypoxic modifiers (carbogen breathing, hyperbaric oxygen and hypoxic radiosensitizers) and RT were performed concurrently [54]. To date, different techniques such as blood transfusion and recombinant human erythropoiesis stimulating agents were used in order to increase the hemoglobin levels in patients with head and neck cancer. In DAHANCA 5 and 7 studies, blood transfusion was given prior to and during RT to patients with head and neck cancer and “low” hemoglobin level. Unfortunately, authors were unable to determine an improvement in locoregional control, disease specific- and overall survival [55,56]. In RTOG 99-03, no benefit of human erythropoietin on RT outcome was detected in patients with head and neck cancer and “low” hemoglobin level [57]. In a phase III clinical trial, darbepoetin-alpha, a synthetic form of erythropoietin, was performed concurrently with RT; however, the clinical trial was stopped because of highly significant decrease in locoregional con-

tol rate in study group [58]. Furthermore, a decrease in survival and increase in thromboembolic events were emphasized when human erythropoiesis stimulating agents were administered to patients with cancer [59,60]. Therefore, the ideal strategy for the management of patients with head and neck cancer and “low” hemoglobin level still remains uncertain.

Tobacco use is the major causal factor for the development of head and neck cancers, and has the strongest effect on the larynx when compared with the other sites of aerodigestive system [61,62]. Of note, the risk of larynx cancer is approximately 7 times higher in smokers [63]. In addition, patients with head and neck cancer who smoke at diagnosis or during/after treatment have poor oncological outcomes and high rate of morbidity and mortality [62,64–66]. In consistent with these data, this meta-analysis also demonstrated unfavorable outcome in patients who smoke during/after RT [RR: 0.824 (0.760–0.893), $p < 0.001$], despite of high interstudy heterogeneity (Fig. 2C). As a matter of fact, smoking adversely affect the oxygen delivery by the formation of carboxyhemoglobin, a dyshemoglobin that is a product of reaction between hemoglobin and carbon monoxide. In smokers, approximately 10 times increase in carboxyhemoglobin level, which may lead to a left shift of hemoglobin-oxygen dissociation curve and significant decrease in oxygenation of tissues and tumor microenvironment, was determined [67]. In a prospective study, Hoff et al. obviously demonstrated the negative impact of smoking on the efficacy of RT in patients with head and neck cancer [68]. In addition, Al-Mamgani et al. reported poor local control and worse voice outcomes even in patients with T1a glottic carcinoma who continued smoking after RT [69]. In terms of its benefits, smoking cessation should be suggested and encouraged before the treatment of patients with early-stage glottic carcinoma.

Early-stage glottic carcinoma signifies T1 and T2 larynx cancers both of which may be successfully treated by RT alone. Several clinical trials focused on to determine the effectiveness of curative RT in both stages. A statistically significant difference which was in the favor of T1 tumor, was detected [RR: 0.795 (0.734–0.862), $p < 0.001$] despite of high interstudy heterogeneity (I-squared = 92.0%) that indicates low level of reliability (Fig. 2E). The potential reasons of this statistical discrepancy may be related to the patient evaluation (clinical and/or radiological examination, etc.) and selection, and inherent subgroups of early-stage glottic carcinoma that contains heterogenous lesions including T1a (involvement of one vocal cord with or without ACI), T1b (involvement of both vocal cords), T2a (extension of tumor to supraglottis and/or subglottis without impaired vocal cord mobility) and T2b (extension of tumor to supraglottis and/or subglottis with impaired vocal cord mobility). A large scale retrospective study, in which only patients with T1a glottic carcinoma who were treated by curative RT were enrolled, demonstrated a 5-year local control rate of 91% (499/549) [69]. On the other hand, an Italian multicenter study, in which a heterogenous group of T1 glottic carcinoma including patients with T1a (660 patients) and T1b (171 patients) were evaluated, reported a 5-year local control rate of 84% after curative RT with a better outcome in patients with T1a glottic carcinoma [36]. In addition, same study group determined a remarkable increase in radiation failure with a 5-year local control rate of 73% in patients with T2 glottic carcinoma [38]. This study demonstrated no statistically significant difference between patients with and without impaired vocal cord mobility (T2a vs. T2b). Nevertheless, Mc Coul and Har-El analyzed the predictive and prognostic effect of impaired vocal cord mobility in stage II glottic carcinoma, and detected unfavorable outcomes in local and ultimate control even after salvage surgery in patients with T2b glottic carcinoma [70]. Moreover, they suggested the subdivision of stage II glottic carcinoma in order to avoid unsatisfactory outcomes. Our analysis also showed a high risk of radiation failure

in patients with T2 glottic carcinoma which may be related to tumor size/volume, supra- or subglottic extension and impaired vocal cord mobility. Therefore, a meticulous patient evaluation and selection is important in order to improve the local control of stage II glottic carcinoma. In addition, organ preservation protocols with surgery or sophisticated RT protocols with or without chemotherapy (cisplatin, cetuximab, etc.) should be considered especially for risky patients with T2 glottic carcinoma [10,15,71–74].

Anterior commissure is a subsite of glottis, and its involvement is one of the challenging issues in glottic larynx cancers. Tumors involving the AC may easily invade thyroid cartilage and spread to extralaryngeal structures due to deficiency of inner perichondrium. In addition, understaging is more likely due to the nature of tumor spreading pathways at AC. Hence, a heterogenous group of patients with ACI may lead to conflicting outcomes in early-stage glottic carcinoma. Our analysis demonstrated an unfavorable outcome in patients with ACI who underwent RT [RR: 0.904 (0.879–0.930), $p < 0.001$] despite of moderate interstudy heterogeneity (I-squared = 51.7%) (Fig. 2D). Nomiya et al. emphasized the application of a higher radiation dose (>66 Gy) to patients with T1b glottic carcinoma in order to improve local control [75]. Of note, several studies demonstrated that the potential risk of local failure is relatively high in patients with ACI irrespective of the treatment modality, either RT or surgery [19,36,76–78]. Unfortunately, there is no universally accepted consensus on the management of tumors involving the AC [79]. In a recent Canadian multicenter study, the oncologic and voice outcomes of patients with T1b glottic carcinoma were evaluated after transoral laser surgery and RT. The authors reported that 2-year disease free (88.7% vs 85.9%) and overall-survival (94.1% vs 94.8%) were not different between both groups. However, they emphasized that 2-year local control (95% vs 85.9%) and laryngeal preservation (100% vs 85.9%) rates were clinically significant in the favor of transoral laser surgery, despite of statistical insignificance [80]. Moreover, they emphasized that voice outcomes were comparable between two groups. Therefore, the best choice of treatment modality should be individualized in patients with ACI; and decided according to the patient's status and preferences, and potential morbidities of RT and surgery.

Primary tumor volume (PTV), which is referred to local extent of disease, is suggested as an important predictive factor for local control after radio/chemotherapy in advanced stage head and neck cancers. Several studies reported the high likelihood of radiation failure particularly in patients with larynx cancer and high PTV, even though various volumes were accepted as cut-off value in different clinical trials [81–86]. On the other hand, the degree of evidence is relatively low, when the role of PTV in early-stage glottic carcinoma was examined. Our literature survey demonstrated that tumor size/volume in patients with early-stage glottic carcinoma was evaluated by two different methods: observational and radiological. A statistically significant difference in the favor of small volume tumors was detected in the clinical studies with observational examination [RR: 1.270 (1.155–1.396), $p < 0.001$] (Fig. 2F). Similarly, a high probability of local control was determined in tumors <10 mm [RR: 1.332 (1.184–1.498), $p < 0.001$] (Fig. 2G). However, moderate to high interstudy heterogeneity (I-squared = 67.7% and 80.2%) also indicated the need for more accurate clinical studies.

The histopathological characteristic of a cancer cell is generally represented by its grade. Our literature survey demonstrated that the relationship between tumor differentiation and radiation failure was examined by eight studies; and four of these studies reported an increase in radiation failure in patients with poorly-differentiated/undifferentiated tumors. Hence, a statistically significant difference which indicated a poor local control in tumors with

poor differentiation or undifferentiation was detected [RR: 1.065 (1.015–1.118), $p = 0.011$], despite of moderate agreement between studies (I-squared = 51.7%) (Fig. 2H). The potential reason of inter-study heterogeneity may be related to the heterogeneous nature of head and neck cancers and interobserver variability.

A recently published article, which mainly focused on to review the radiobiological properties of head and neck squamous cell carcinoma, emphasized the deficiency of clinical studies with high evidence level [87]. Therefore, the relationships between molecular biology and genetical aberrations of cancer cells and radioresistance/recurrence were considered to be analyzed for patients with early-stage glottic carcinoma (Table 1). However, most of these risk factors were examined by few clinical studies with low density population (Fig. 1). Therefore, none of these risk factors were eligible enough to evaluate in a meta-analysis, despite of several promising risk factors.

Conclusion

In this meta-analysis, a lack of clinical studies with high level of evidence has been demonstrated, even though the risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma have been reported by several articles. Our results obviously indicated that male patients with low hemoglobin level/anemia have a high probability of radiation failure. Moreover, T2 tumor, ACI, tumor size/volume, and poor differentiation/undifferentiation are potential risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma; although there is moderate to high interstudy heterogeneity which may be related to tumor characteristic, semi-quantitative analytic techniques, patient evaluation and selection. Ultimately; prospective, randomized, blinded, large-scale clinical trials which focused on the potential risk factors of radioresistance/recurrence, is required in order to have substantial scientific evidence about the prediction of patients who are unlikely to be cured by RT.

Conflict of interest

None declared.

References

- [1] Boyle P, Levin B. World cancer report. International Research on Cancer; 2008.
- [2] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
- [3] <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/larynx.html>.
- [4] Dansky Ullmann C, Harlan LC, Shavers VL, Stevens JL. A population-based study of therapy and survival for patients with head and neck cancer treated in the community. *Cancer* 2012;118:4452–61.
- [5] Hirvikoski P, Virtaniemi J, Kumpulainen E, Johansson R, Kosma VM. Supraglottic and glottic carcinomas. clinically and biologically distinct entities. *Eur J Cancer* 2002;38:1717–23.
- [6] Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2006;32:504–15.
- [7] Kourelis K, Papadas T, Vondoros G, Goumas P, Sotiropoulou-Bonikou G. Glottic versus supraglottic tumors: differential molecular profile. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:79–84.
- [8] Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Warde PR, et al. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol* 2003;21:496–505.
- [9] Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Math KS, et al. Glottic cancer in Ontario, Canada and the SEER areas of the United States. Do different management philosophies produce different outcome profiles? *J Clin Epidemiol* 2001;54:301–15.
- [10] American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:3693–704.
- [11] Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;12:CD002027.
- [12] Feng Y, Wang B, Wen S. Laser surgery versus radiotherapy for T1–T2N0 glottic cancer: a meta-analysis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:336–42.
- [13] Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Imam I, et al. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck* 2012;34:23–33.
- [14] van Loon Y, Sjögren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ, Schoones JW, et al. Functional outcomes after radiotherapy or laser surgery in early glottic carcinoma: a systematic review. *Head Neck* 2012;34:1179–89.
- [15] Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, et al. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck* 2011;33:1638–48.
- [16] Mendenhall W, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1–T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:4029–36.
- [17] Klintenberg C, Lundgren J, Adell G, Tylor M, Norberg-Spaak L, et al. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma—analysis of treatment results and prognostic factors in 223 patients. *Acta Oncol* 1996;35(Suppl. 8):81–6.
- [18] Jin J, Liao Z, Gao L, Huang X, Xu G. Analysis of prognostic factors for T1(N0)M0 glottic cancer treated with definitive radiotherapy alone: experience of the cancer hospital of Peking Union Medical College and the Chinese Academy Of Medical Sciences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:471–8.
- [19] Al-Mamgani A, van Rooij PH, Woutersen DP, Mehilal R, Tans L, et al. Radiotherapy for T1–T2N0 glottic cancer: a multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clin Otolaryngol* 2013;38:306–12.
- [20] Marioni G, Marchese-Ragona R, Pastore A, Staffieri A. The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review. *Acta Otolaryngol* 2006;126:1245–51.
- [21] Holsinger FC, Funk E, Roberts DB, Diaz Jr EM. Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. *Head Neck* 2006;28:779–84.
- [22] Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:59–66.
- [23] Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandão LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review of risk factors. *Head Neck* 2015;37:1691–7.
- [24] Liang JW, Li ZD, Li SC, Fang FQ, Zhao YJ, et al. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx* 2015;42:353–9.
- [25] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557–60.
- [26] Kokoska MS, Piccirillo JF, el-Mofty SK, Emami B, Haughey BH, et al. Prognostic significance of clinical factors and p53 expression in patients with glottic carcinoma treated with radiation therapy. *Cancer* 1996;78:1693–700.
- [27] Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1–T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:115–26.
- [28] Burke LS, Greven KM, McGuirt WT, Case D, Hoen HM, et al. Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:37–42.
- [29] Narayana A, Vaughan AT, Gunaratne S, Kathuria S, Walter SA, et al. Is p53 an independent prognostic factor in patients with laryngeal carcinoma? *Cancer* 1998;82:286–91.
- [30] Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Sartor G, et al. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:541–8.
- [31] Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1009–13.
- [32] Narayana A, Vaughan AT, Kathuria S, Fisher SG, Walter SA, et al. P53 overexpression is associated with bulky tumor and poor local control in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:21–6.
- [33] Murakami R, Baba Y, Furusawa M, Nishimura R, Nakaura T, et al. Early glottic squamous cell carcinoma. Predictive value of MR imaging for the rate of 5-year local control with radiation therapy. *Acta Radiol* 2000;41:38–44.
- [34] Maheshwar AA, Gaffney CC. Radiotherapy for T1 glottic carcinoma: impact of anterior commissure involvement. *J Laryngol Otol* 2001;115:298–301.
- [35] Zouhair A, Azria D, Coucke P, Matzinger O, Bron L, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol* 2004;180:84–90.
- [36] Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paia F, Barca R, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1378–86.
- [37] Nur DA, Oguz C, Kemal ET, Ferhat E, Sülen S, et al. Prognostic factors in early glottic carcinoma implications for treatment. *Tumori* 2005;91:182–7.
- [38] Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1387–94.

- [39] Murakami R, Nishimura R, Baba Y, Furusawa M, Ogata N, et al. Prognostic factors of glottic carcinomas treated with radiation therapy: value of the adjacent sign on radiological examinations in the sixth edition of the UICC TNM staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:471–5.
- [40] Choi SH, Cho KJ, Nam SY, Lee SW, Kang J, et al. Clinical significance of beta1 integrin expression as a prediction marker for radiotherapy in early glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:1228–31.
- [41] Reddy SP, Hong RL, Nagda S, Emami B. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1389–94.
- [42] Schrijvers ML, van der Laan BF, de Bock GH, Pattje WJ, Mastik MF, et al. Overexpression of intrinsic hypoxia markers HIF1alpha and CA-IX predict for local recurrence in stage T1–T2 glottic laryngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:161–9.
- [43] Sjögren EV, Wiggenraad RG, Le Cessie S, Snijder S, Pomp J, et al. Outcome of radiotherapy in T1 glottic carcinoma: a population-based study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:735–44.
- [44] Schrijvers ML, Pattje WJ, Slagter-Menkema L, Mastik MF, Gibcus JH, et al. FADD expression as a prognosticator in early-stage glottic squamous cell carcinoma of the larynx treated primarily with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1220–6.
- [45] Khan MK, Koyfman SA, Hunter GK, Reddy CA, Saxton JP. Definitive radiotherapy for early (T1–T2) glottic squamous cell carcinoma: a 20 year Cleveland Clinic experience. *Radiat Oncol* 2012;7:193.
- [46] Gultekin M, Ozyar E, Cengiz M, Ozyigit G, Hayran M, et al. High daily fraction dose external radiotherapy for T1 glottic carcinoma: treatment results and prognostic factors. *Head Neck* 2012;34:1009–14.
- [47] Tong CC, Au KH, Ngan RK, Cheung FY, Chow SM, et al. Definitive radiotherapy for early stage glottic cancer by 6 MV photons. *Head Neck Oncol* 2012;4:23.
- [48] Gurlek U, Demiroz Abakay C, Ozkan L, Saraydaroglu O, Kurt M, et al. The evaluation of bcl-2 expression as a prognostic marker in early stage laryngeal cancer. *Tumori* 2013;99:682–8.
- [49] Douglas CM, Bernstein JM, Ormston VE, Hall RC, Merve A, et al. Lack of prognostic effect of carbonic anhydrase-9, hypoxia inducible factor-1 α and bcl-2 in 286 patients with early squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy. *Clin Oncol* 2013;25:59–65.
- [50] Ozsahin M, Azria D, Beer K, Mirimanoff RO, Zouhair A. External radiotherapy and anaemia treatment: state of the art. *Swiss Med Wkly* 2005;135:4–10.
- [51] Zhao KL, Liu G, Jiang GL, Wang Y, Zhong LJ, et al. Association of haemoglobin level with morbidity and mortality of patients with locally advanced oesophageal carcinoma undergoing radiotherapy—a secondary analysis of three consecutive clinical phase III trials. *Clin Oncol* 2006;18:621–7.
- [52] Shin NR, Lee YY, Kim SH, Choi CH, Kim TJ, et al. Prognostic value of pretreatment hemoglobin level in patients with early cervical cancer. *Obstet Gynecol Sci* 2014;57:28–36.
- [53] Hall E, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. sixth ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- [54] Overgaard J. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck—a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol* 2011;100:22–32.
- [55] Hoff CM, Hansen HS, Overgaard M, Grau C, Johansen J, et al. The importance of haemoglobin level and effect of transfusion in HNSCC patients treated with radiotherapy—results from the randomized DAHANCA 5 study. *Radiother Oncol* 2011;98:28–33.
- [56] Hoff CM, Lassen P, Eriksen JC, Hansen HS, Specht L, et al. Does transfusion improve the outcome for HNSCC patients treated with radiotherapy? Results from the randomized DAHANCA 5 and 7 trials. *Acta Oncol* 2011;50:1006–14.
- [57] Machtay M, Pajak TF, Suntharalingam M, Shenouda G, Herschock D, et al. Radiotherapy with or without erythropoietin for anemic patients with head and neck cancer: a randomized trial of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 99–03). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:1008–17.
- [58] Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): final outcome of the DAHANCA 10 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(Suppl. abstr 6007):15s.
- [59] Lambin P, Ramaekers BL, van Mastrigt GA, Van den Ende P, de Jong J, et al. Erythropoietin as an adjuvant treatment with (chemo) radiation therapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;3:CD006158.
- [60] Tonia T, Mettler A, Robert N, Schwarzer G, Seidenfeld J, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD003407.
- [61] Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2003;14:897–906.
- [62] Warren GW, Kasza KA, Reid ME, Cummings KM, Marshall JR. Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132:401–10.
- [63] Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2008;122:155–64.
- [64] Duffy SA, Ronis DL, McLean S, Fowler KE, Gruber SB, et al. Pretreatment health behaviors predict survival among patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1969–75.
- [65] Hanna N, Mulshine J, Wollins DS, Tyne C, Dresler C. Tobacco cessation and control a decade later: American society of clinical oncology policy statement update. *J Clin Oncol* 2013;31:3147–57.
- [66] Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent* 2014;23:2579–90.
- [67] Hoff CM. Importance of hemoglobin concentration and its modification for the outcome of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. *Acta Oncol* 2012;51:419–32.
- [68] Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma—a prospective study. *Radiother Oncol* 2012;103:38–44.
- [69] Al-Mamgani A, van Rooij PH, Mehilal R, Verduijn GM, Tans L, et al. Radiotherapy for T1a glottic cancer: the influence of smoking cessation and fractionation schedule of radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:125–32.
- [70] McCoul ED, Har-El G. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:479–86.
- [71] Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, et al. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer* 2003;98:765–72.
- [72] Itoh Y, Fuwa N. Retrospective analysis: concurrent chemoradiotherapy using protracted continuous infusion of low-dose cisplatin and 5-fluorouracil for T2N0 glottic cancer. *Radiat Med* 2006;24:277–81.
- [73] Jones DA, Mendenhall CM, Kirwan J, Morris CG, Donnan A, et al. Radiation therapy for management of t1–t2 glottic cancer at a private practice. *Am J Clin Oncol* 2010;33:587–90.
- [74] Hirasawa N, Itoh Y, Naganawa S, Ishihara S, Suzuki K, et al. Multi-institutional analysis of early glottic cancer from 2000 to 2005. *Radiat Oncol* 2012;7:122.
- [75] Nomiya T, Nemoto K, Wada H, Takai Y, Yamada S. Long-term results of radiotherapy for T1a and T1bN0M0 glottic carcinoma. *Laryngoscope* 2008;118:1417–21.
- [76] Rödel RM, Steiner W, Müller RM, Kron M, Matthias C. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck* 2009;31:583–92.
- [77] Chone CT, Yonehara E, Martins JE, Altermani A, Crespo AN. Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:882–7.
- [78] Hakeem AH, Tubachi J, Pradhan SA. Significance of anterior commissure involvement in early glottic squamous cell carcinoma treated with trans-oral CO₂ laser microsurgery. *Laryngoscope* 2013;123:1912–7.
- [79] Bradley PJ, Rinaldo A, Suarez C, Shaha AR, Leemans CR, et al. Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:879–88.
- [80] Taylor SM, Kerr P, Fung K, Aneeshkumar MK, Wilke D, et al. Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation—a Canadian multicenter study. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;42:22.
- [81] Pameijer FA, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Kubilis PS. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1011–21.
- [82] Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:755–65.
- [83] Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalfuss I, Mendenhall W, Parsons J, et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:631–7.
- [84] Kraas JR, Underhill TE, D'Agostino Jr RB, Williams 3rd DW, Cox JA, et al. Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma. *Head Neck* 2001;23:1031–6.
- [85] Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Mancuso AA. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2003;25:535–42.
- [86] Mendenhall WM, Mancuso AA, Stojan P, Beitler JJ, Suarez C, et al. Impact of primary tumor volume on local control after definitive radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck* 2014;36:1363–7.
- [87] Perri F, Pacelli R, Della Vittoria Scarpato G, Cella L, Giuliano M, et al. Radioresistance in head and neck squamous cell carcinoma: biological bases and therapeutic implications. *Head Neck* 2015;37:763–70.

Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol

Gorkem Eskiizmir¹ · Gokce Tanyeri Toker² · Onur Celik¹ · Kivanc Gunhan¹ · Ayca Tan³ · Hulya Ellidokuz⁴

Received: 27 September 2016 / Accepted: 26 November 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Abstract The prognosis is suboptimal in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma even after multimodality protocols. The purpose of this study was to determine the potential influential factors that have an impact on the development of locoregional recurrence, distant metastasis, and oncological outcomes in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma who had surgical multimodality protocols. A sample size of 85 cases was determined based on a power of 90% and an effect size of

$\alpha_2 = 0.05$. A retrospective analysis of 357 patients with a diagnosis of laryngeal cancer between 2002 and 2015 was performed. Eighteen variables based on sociodemographic, clinical, histopathological and treatment data were analyzed. Medical records of 85 consecutive patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma who underwent surgical multimodality protocols were reviewed. Five-year overall, disease-specific, disease-free, locoregional recurrence-free and distant metastasis-free survival were 68.7, 78.0, 69.6, 68.9 and 69.2%, respectively. Extracapsular extension was an independent predictive factor for locoregional recurrence. Pathologic tumor volume was an independent predictive factor for distant metastasis. pT-stage was an independent prognostic factor for 5-year overall survival, disease-free survival, locoregional recurrence-free survival and distant metastasis-free survival. High volume, pT4a laryngeal tumors with extracapsular extension are associated with a high risk of locoregional recurrence and distant metastasis; and have poor oncological outcomes in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocols.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s00405-016-4411-9) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Gokce Tanyeri Toker
gokce.tanyeri@gmail.com
Gorkem Eskiizmir
gorkemeskiizmir@yahoo.com
Onur Celik
onurcelik@yahoo.com
Kivanc Gunhan
kivancgunhan@yahoo.com
Ayca Tan
draycatan@gmail.com
Hulya Ellidokuz
hulya.ellidokuz@deu.edu.tr

Keywords Laryngeal neoplasms · Laryngectomy · Adjuvant chemoradiotherapy · Neoplasm recurrence, local · Survival · Prognosis

Introduction

Larynx cancer has an incidence of 5.1–10/100.000 worldwide [1, 2]. The rate of cancer-related death is approximately 88.000 cases per year. A recent report of *American Cancer Society* demonstrated that 5-year overall survival (OS) for larynx cancer was 77% for glottic cancer, and 51% for supraglottic cancer [3]. However, it is the only

- ¹ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
- ² Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Haydarpasa Numune Training and Research Hospital, 34668 Uskudar, Istanbul, Turkey
- ³ Department of Pathology, Celal Bayar University, Manisa, Turkey
- ⁴ Department of Biostatistics and Medical Informatics, Institute of Oncology, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

head and neck cancer which has deteriorated oncological outcomes when a comparison between the survival rates of mid-1990s and mid-2000s was performed [4, 5].

Currently, early-stage larynx cancer has a high rate of cure with a 5-year survival rate of 75–95% [6, 7]. However, patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma (LRALC) have a high rate of morbidity and mortality, and relatively poor prognosis. The treatment modalities for LRALC are: (i) surgical multimodality protocol (MmP) (surgery with postoperative radio $\pm$ chemotherapy) and (ii) non-surgical MmP (concurrent radio $\pm$ chemotherapy or induction chemotherapy and sequential radio $\pm$ chemotherapy). Upon the introduction of landmark clinical trials conducted by Veterans Administration Laryngeal Cancer Study Group, EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group and Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 91-11), an increased proportion of patients with LRALC has been treated by nonsurgical MmP worldwide [8–15]. However, the best treatment option for LRALC is still a field of debate due to the conflicting data that mainly depends on the comparison of oncological and functional outcomes and toxicities [5, 11, 12, 16–23]. A recent *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) report demonstrated a substantial survival differences in the favor of surgical strategies [24]. Likewise, various studies reported better oncological outcomes with surgical MmP [25–32]. Unfortunately, locoregional control and survival rates are still far from perfect despite of several improvements in oncology. Therefore, it is imperative to identify the influential factors that may affect the oncological outcomes in patients with LRALC.

In literature, several influential factors for larynx cancers have been reported [3, 33–39]. However, a vast majority of these studies enrolled a heterogenous group of patients with early-stage and advanced-stage laryngopharyngeal cancers who also underwent different treatment modalities. Therefore, the purpose of this study was to determine the major predictive factors for locoregional recurrence (LRR) and distant metastasis (DM); and prognostic factors for 5-year overall survival (OS), disease-specific survival (DSS), disease-free survival (DFS), locoregional recurrence-free survival (LRRFS) and distant metastasis-free survival (DMFS) in patients with LRALC who received surgical MmP.

Materials and methods

This study was approved by the Institutional Ethics Committee of Celal Bayar University (Manisa, Turkey) (19.08.2015/20478486-295). A sample size of 85 cases was determined based on a power of 90% and an effect size of $\alpha_2 = 0.05$.

Study population

The medical records of 357 patients with a diagnosis of larynx cancer between 2002 and 2015 were evaluated. Patients with early-stage larynx cancer ($n = 148$ cases), patients with LRALC who underwent non-surgical MmP ($n = 55$ cases), patients with very advanced, unresectable larynx cancer (T4b) ($n = 18$ cases), patients with salvage surgery ($n = 19$ cases), patients without postoperative treatment ($n = 12$ cases), patients without regular follow-up ($n = 20$ cases) were excluded. Thereby, a total of 85 consecutive patients with LRALC who underwent surgery and postoperative radio $\pm$ chemotherapy were enrolled into the study.

Treatment

All patients were treated by a surgical MmP including surgery followed by postoperative radio $\pm$ chemotherapy. Organ-preservation surgeries were preferred, if it was possible. Lateral and modified radical neck dissections were performed to 44 and 41 patients, respectively. In addition, postoperative radiotherapy was applied to all patients (primary: 60–64 Gy, involved nodal regions: 60–64 Gy, uninvolved nodal regions: 40–60 Gy); and chemotherapy was also applied to patients with positive surgical margins, ≥ 2 nodal involvement and extracapsular extension (ECE)(concurrent cisplatin at 100 mg/m² every 3 weeks). All postoperative therapies began 4–6 weeks after surgical treatment. Regular follow-up with physical examination and computerized tomography, if necessary, were performed every 3 months for the first 2 years, every 4–6 months for year 3, and then annually thereafter. Any sign of recurrence at local area, neck, or both regions with/without synchronous DM was defined as LRR. Meanwhile, a newly detected metastatic lesion at any organ such as lung, bone, etc. was defined as DM.

Influential factors

All variables were based on sociodemographic, clinical, histopathological and treatment-related data and grouped as follows: (i) *patient related*: age and gender, (ii) *staging related*: stage, pT-stage, pN-stage, (iii) *primary tumor related*: tumor location, pathological tumor size (PTS), depth (PTD) and volume (PTV) (measured by an equation: $\text{volume} = lw^2/2$, l = tumor length, w = tumor width), grade, perineural and lymphovascular involvement, thyroid cartilage involvement (TCI) and cricoid cartilage involvement (CCI) (iv) *lymph node related*: lymph node metastasis (LNM), total number of positive lymph nodes (nPLN), lymph node ratio (LNR) [measured by an equation: $\text{LNR} = \text{total number of positive lymph nodes}/\text{total number}$

of resected lymph nodes) $\times 100$] and ECE, (v) *surgery related*: surgical margin and technique. Of 20 variables, CCI, perineural and lymphovascular involvement were excluded due to the inadequate number of cases. A cutoff value was determined for PTS, PTD, PTV, nPLN and LNR according to their median values. Thereby, these groups were dichotomized as follows: (i) PTS (≤ 3.0 and > 3.0 cm), (ii) PTD (≤ 1.5 and > 1.5 cm), (ii) PTV (≤ 9.3 and > 9.3 cm³), (iii) nPLN (≤ 2 and > 2), and (iv) LNR (≤ 6.5 and $> 6.5\%$). Ultimately, 17 variables were included for analysis.

Statistical analysis

The statistical analyses were performed using the SPSS 20.0 software for medical statistics. The statistical relationship of abovementioned variables were evaluated by uni- and multivariate analysis. All variables for LRR and DM were analyzed by univariate Chi-square test. Multivariate analysis was performed according to the results of univariate analyses by a binary logistic regression model with backward elimination.

In this study, five end points (5-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS) were selected for the assessment of oncological outcomes. All time to events were measured from the date of initial surgical resection. The event was death from any cause for OS; therefore, cases were censored at the time of last follow-up or time of death. The event was cancer-related death for DSS; therefore, cases were censored at the time of last follow-up or time of death. The event was any sign of tumor recurrence for DFS; therefore, cases were censored at the time of last clinical follow-up, or when any sign of either LRR and/or DM was detected. The event was LRR for LRRFS; therefore, cases were censored at the time of last clinical follow-up, or when any sign of LRR was detected with/without synchronous DM. Finally, the event was DM for DMFS; therefore, cases were censored at the time of last clinical follow-up, or when any sign of DM was detected with/without synchronous LRR. The 5-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS estimates were determined by Kaplan–Meier method and all variables were compared using log-rank test. A Cox proportional hazard regression model was created in order to determine the effect of variables on oncological outcomes for both uni- and multivariate analysis. The variables with a probability value of < 0.1 in the bivariate analysis were selected for multivariate proportional Cox hazards regression analysis. Thereafter, only the variables with significance retained in the model using stepwise backward elimination; thereby independent influential factors were determined. The results were expressed as hazard ratios (HRs) with 95% confidence

interval (CI). A value of $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Descriptive statistics

The descriptive statistics about patient, clinical, histopathological and treatment characteristics are presented in Table 1.

The median follow-up was 55.3 months (2–172 months). Five-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS rates were 68.7, 78.0, 69.6, 68.9 and 69.2%, respectively (Fig. 1).

Predictive factors for LR: Uni- and multivariate analysis

Univariate analysis demonstrated that PTS ($p = 0.033$), PTV ($p = 0.021$), pN-stage ($p = 0.023$), LNM ($p = 0.010$) and ECE ($p = 0.007$) were the influential factors for LRR (Table 2). The HRs of PTS, PTV, pN-stage, LNM and ECE were presented in Table 3. Multiple stepwise logistic regression excluded PTS, PTV, pN-stage and LNM from the model; thereby, ECE determined as an independent predictive factor for LRR [RR 7.440 (1.906–29.041, 95% CI), $p = 0.004$].

Predictive factors for DM: Uni- and multivariate analysis

Univariate analysis demonstrated that tumor location ($p = 0.017$), PTS ($p = 0.005$), PTV ($p = 0.007$), and ECE ($p = 0.039$) were the influential factors for DM (Table 2). The HRs of tumor location, PTS, PTV and ECE are presented in Table 3. Multiple stepwise logistic regression excluded tumor location, PTS and ECE from the model; thereby, PTV determined as an independent predictive factor for DM [RR 8.863 (1.031–76.192, 95% CI), $p = 0.047$].

Prognostic factors for 5-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS: Uni- and multivariate analysis

Log-rank tests determined that pT-stage, LNM, and ECE were the major prognostic factors for 5-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS (Table 3). Moreover, a comparison between pN0-stage and pN2-stage demonstrated a statistically significant difference in the favor of patients with pN0-stage (5-year OS: $p = 0.003$, 5-year DSS: $p = 0.008$, 5-year DFS: $p = 0.003$, 5-year LRRFS:

Table 1 Patient, clinical, histopathological and treatment characteristics

Characteristic	Variable	No. of patients (%)
Gender	Female	6 (7.1)
	Male	79 (92.9)
Location	Glottic	19 (22.4)
	Supraglottic	36 (42.4)
	Transglottic	30 (35.3)
Grade*	Well differentiated (WD)	9 (10.6)
	Moderately differentiated (MD)	63 (74.1)
	Poor differentiated (PD)	12 (14.1)
Stage	III	33 (38.8)
	IVa	52 (61.2)
pT-stage	pT3	46 (54.1)
	pT4a	39 (45.9)
TCI	Absent	51 (60.0)
	Present	51 (60.0)
CCI	Absent	83 (97.6)
	Present	2 (2.4)
LNM	Absent	46 (54.1)
	Present	39 (45.9)
pN-stage	N0	45 (52.9)
	N1	13 (15.3)
	N2	27 (31.8)
Lymphovascular invasion	Absent	80 (94.1)
	Present	5 (5.9)
ECE	Absent	68 (80.0)
	Present	17 (20.0)
Surgical technique	Organ-preservation surgery	69 (81.2)
	Total laryngectomy	16 (18.8)
Surgical margin	Negative	74 (87.1)
	Positive	11 (12.9)
LRR	Absent	74 (87.1)
	Present	11 (12.9)
DM	Absent	74 (87.1)
	Present	11 (12.9)
Status	Alive	55 (64.7)
	Dead	30 (35.3)

* One case was not graded

$p = 0.004$, 5-year DMFS: $p = 0.003$). However, patients with pN0- and pN1-stage had similar survival rates.

The HRs of influential factors, which were determined by bivariate logistic regression, were presented in Table 4. Multivariate analysis using stepwise backward elimination demonstrated that pT-stage [RR 6.310 (2.070–19.234, 95% CI), $p = 0.001$] and LNR [RR 4.799 (1.424–16.179, 95% CI), $p = 0.011$] were independent prognostic factors for

5-year OS; pT-stage [RR 4.111 (1.233–13.708, 95% CI), $p = 0.021$] and ECE [RR 10.258 (3.148–33.426, 95% CI), $p < 0.001$] were independent prognostic factors for 5-year DSS; pT-stage [RR 5.133 (1.683–15.658, 95% CI), $p = 0.004$] was independent prognostic factor for 5-year DFS; pT-stage [RR 5.096 (1.792–14.492, 95% CI), $p = 0.002$] and LNR [RR 4.600 (1.382–15.314, 95% CI), $p = 0.013$] were independent prognostic factors for 5-year LRRFS; pT-stage [RR 5.274 (1.737–16.007, 95% CI), $p = 0.003$] and LNR [RR 3.938 (1.171–13.245, 95% CI), $p = 0.027$] were independent prognostic factors for 5-year DMFS.

Discussion

In this study, a homogenous group of patients with LRALC who received surgical MmP were selected not to lead to a misinterpretation due to treatment-induced influences on oncological outcomes. It is noteworthy that patients with cT4b larynx cancer were not included because most of these lesions were very advanced locoregionally and technically unresectable [40]; therefore, non-surgical treatment modalities rather than surgical MmP were recommended by guidelines [41]. In addition, pTNM staging depending on reports of surgical specimens was particularly preferred instead of cTNM staging which may frequently cause under- or overstaging due to the limitations of preoperative imaging modalities [42, 43]. Unfortunately, the risk of LRR and DM is high and the prognosis is poor in patients with LRALC. To further improve the survival rates, the present study focused predominantly on to determine the influential factors that may affect the locoregional control and prognosis, and have a role on treatment failure.

Extracapsular extension is the major influential factor for LRR in patients with LRALC treated with surgical MmP

In larynx cancers, LRR is the major reason for increased morbidity and mortality with a significant decrease in quality of life. In patients with LRALC, the rate of LRR is 11–36.9%, that may vary according to the treatment modalities [31, 44, 45]. Recently, Timme et al. conducted a study comparing the treatment-related LRR in a cohort of patients with larynx cancer; and determined better locoregional control with surgery [LRR (surgery vs. chemoradiation): 11 vs 35%] [31]. This study demonstrated that patients with PTS > 3.0 cm, PTV > 9.37 cm³, N2, LNM and ECE had a high risk of LRR even after surgical MmP (Table 2). However, PTS, PTV and LNM failed to reach statistical significance in multivariate analysis. Thus, our findings obviously

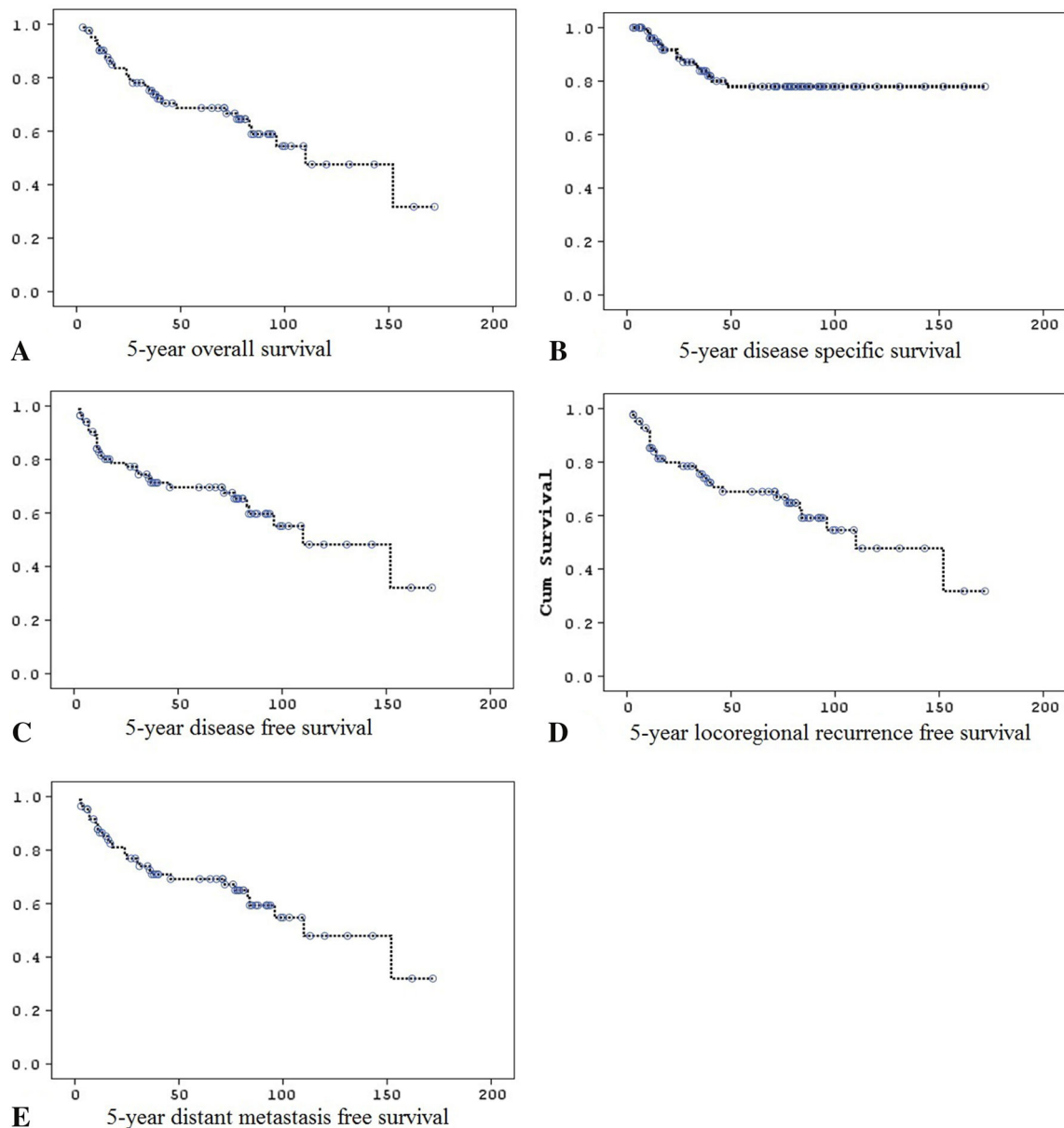


Fig. 1 Five-year overall survival (a), disease-specific survival (b), disease-free survival (c), locoregional recurrence-free survival (d) and distant metastasis-free survival (e)

showed that ECE was an independent predictive factor for LRR [RR 7.440 (1.906–29.041, 95% CI), $p = 0.004$]. Extracapsular extension is one of the adverse features for prognosis in head and neck cancers. Initially, Bennett et al. emphasized the relationship between ECE and poor prognosis in patients with laryngopharyngeal cancers [46]. Likewise, a high incidence of regional recurrence was reported in patients with macroscopic ECE within a year after surgery [47]. In addition, Brasilino de Carvalho emphasized the increased risk of LRR in patients with laryngopharyngeal carcinoma and macroscopic ECE; however, they failed to demonstrate a statistically significant difference in patients with microscopic ECE [48]. Prabhu et al. also determined a limited prognostic

value of ECE on patients with nonoropharyngeal head and neck cancers, and emphasized that only patients with grade 4 ECE had a decrease in survival rates [49]. Therefore, the grading of ECE is a prerequisite for a better stratification of patients with head and neck cancers.

Pathologic tumor volume is the major influential factor for DM in patients with LRALC treated with surgical MmP

The incidence of DM is relatively low in patients with larynx cancer when compared with other head and neck cancers [50]. However, the mortality rate increases

Table 2 Uni- and multivariate analysis of risk factors for LRR and DM

Characteristic	Variable	Locoregional recurrence (n, %)		Univariate analysis (p)	Multivariate analysis HR, (95% CI), p		Distant metastasis (n, %)		Univariate analysis (p)	Multivariate analysis [HR, (95% CI), p]	
		Absent	Present		Absent	Present	Absent	Present			
Age	<65 years	52 (85.2)	9 (14.8)	0.721	–	–	53 (86.9)	8 (13.1)	1.000	–	–
	≥65 years	22 (91.7)	2 (8.2)				21 (87.5)	3 (12.5)			
Gender	Female	6 (100)	0 (0)	1.000	–	–	5 (83.3)	1 (16.7)	0.576	–	–
	Male	68 (86.1)	11 (13.9)				69 (87.3)	10 (12.7)			
Location	Glottic	18 (94.7)	1 (5.3)	0.269	–	–	19 (100)	0 (0)	0.017 ^{****}	NS	NS
	Supraglottic	31 (86.1)	5 (13.9)				32 (88.9)	4 (11.1)			
	Transglottic	25 (83.3)	5 (16.7)				23 (76.7)	7 (23.3)			
Grade	WD	8 (88.9)	1 (11.1)	0.300	–	–	8 (88.9)	1 (11.1)	0.696	–	–
	MD	56 (88.9)	7 (11.1)				55 (87.3)	8 (12.7)			
	PD	9 (75.0)	3 (25.0)				10 (83.3)	2 (16.7)			
Stage	III	30 (90.9)	3 (9.1)	0.517	–	–	31 (93.9)	2 (6.1)	0.190	–	–
	IVa	44 (84.6)	8 (15.4)				43 (82.7)	9 (17.3)			
pT-stage	T3	41 (89.1)	5 (10.9)	0.537	–	–	43 (93.5)	3 (6.5)	0.055	–	–
	T4a	33 (84.6)	6 (15.4)				31 (79.5)	8 (20.5)			
TCI	Absent	46 (90.2)	5 (9.8)	0.335	–	–	47 (92.2)	4 (7.8)	0.107	–	–
	Present	28 (82.4)	6 (17.6)				27 (79.4)	7 (20.6)			
PTS	≤3.0 cm	39 (95.1)	2 (4.9)	0.033	5.014, (1.014–24.803), 0.048		40 (97.6)	1 (2.4)	0.005	11.765, (1.432–96.637), 0.022	
	>3.0 cm	35 (79.5)	9 (20.5)				34 (77.3)	10 (22.7)			
PTD	≤1.5 cm	40 (93.0)	3 (7.0)	0.080	–	–	38 (88.4)	5 (11.6)	1.000	–	–
	>1.5 cm	32 (80.0)	8 (20.0)				35 (87.5)	5 (12.5)			
PTV	≤9.3 cm ³	40 (95.2)	2 (4.8)	0.021	5.625, (1.134–27.893), 0.034		41 (97.6)	1 (2.4)	0.007	11.531, (1.388–95.788), 0.024	
	>9.3 cm ³	32 (78.0)	9 (22.0)				32 (78.0)	9 (22.0)			
pN-stage	N0	43 (95.6)	2 (4.4)	0.023*	6.143, (1.141–33.066), 0.035*		41 (91.1)	4 (8.9)	0.232	–	–
	N1	10 (76.9)	3 (23.1)				11 (84.6)	2 (15.4)			
	N2	21 (77.8)	6 (22.2)				22 (81.5)	5 (18.5)			
LNLM	Absent	44 (95.7)	2 (4.3)	0.010	6.600, (1.331–32.720), 0.021		42 (91.3)	4 (8.7)	0.205	–	–
	Present	30 (76.9)	9 (23.1)				32 (82.1)	7 (17.9)			
nPLN	≤2	17 (81.0)	4 (19.0)	0.712	–	–	18 (85.7)	3 (14.3)	0.689	–	–
	>2	14 (73.7)	5 (26.3)				15 (78.9)	4 (21.1)			
LNR	≤6.5%	15 (75.0)	5 (25.0)	1.000	–	–	17 (85.0)	3 (15.0)	1.000	–	–
	>6.5%	16 (80.0)	4 (20.0)				16 (80.0)	4 (20.0)			
ECE	Absent	63 (92.6)	5 (7.4)	0.007	6.873, (1.784–26.474), 0.005		62 (91.2)	6 (8.8)	0.039	4.306, (1.129–16.413), 0.032	
	Present	11 (64.7)	6 (35.3)				12 (70.6)	5 (29.4)			

Table 2 continued

Characteristic	Variable	Locoregional recurrence (n, %)		Univariate analysis (p)	Multivariate analysis HR, (95% CI), p	Distant metastasis (n, %)		Univariate analysis (p)	Multivariate analysis [HR, (95% CI), p]
		Absent	Present			Absent	Present		
Surgical technique	Conservative laryngectomy	11 (100)	0 (0)	0.115	–	14 (87.5)	2 (12.5)	1.000	–
	Total laryngectomy	58 (84.1)	11 (15.9)			60 (87.0)	9 (13.0)		
Surgical margin	Negative	65 (87.8)	9 (12.2)	0.630	–	64 (86.5)	10 (13.5)	1.000	–
	Positive	9 (81.8)	2 (18.2)			10 (90.9)	1 (9.1)		

* A statistically significant difference was determined when patients with N0 and N2 were compared for LRR (p = 0.046)

* A statistically significant difference was determined when patients with N0 and N2 were compared for LRR ($p = 0.046$)

** Hazard ratio was statistically significant when patients with N0 and N2 were compared for LRR

*** A statistically significant difference was determined when patients with glottic and transglottic tumors were compared for DM ($p = 0.034$)

p values in bold indicate significance

remarkably when DM develops. Lung, bone and liver are the most commonly affected organs. In this study, the overall incidence of DM was 12.9% which is relatively high. Similarly, Spector et al. showed a relationship between advanced stage and DM in patients with larynx cancer [50, 51]. Yucel et al. also detected a high risk of developing DM in patients with supraglottic and/or locoregionally advanced tumors [52]. In the present study, univariate analysis demonstrated that patients with transglottic tumors, tumors with higher size and volume, and presence of ECE had a high risk of developing DM. However, multivariate analysis showed that only PTV is an independent predictive factor for DM. Thus, patients with $PTV > 9.3 \text{ cm}^3$ were approximately ninefold more likely to develop DM when compared with patients with $PTV < 9.3 \text{ cm}^3$. Our literature survey showed that the relationship between PTV and the development of DM has not been evaluated in larynx cancers. However, the importance of volumetric staging, which mainly depends on gross tumor volume, has been emphasized in head and neck cancers [53, 54]. Hence, PTV is likely to be an important influential factor for the prediction of DM in patients with LRALC.

Pathologic T-stage is the major influential factor for survival in patients with LRALC treated with surgical MmP

Several clinical studies reported better locoregional control and survival rates in patients with LRALC treated with surgical MmP [24, 28, 31, 42–45]. In a recent SEER report, better OS rate was detected in patients with LRALC who had surgical strategies (surgical vs. non-surgical therapy: 44 vs. 39%, relatively) [24]. However, oncological outcomes are still lower than expected in patients with LRALC even after surgical MmP. This study demonstrated that pT-stage, pN-stage, LNM and ECE had a negative impact on all oncological outcomes (5-year OS, DSS, DFS, LRRFS and DMFS rates) (Table 3). In addition, bivariate Cox regression analysis showed that pT-stage, LNM and ECE were the influential factors for survival (Table 4). However, pT-stage was the only independent prognostic factor for 5-year OS, DSS, DFS, LRRFS, and DMFS. Despite of acceptable survival rates, log-rank test showed that oncological outcomes were significantly different between patients with pT3- and pT4a-stage (Table 3). Currently, treatment decision in patients with T3 larynx cancer remains controversial and depends on several factors such as survival, locoregional control, laryngopharyngeal functions and quality of life. Woo et al. reported a 3-year OS rate of 81.7% in patients with T3 supraglottic larynx cancer who underwent surgery with/without post-operative radiotherapy [25]. Sessions and Spector analyzed

Table 3 Log rank tests for 5-year overall survival, disease-specific survival, disease-free survival, locoregional recurrence-free survival and distant metastasis-free survival

Characteristic	Variable	<i>n</i>	5-year OS (%)	<i>p</i>	5-year DSS (%)	<i>p</i>	5-year DFS (%)	<i>p</i>	5-year LRRFS (%)	<i>p</i>	5-year DMFS (%)	<i>p</i>
Age	<65 years	61	75.2	0.026	81.6	0.346	75.8	0.035	75.4	0.028	75.5	0.039
	≥65 years	24	50.9		65.4		54.5		51.4		54.0	
Location	Glottic	19	78.2	0.128	92.9	0.010	78.9	0.136	78.9	0.151	78.2	0.146
	Supraglottic	36	80.3		89.2		80.6		80.2		80.6	
	Transglottic	30	49.5		56.4		51.6		49.8		51.3	
Grade	WD	9	72.9	0.542	83.3	0.478	72.9	0.585	72.9	0.504	72.9	0.573
	MD	63	72.4		79.5		73.0		72.4		72.5	
	PD	12	50.0		68.6		50.0		50.0		50.0	
Stage	III	33	81.7	0.036	89.1	0.093	82.3	0.031	82.1	0.036	82.3	0.030
	IVa	52	60.5		70.2		61.2		60.3		60.7	
pT-stage	pT3	46	82.5	0.005	87.5	0.034	83.2	0.005	82.8	0.006	83.1	0.005
	pT4a	39	51.9		63.9		52.4		51.6		51.7	
TCI	Absent	51	81.2	0.004	85.9	0.069	82.3	0.003	81.6	0.003	82.1	0.004
	Present	34	51.0		64.4		50.6		50.2		50.4	
PTS	≤3.0 cm	41	77.5	0.156	90.2	0.026	77.8	0.135	77.8	0.140	77.5	0.128
	>3.0 cm	44	60.3		66.7		61.2		60.1		60.8	
PTD	≤1.5 cm	43	74.1	0.422	84.5	0.163	74.8	0.440	74.4	0.420	74.8	0.460
	>1.5 cm	40	64.4		73.5		65.7		64.4		64.6	
PTV	≤9.37 cm ³	42	76	0.725	90.4	0.024	76.3	0.687	76.3	0.701	76.0	0.655
	>9.37 cm ³	41	61.4		66.9		62.9		61.7		62.4	
pN-stage	N0	45	79.3	0.003	88.3	0.020	79.4	0.003	78.9	0.004	79.3	0.003
	N1	13	79.5		79.5		81.5		81.5		81.5	
	N2	27	45.7		57.9		48.1		46.8		46.9	
LNM	Absent	46	79.9	0.033	88.6	0.025	79.9	0.034	79.5	0.037	79.8	0.033
	Present	39	55.4		64.7		57.4		56.6		56.7	
nPLN	≤2	21	76.9	0.011	76.9	0.118	78.1	0.017	77.7	0.013	78.1	0.016
	>2	19	34.9		49.1		37.7		36.5		35.9	
LNR	≤6.5%	20	76.6	0.001	76.6	0.074	77.7	0.003	77.4	0.002	77.7	0.003
	>6.5%	20	34.5		49.2		38.3		36.4		36.4	
ECE	Absent	68	76.3	<0.001	86.1	<0.001	76.7	<0.001	76.2	0.001	76.5	<0.001
	Present	17	35.7		41.4		39.4		38.8		36.9	
Surgical technique	Conservative laryngectomy	16	87.5	0.291	87.5	0.300	87.5	0.346	87.5	0.285	87.5	0.328
	Total laryngectomy	69	63.6		74.9		64.6		63.9		63.9	
Surgical margin	Negative	74	69.6	0.998	77.9	0.759	70.7	0.964	69.8	0.975	70.3	0.988
	Positive	11	60.0		76.2		60.6		60.6		60.6	

p values in bold indicate significance

the oncologic outcomes of patients with T3N0M0 and T3N1M0 who received different treatment modalities, and detected similar oncological outcomes when compared surgical and nonsurgical treatment modalities [46, 47]. In this study, a relatively high rate of survival rates is determined in patients with pT3-stage larynx cancer, although 23.9% of cases (11/46) had organ-preservation surgery. On the other hand, survival rates were relatively low in

patients with pT4a-stage larynx cancer (Table 3). A recent systematic review, in which the management of patients with T4a-stage larynx cancer is analyzed, reported a 5-year OS rate of 10–80.9% with surgery especially total laryngectomy [32]. In consistent with our findings, Nikolaou et al. examined the patients who underwent total laryngectomy for different stages of larynx cancer and reported tumor extension as one of the most important prognostic

Table 4 Bivariate Cox regression analysis for 5-year overall survival, disease-specific survival, disease-free survival, locoregional recurrence-free survival and distant metastasis-free survival

Characteristic	Variable	5-year OS			5-year DSS			5-year DFS			5-year LRRFS			5-year DMFS		
		Bivariate analysis			Bivariate analysis			Bivariate analysis			Bivariate analysis			Bivariate analysis		
		HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Age	<65 years vs. ≥65 years	2.276	1.082–4.787	0.030	1.683	0.562–5.036	0.352	2.171	1.032–4.571	0.041	2.246	1.068–4.725	0.033	2.143	1.018–4.513	0.045
Location	Glottic vs. supraglottic	0.851	0.301–2.404	0.761	1.517	0.158–14.600	0.718	0.887	0.314–2.502	0.820	0.876	0.310–2.472	0.802	0.893	0.317–2.520	0.831
	Glottic vs. transglottic	1.815	0.701–4.698	0.220	6.830	0.873–53.462	0.067	1.850	0.715–4.784	0.205	1.801	0.696–4.663	0.225	1.847	0.714–4.779	0.206
Grade	WD vs. MD	0.853	0.284–2.562	0.778	1.519	0.194–11.890	0.690	0.812	0.292–2.624	0.812	0.858	0.286–2.574	0.784	0.879	0.293–2.636	0.879
	WD vs. PD	1.429	0.397–5.145	0.585	3.281	0.329–32.689	0.311	1.444	0.401–5.191	0.574	1.444	0.401–5.191	0.574	1.444	0.401–5.191	0.574
Stage	III vs. IVa	2.406	1.030–5.619	0.042	2.843	0.793–10.194	0.109	2.459	1.053–5.744	0.038	2.402	1.028–5.609	0.043	2.472	1.058–5.773	0.037
pT-stage	T3 vs. T4a	2.833	1.316–6.099	0.008	3.070	1.028–9.169	0.045	2.853	1.324–6.147	0.007	2.808	1.304–6.046	0.008	2.883	1.338–6.211	0.007
TCI	Absent vs. present	2.839	1.342–6.002	0.006	2.569	0.891–7.408	0.081	2.901	1.371–6.138	0.005	2.907	1.374–6.151	0.005	2.884	1.363–6.101	0.006
PTS	≤3.0 vs. >3.0 cm	1.705	0.808–3.599	0.161	3.859	1.074–13.869	0.039	1.748	0.829–3.686	0.142	1.738	0.823–3.668	0.147	1.768	0.839–3.728	0.134
PTD	≤1.5 vs. >1.5 cm	1.351	0.645–2.828	0.425	2.176	0.708–6.688	0.175	1.334	0.637–2.793	0.444	1.352	0.645–2.832	0.424	1.319	0.630–2.761	0.463
PTV	≤9.37 vs. >9.37 cm ³	1.144	0.540–2.420	0.726	3.947	1.083–14.383	0.037	1.165	0.551–2.464	0.689	1.157	0.547–2.448	0.703	1.185	0.561–2.505	0.657
pN-stage	N0 vs. N1	0.650	0.184–2.292	0.503	1.530	0.280–8.361	0.630	0.647	0.184–2.282	0.498	0.646	0.183–2.277	0.496	0.646	0.183–2.279	0.497
	N0 vs. N2	3.258	1.453–7.304	0.004	4.405	1.319–14.705	0.016	3.172	1.402–7.177	0.006	3.107	1.373–7.031	0.007	3.209	1.419–7.256	0.005
LNM	Absent vs. present	2.215	1.046–4.691	0.038	3.472	1.087–11.088	0.036	2.198	1.038–4.655	0.040	2.171	1.025–4.598	0.043	2.217	1.047–4.693	0.038
nPLN	≤2 vs. >2	3.638	1.247–10.613	0.018	2.653	0.741–9.494	0.134	3.385	1.155–9.919	0.026	3.514	1.202–10.269	0.022	3.442	1.176–10.075	0.024
LNR	≤6.5 vs. >6.5%	5.487	1.743–17.275	0.004	3.028	0.844–10.865	0.089	4.853	1.540–15.290	0.007	5.022	1.589–15.868	0.006	4.816	1.529–15.168	0.007
ECt	Absent vs. present	3.788	1.716–8.361	0.001	6.688	2.304–19.417	<0.001	3.738	1.693–8.255	0.001	3.663	1.657–8.096	0.001	3.874	1.757–8.544	0.001
Surgical technique	Conservative vs. total laryngectomy	0.598	0.228–1.571	0.297	1.264	0.282–5.657	0.760	0.632	0.241–1.661	0.352	0.595	0.227–1.564	0.293	0.621	0.236–1.630	0.333
Surgical margin	Negative vs. positive	0.999	0.342–2.917	0.998	0.461	0.103–2.071	0.312	0.976	0.334–2.846	0.964	0.983	0.337–2.870	0.975	0.992	0.340–2.895	0.988

p values in bold indicate significance

factors [55]. Similarly, pT-stage was determined as the major influential factor for prognosis in a retrospective study in which the efficacy of postoperative radiotherapy in patients with pT3N0M0 and pT4N0M0 larynx cancer was evaluated. However, our findings differ somewhat from those of Pezier et al. who failed to demonstrate pT-stage as a prognostic factor, which may be related to the heterogenous design of their study group in which patients with advanced-stage laryngeal and pharyngeal cancers were enrolled [39].

It is noteworthy that the major limitation of this study is its retrospective design. Even though the quality of medical records allowed for a detailed analysis of study population, the authors were unable to assess the role of selection biases.

Conclusion

Despite of significant advances in the treatment modalities, patients with high volume, pT4a-stage laryngeal tumors with ECE have a high risk of LRR and DM; and poor prognosis even after surgical MmP. Therefore, a multi-disciplinary approach is required and additional effective treatment strategies such as targeted and metronomic therapies may improve the prognosis and increase the survival. Finally, well-stratified, large-scale, prospective studies with homogenous study population is required to determine the influential factors for tumor recurrence and treatment failure.

Compliance with ethical standards

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

References

- Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A, Ramroth H (2011) Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268:165–179
- BC Cancer Statistics (Internet). British Columbia: BC Cancer Agency; 2013. <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerStatistics/FF/cancercases.htm>. Accessed 26 Apr 2013
- Bussu F, Micciché F, Rigante M et al (2012) Oncologic outcomes in advanced laryngeal squamous cell carcinomas treated with different modalities in a single institution: a retrospective analysis of 65 cases. *Head Neck* 34:573–579
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ (2009) Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 59:225–249
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH et al (2006) Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 116:1–13
- Teknos TN, Hogikyan ND, Wolf GT (2001) Conversation laryngeal surgery for malignant tumors of the larynx and pyriform sinus. *Hematol Oncol Clin N Am* 15:261–276
- Pfister D, Laurie S, Weinstein G et al (2006) American society of clinical oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 24:3693–3704
- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (1991) Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 324:1685–1690
- Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al (1996) Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 88:890–899
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al (2003) Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 349:2091–2098
- Chen AY, Schrag N, Hao Y et al (2006) Changes in treatment of advanced laryngeal cancer 1985–2001. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135:831–837
- Chen AY, Fedewa S (2011) Temporal trends in the treatment of early and advanced-stage laryngeal cancer in the United States, 1985–2007. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 137:1017–1024
- Timmermans AJ, de Gooijer CJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW (2015) T3–T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head Neck* 37:1495–1503
- MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM et al (2000) 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* 47:65–71
- Timmermans AJ, van Dijk BA, Overbeek LI et al (2016) Trends in treatment and survival for advanced laryngeal cancer: A 20-year population-based study in The Netherlands. *Head Neck* 38:1247–1255
- Sano H, Hamashima C (2005) Comparison of laryngeal cancer mortality in five countries: France, Italy, Japan, UK and USA from the WHO mortality database (1960–2000). *Jpn J Clin Oncol* 35:626–629
- Machtay M, Moughan J, Trotti A et al (2008) Factor associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol* 26:3582–3589
- Cosetti M, Yu GP, Schantz SP (2008) Five-year survival rates and time trends of laryngeal cancer in the US population. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:370–379
- Gourin CG, Dy SM, Herbert RJ et al (2014) Treatment, survival, and costs of laryngeal cancer care in the elderly. *Laryngoscope* 124:1827–1835
- Misono S, Marmor S, Yueh B, Virnig BA (2014) Treatment and survival in 10,249 patients with localized laryngeal cancer: a population-based analysis. *Cancer* 120:1810–1817
- Van Dijk BA, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Marres HA, de Vries E (2014) Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010. *Int J Cancer* 134:674–681
- MacNeil SD, Liu K, Shariff SZ et al (2015) Secular trends in the survival of patients with laryngeal carcinoma, 1995–2007. *Curr Oncol* 22:85–99

23. Altundag O, Gullu I, Altundag K et al (2005) Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck* 27:15–21
24. Megwalu UC, Sikora AG (2014) Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140:855–860
25. Woo JS, Baek SK, Kwon SY, Jung KY, Lee J (2003) T3 supraglottic cancer: treatment results and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 123:980–986
26. Qian W, Zhu G, Wang Y et al (2014) Multi-modality management for loco-regionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer: balancing the benefit of efficacy and functional preservation. *Med Oncol* 31:178
27. O'Neill CB, O'Neill JB, Atoria CL et al (2014) Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *Laryngoscope* 124:2707–2713
28. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS et al (2015) Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: a 3-decade survey. *Cancer* 121:1608–1619
29. Dziegielewski PT, O'Connell DA, Klein M et al (2012) Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 41(Suppl 1):S56–S64
30. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N et al (2015) Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: patterns of care and survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 92:594–601
31. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT (2015) Treatment selection for T3/T4a laryngeal cancer: chemoradiation versus primary surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 124:845–851
32. Francis E, Matar N, Khoeir N et al (2014) T4a laryngeal cancer survival: retrospective institutional analysis and systematic review. *Laryngoscope* 124:1618–1623
33. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M et al (1992) Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:705–713
34. Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Tomenzoli D et al (1997) Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and Cox regression analysis. *Head Neck* 19:323–334
35. Ganly I, Patel SG, Matsuo J et al (2009) Predictors of outcome for advanced-stage supraglottic laryngeal cancer. *Head Neck* 31:1489–1495
36. Almadori G, Bussu F, Cadoni G et al (2005) Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *Eur J Cancer* 41:683–693
37. Matsuo JM, Patel SG, Singh B et al (2003) Clinical nodal stage is an independently significant predictor of distant failure in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *Ann Surg* 238:412–421
38. Yucel B, Eren AA, Erdis E et al (2013) Treatment results, side effects and prognostic factors affecting survival in patients with larynx cancer. *J Med Updates* 3:69–76
39. Pezier TF, Nixon IJ, Joshi A et al (2014) Factors predictive of outcome following primary total laryngectomy for advanced squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 271:2503–2509
40. Yousem DM, Gad K, Tufano RP (2006) Resectability issues with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:2024–2036
41. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
42. Beitler JJ, Muller S, Grist WJ et al (2010) Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. *J Clin Oncol* 28:2318–2322
43. Li B, Bobinski M, Gandour-Edwards R, Farwell DG, Chen AM (2011) Overstaging of cartilage invasion by multidetector CT scan for laryngeal cancer and its potential effect on the use of organ preservation with chemoradiation. *Br J Radiol* 84:64–69
44. Skora T, Nowak-Sadzikowska J, Mucha-Malecka A et al (2015) Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:673–679
45. Lopez Delgado I, Riestra Ayora J, Arenas Brites O et al (2014) Salvage surgery for locoregional recurrences of advanced pharyngolaryngeal squamous cell carcinoma after organ preservation failure. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 34:382–388
46. Bennett SH, Futrell JW, Roth JA, Hoyer RC, Ketcham AS (1971) Prognostic significance of histologic host response in cancer of the larynx or hypopharynx. *Cancer* 28:1255–1265
47. Carter RL, Barr LC, O'Brien CJ, Soo KC, Shaw HJ (1985) Transcapsular spread of metastatic squamous cell carcinoma from cervical lymph nodes. *Am J Surg* 150:495–499
48. Brasilino de Carvalho M (1998) Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Head Neck* 20:16–21
49. Prabhu RS, Hamasoge S, Magliocca KR et al (2014) Extent of extracapsular extension and outcomes in patients with nonoropharyngeal head and neck cancer treated initial surgical resection. *Cancer* 120:1499–1506
50. Spector GJ (2001) Distant metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 63:224–228
51. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH et al (2001) Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 111:1079–1087
52. Yucel OT, Yilmaz T, Unal OF, Turan E (1999) Distant metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 18:285–288
53. Studer G, Lutolf UM, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C (2007) Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol* 46:386–394
54. Studer G, Glanzmann C (2013) Volumetric staging in oropharyngeal cancer patients treated with definitive IMRT. *Oral Oncol* 49:269–276
55. Nikolaou A, Markou K, Petridis D, Vlachtsis K, Nalbantian M, Daniilidis L (2005) Factors influencing tumour relapse after total laryngectomy. *B-ENT* 1:1–10