



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

RADYOTERAPİ YAPILAN LARENKS KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ÖZGÜR YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**RADYOTERAPİ YAPILAN LARENKS KANSERLİ HASTALARDA
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖZGÜR YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. SEYİT BURHANEDTİN ZİNCİRCİOĞLU

DİYARBAKIR-2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen D.Ü.T.F. Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Seyit Burhaneddin ZİNCİRCİOĞLU'na, sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma TEKE'ye ve Uzm. Dr. Pınar KAYA'ya en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, kliniğimizde görev yapan tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve büyük bir sabırla bana yardımcı olan sevgili annem Aynur YILDIRIM, babam Mehmet YILDIRIM'a kardeşimlerine ve babaanneme içten teşekkür ederim.

ÖZET VE SONUÇ

Giriş ve amaç: Larenks kanserleri vücutta görülen kanserlerin, erkeklerde % 2-5'ini, kadınlarda % 0,4'ünü oluşturur. Baş boyun bölgesinde ise, deri kanseri dışında ikinci sırayı alır. Bu çalışmanın amacı hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı olan prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2002–Ocak 2011 tarihleri arasında Larenks yassı epitel hücreli karsinom tanısı ile radyoterapi uygulanan 95 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların yaşına, cinsiyetine, hemoglobinine, T evresine, N evresine, tümör yerleşimine, ön komissür tutulumuna, tiroid kıkırdak tutulumuna, cerrahi tedavi durumuna, yapılan operasyon tipine, cerrahi sınırına, perinöral invazyonuna, lenfovasküler invazyonuna, eşzamanlı kemoradyoterapi uygulamasına ve radyoterapisine ara verip vermemesine göre hastaların genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranları değerlendirildi.

Bulgular: Toplam 95 hastanın 88'i erkek (%92,6) ve 7'si kadın (%7,4)'dır. Hastaların yaşları 39 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş ise 61'dir. Tüm hastaların patolojik tanısı yassı hücreli karsinomaydı. Ondört hasta (%14,7) T1, 19 hasta (%20) T2, 19 hasta (%20) T3 ve 43 hasta (%45,3) T4 olarak değerlendirilmiştir. Altmışyedi hasta (%70,5) N0, 20 hasta (%21,1) N1 ve 8 hasta (%8,4) N2 olarak değerlendirilmiştir. Ondört hasta (%14,7) Evre I, 11 hasta (%11,6) Evre II, 24 hasta (%25,3) Evre III ve 46 hasta (%48,4) Evre IV olarak değerlendirilmiştir. Ondokuz hastada (%20) tümör iyi diferansiye, 56 hastada (%58,9) orta derecede diferansiye, 8 hastada (%21,1) kötü diferansiyedir. Primer tümör yerleşimi olarak bakıldığında 41 (%43,2) hastada supraglottik, 53 hastada (%55,8) glottik, 1 (%1,1) hastada ise subglottik yerleşimlidir. Kırkbir hastada (%43,2) tiroid kıkırdak uzanımı mevcut olup, 54 hastada (%56,8) ise tiroid kıkırdak uzanımı mevcut değildir. Kırkiki hastada (%44,2) ön komissür uzanımı mevcut olup 53 hastada (%55,8) ise ön komissür uzanımı mevcut değildir. Kırk yedi hastaya (%49,5) cerrahi tedavi uygulanmış olup, 49 hastaya (%50,5) cerrahi tedavi uygulanmamıştır. Kırk hastaya (%42,1) total larenjektomi, 7 hastaya (%7,4) parsiyel larenjektomi uygulanmıştır. Ondokuz hastada (%20) cerrahi sınır pozitif, 9 hastada (%9,5) cerrahi sınır yakın olup, 19 hastada ise (%20) cerrahi sınır negatiftir. Cerrahi tedavi olanlar arasında, perinöral invazyonu mevcut olan 7 (%7,4) hasta, perinöral invazyonu mevcut olmayan 40 (%42,1) hasta, lenfovasküler invazyonu mevcut olan 11 (%11,6) hasta, lenfovasküler invazyonu mevcut olmayan ise 36 (%37,9) hastadır. Radyoterapi öncesi

ortalama hemoglobin değeri 12 gr/dl idi. Ortanca takip süresi 17 aydı. Tedavi sonrası 15 (%15,7) hastada nüks görülmüş olup, 4 (%4,2) hastada ikincil primer olarak akciğer kanseri görüldü.

Tek değişkenli analizde, genel sağkalım açısından değerlendirildiğinde N evresi ($p=0,010$) ve tümör diferansiyasyon derecesi ($p=0,036$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalıksız sağkalım açısından değerlendirildiğinde ise N evresi ($p=0,009$) ve ön komissür tutulumu ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde genel sağkalımda anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildi. Bu veriler değerlendirildiğinde nodal evre ($p=0,020$) anlamlı sonuç vermiştir. Tek değişkenli analizde hastalıksız sağkalımda da anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildi. Bu verilerde değerlendirildiğinde nodal evre ($p=0,005$) ve ön komissür tutulumu ($p=0,011$) anlamlı sonuç vermiştir.

Sonuç: Larenks kanserinde nodal tutulumu mevcut olan hastalarda hem lokal ve bölgesel yineleme riskini artırdığı hemde genel sağkalımı olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca ön komissür tutulumunun lokal nüksü arttırdığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Larenks kanseri, radyoterapi, genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, prognostik faktörler.

ABSTRACT

Introduction and purpose: Laryngeal cancer which is a cancer seen in the body, constitutes 2-5% of men and 0,4% of women. It takes the second place in the part of the head and neck except for skin cancer. The purpose of this study is to investigate the effect of prognostic factors related to tumor and treatment on the overall survival and disease-free survival of patient.

Material and Method: In this study, 95 patients who underwent radiotherapy with the diagnosis of laryngeal squamous epithelial cell carcinoma in the Department of Radiation Oncology, School of Medicine University of Dicle between November 2002 and January 2011 were evaluated retrospectively. Patients were evaluated according to their age, sex, hemoglobin, T stage, N stage, tumor location, involvement of anterior commissure, involvement of cartilage, surgical treatment status, surgical border, perineal invasion, lymph vascular invasion, treatment of concurrent chemotherapy and interruption during treatment.

Results: Of 95 patients, 88 were male (92,6%) and 7 were female (7,4%). Age of the patients ranged from 39 years to 84 years and median of the ages was 61 years. Pathological diagnosis of all patients were squamous cell carcinoma. Fourteen patients (14,7%), 19 patients (20%), 19 patients (20%) and 43 patients (45,3%) were evaluated as T1, T2, T3 and T4, respectively. Sixty seven patients (70,5%), 20 patients (21,1%), 8 patients (8,4%) are valued as N0, N1 and N3, respectively. Fourteen patients (14,7%), 11 patients (11,6%), 24 patients (25,3%) and 46 patients (48,4%) were evaluated as Stage I, Stage II, Stage III and Stage IV, respectively. Nineteen patients (20%) have well differentiated tumors, 56 patients (58,9%) have moderately differentiated tumor and 8 patients (21,1%) have poorly differentiated tumor. When viewed as the primary, tumor sites are located as supraglottic in 41 (43,2%) patients, glottic in 53 patients (55,8%) and subglottic in 1 (1,1%). Cartilage extension was available in 41 patients (43,2%) and was not available in 54 patients (56,8%). Anterior commissure extension was available in 42 patients (44,2%), anterior commissure extension was not available in 53 patients (55,8%). Surgery was applied to 47 patients (49,5%) and not applied to 49 patients (50,5%). Total laryngectomy was applied to 40 patients (42,1%) and partial laryngectomy was applied to 7 patients (7,4%). Surgical border was positive in 19 patients (20%), was close in 9 patients (9,5%) and negative in 19 patients (20%). There were 7 (7,4%) patients applied surgery with perineural invasion and 40 (42,1%) without perineural invasion and 11 (11,6%) with lymphovascular invasion and 36 (37,9%) without lymphovascular invasion. Average hemoglobin level was below 12 gr/dl before radiotherapy. The median

follow-up was 17 months. Recurrence was seen in 15 (15,7%) patients and lung cancer was seen as second in 4 (4,2%) patients after treatment.

In univariate analysis, the Nodal stage ($p=0,010$) and the degree of tumor differentiation ($p=0,036$) were statistically significant when evaluated in terms of overall survival. The Nodal stage ($p=0,009$) and anterior commissure involvement ($p=0,008$) were statistically significant when evaluated in terms of disease-free survival. The statistically significant data in overall survival were included in the multivariate cox regression analysis in univariate analysis. The Nodal stage ($p = 0,020$) yielded significant results when interpreting these data. The statistically significant data in disease-free survival were also included in the multi variant cox regression analysis in the univariate analysis. The Nodal stage ($p=0,005$) and anterior commissure involvement ($p = 0,011$) yielded significant results while considering these data.

Conclusion: We were found that nodal involvement of laryngeal cancer increases both the local and regional risks and affects overall survival of patients adversely. Besides, we were observed that the anterior commissure involvement increases the local recurrence.

Key words: Laryngeal cancer, radiotherapy, overall survival, disease-free survival, prognostic factors.

İçindekiler

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET VE SONUÇ.....	ii
ABSTRACT	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR	x
1-GİRİŞ	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Anatomi.....	3
2.1.1. Yerleşim.....	3
2.1.2. Lenfatik yayılım	4
2.2. Yayılım Yolları.....	5
2.2.1. Glottik Tümörler	5
2.2.2. Supraglottik Tümörler	5
2.2.3. Subglottik tümörler.....	5
2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji	6
2.4. Patoloji	6
2.5. Larengeal kanser tanısı:	7
2.6. Evreleme:	8
2.7. Tedavide genel prensipler.....	12
3-GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
5-TARTIŞMA	58
6-SONUÇ.....	69
7-KAYNAKÇA	70

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Larenksin anatomisi.....	3
Şekil 2: Larenksin kıkırdakları.....	4
Şekil 3: Yaşa göre genel sağkalım.....	23
Şekil 4: Cinsiyete göre genel sağkalım.....	24
Şekil 5: Hemogloblin düzeyine göre ortalama genel sağkalım.....	25
Şekil 6: Tümör T evresine göre genel sağkalım	26
Şekil 7: Lenf nod tutulumuna göre genel sağkalım	27
Şekil 8: Tümör evresine göre genel sağkalım.....	28
Şekil 9: Tümör diferansiyasyon derecesine göre genel sağkalım.....	29
Şekil 10: Tümör yerleşim bölgesine göre genel sağkalım.....	30
Şekil 11: Ön komissür tutulumuna göre genel sağkalım.....	31
Şekil 12: Tiroid kıkırdak tutulumuna göre genel sağkalım.....	32
Şekil 13: Cerrahi durumuna göre genel sağkalım	33
Şekil 14: Cerrahi sınır durumuna göre genel sağkalım.....	34
Şekil 15: Perinöral invazyon durumuna göre genel sağkalım	35
Şekil 16: Lenfovasküler invazyon durumuna göre genel sağkalım	36
Şekil 17: Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre genel sağkalım	37
Şekil 18: Radyoterapiye ara verme durumuna göre genel sağkalım	38
Şekil 19: Yaşa göre hastalıksız sağkalım	39
Şekil 20: Cinsiyete göre hastalıksız sağkalım	40
Şekil 21: Hemogloblin düzeyine göre ortalama hastalıksız sağkalım.....	41
Şekil 22: Tümör T evresine göre hastalıksız sağkalım	42
Şekil 23: Lenf nod tutulumuna göre hastalıksız sağkalım	43
Şekil 24: Tümör evresine göre hastalıksız sağkalım.....	44
Şekil 25: Tümör diferansiyasyon derecesine göre hastalıksız sağkalım.....	45
Şekil 26: Tümör yerleşim bölgesine göre hastalıksız sağkalım	46
Şekil 27: Ön komissür tutulumuna göre hastalıksız sağkalım	47
Şekil 28: Tiroid kıkırdak tutulumuna göre hastalıksız sağkalım	48

Şekil 29: Cerrahi durumuna göre hastalıksız sağkalım.....	49
Şekil 30: Cerrahi sınır durumuna göre hastalıksız sağkalım.....	50
Şekil 31: Perinöral invazyon durumuna göre hastalıksız sağkalım.....	51
Şekil 32: Lenfovasküler invazyon durumuna göre hastalıksız sağkalım	52
Şekil 33: Eşzamanlı kemoterapi uygulamasına göre hastalıksız sağkalım	53
Şekil 34: Radyoterapiye ara verme durumuna göre genel sağkalım	54

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Evrelendirme tablosu.....	11
Tablo 2: Hastaların tümör ve tedavi özellikleri.....	20
Tablo 3: Değişkenlere göre ortalama genel sağkalım ve ortalama hastalıksız sağkalım sonuçları.....	55
Tablo 4: Genel sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	57
Tablo 5: Hastalıksız sağkalımda çok değişkenli analiz sonuçları.....	57

KISALTMALAR

HPV	: Human Papilloma Virüs
KRT	: Kemoradyoterapi
RT	:Radyoterapi
KT	:Kemoterapi
T	: Tümör
N	: Nodal
Gy	: Gray
TNM	: Tümör Nod Metastaz
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

1-GİRİŞ

Larenks kanseri tüm vücutta görülen kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. Baş boyun bölgesinde ise, deri kanseri dışında ikinci sırayı alır (1). Larenks kanserinde en sık görülen histolojik tip yassı epitel hücreli karsinomdur. Larenks kanseri tanısı alan hastaların ortanca yaşı 65'tir ve %4'ten azı 45 yaşından gençtir (2). Tütün kullanımı larenks kanseri gelişimi ile yakından ilişkilidir (3).

Larenks anatomik olarak supraglottik, glottik ve subglottik bölge olmak üzere 3 bölgeye ayrılır. Tümör yerleşim yerlerine göre glottik tümörler tüm olguların %60-65'ini, supraglottik olanlar %30-35'ini, transglottik ve subglottik tümörler ise %5'den daha azında görülmektedir. Glottik larenks kanserleri ses kısıklığına sebep olduğundan erken evrede tanı alırlar. Supraglottik larenks kanserleri ise semptom vermediklerinden geç evrede tanı alırlar (4). Larenks kanserlerinin yaklaşık %56'sı tümör larenks içindeyken, %21'i boyuna metastaz yaptığında, %19'u tümör uzak metastaz yaptığında ve %4'ü ise kayıtsız (bilinmeyen) evrede başvurmaktadır (2).

Erken evre larenks kanserinin primer tedavisi cerrahi veya radyoterapidir (RT). Erken evre glottik larenks kanserinde RT tek başına uygulanan primer tedavi yöntemidir. RT, cerrahi ile karşılaştırıldığında organ koruma özelliği ve daha iyi bir ses kalitesi sağlama avantajına sahiptir (5, 6, 7, 8).

Larenksin ileri evre tümörlerinde genellikle kombine tedaviler tercih edilir. Son zamanlarda larenks fonksiyonların korunmasına yönelik tedavi protokolleri hız kazanmaktadır. Larenksin fonksiyonel öneminden dolayı, kanseri kontrol ederken minimal fonksiyon kaybı ile tedaviyi tamamlamak en önemli hedeflerden biri haline gelmiştir (9, 10, 11). Radiation Therapy Oncology Group'un (RTOG) 91-11 çalışmasının uzun dönem sonuçları incelediğinde indüksiyon kemoterapi (KT) ardından RT alan hastalar ile eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) alan hastalar karşılaştırıldığında larenks koruma oranlarının eşzamanlı KRT uygulanan hastalarda daha yüksek olarak tespit edildiği gösterilmiştir. Fakat genel sağkalımda ise anlamlı bir fark görülmemiştir (12).

Larenks kanseri tedavisinin hastaya, tümöre veya tedaviye bağı faktörlerin prognozu etkilediğı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı hastaya, tümöre ve tedaviye bağı olan prognostik faktörlerin genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

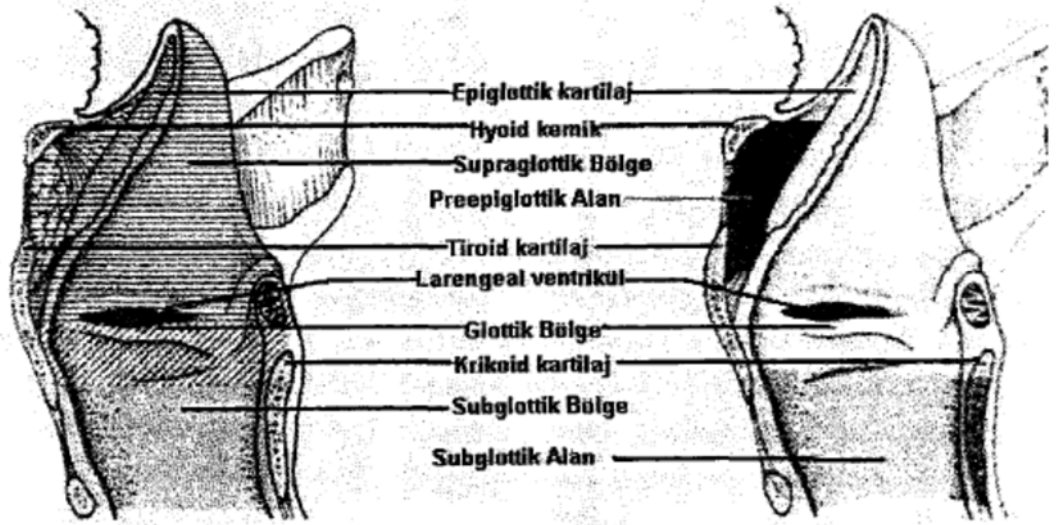
Çalışmamızda Kasım 2002 ile Ocak 2011 tarihi arasında başvuran larenks yassı hücreli karsinom tanısı ile RT uygulanmış hastaların sağkalımını etkileyen prognostik faktörlerle sağkalımları retrospektif olarak değerlendirildi.

2- GENEL BİLGİLER

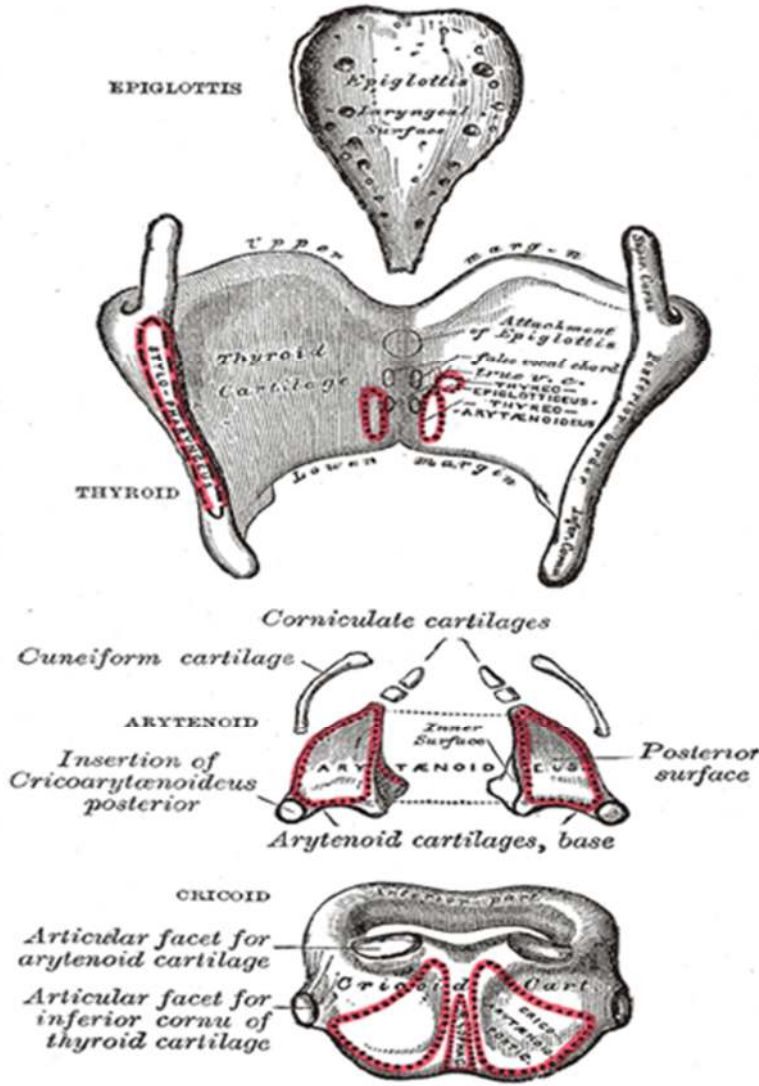
2.1. Anatomi

2.1.1. Yerleşim

Larenks supraglottik, glottik ve subglottik olarak 3 bölgeye ayrılır. Supraglottik bölgede epiglot, yalancı vokal kordlar, ventriküller, ariepiglottik foldlar ve aritenoidler vardır. Glottik bölgede gerçek vokal kordlar ve ön komissür bulunur. Subglottik bölge ise vokal kordların aşağısını kapsar (şekil 1) (13). Larenks dil kökü ile trakea arasında yer alır. Vertikal uzanımı 4., 5. ve 6. servikal vertebraları içerir (14). Larenksin 3 tek ve 3 çift olmak üzere 9 adet kıkırdağı vardır; tiroid, krikoid, epiglot, 2 aritenoid, 2 kornikulat ve 2 kuneiform kıkırdak (şekil 2) (14).



Şekil 1: Larenksin anatomisi



Şekil 2. Larenksin kıkırdakları

2.1.2. Lenfatik yayılım

Supraglottik bölge zengin bir lenfatik kapiller pleksuna sahiptir. Bu bölgedeki lenfatikler preepiglottik aralıktan ve tirohyoid membrandan geçerek subdigastrik lenf nodlarında sonlanırlar. Glottik bölgenin kapiller lenfatikleri yoktur, bu özelliği nedeniyle supraglottik ve subglottik bölgeler arasında bir bariyer görevi de görmektedir. Subglottik bölgenin lenfatik kapillerleri krikotiroid membrandan geçerek pretrakeal lenf nodlarına drene olurlar. Bunun yanında bu bölgenin lenfatikleri krikotrakeal membrandan geçerek paratrakeal ve inferior juguler zincir lenf nodlarına da drene olabirler (13).

2.2. Yayılım Yolları

2.2.1. Glottik Tümörler

Çoğu glottik tümörler, gerçek vokal kordların ön 2/3'ünden kaynaklanır. Bu tümörler yavaş büyürler ve supraglottik veya subglottik yayılım yapabilirler. İntrinsik kas tutulumu olursa larenks vokal kord hareketleri bozulmaya başlar ve devamında vokal kord fiksasyonu meydana gelir. Daha az sıklıkla kord mobilitesinde bozulmaya yol açan tutulum rekürren larengeal sinir tutulumudur. Gerçek vokal kord mukozasının lenfatik drenajı ileri derece sınırlıdır bu yüzden T1 ve T2 lezyonlar için lenf nodu metastazı insidansı %5, T3 ve T4 lezyonlar için %20'dir (15).

2.2.2. Supraglottik Tümörler

Suprahyoid epiglottik tümörler büyük boyutlara ulaşana kadar semptom vermeden ilerleyebilir. Bu tümörler epiglotu erode edebilirler ve RT sonrasında sadece küçük bir epiglot kalıntısı geride kalabilir. İnfracyoid epiglottik lezyonlar anterior ya da sirkumferansiyel yayılma eğilimi gösterirler. Devamında vallekula, faringoepiglottik fold ve dil kökünü infiltre edebilirler.

Ariepiglottik foldan kaynaklanan lezyonlar anteromedial olarak epiglota, posteriorda aritenoidlere, inferiorda yalancı kordlara, lateralde priform sinüslere yayılabilirler.

Tanı anında supraglottik tümörlerin %55'inde lokal lenf nodu metastazı görülür. Bu bölgenin lenf akımı priform sinüslerden geçerek juguler zincire (özellikle üst ve orta juguler bölge) drene olur (16).

2.2.3. Subglottik tümörler

Subglottik tümörler inferiorda trakeaya, krikotiroid membrandan çıkarak boyuna ya da direkt olarak krikoid kıkırdağa yayılabilirler (16).

2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Larenks kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşı 65'tir. %4'ten azı 45 yaşından gençtir. Kadınlara göre erkek hasta sayısı yaklaşık 6 kat daha fazladır. Siyah ırkta görülme sıklığı beyaz ırdan daha fazladır (2).

Larenks kanseri tüm vücutta görülen kanserlerin %2'sini oluşturmaktadır. Baş boyun bölgesinde ise, deri kanseri dışında ikinci sırayı alır (1). Larenks kanserlerinin yaklaşık %56'sı tümör larenks içindeyken, %21'i boyuna metastaz yaptığında, %19'u tümör uzak metastaz yaptığında ve %4'ü ise kayıtsız (bilinmeyen) evrede başvurmaktadır (2). Sigara kullanımı ile larenks kanseri sıklığı artmaktadır. Alkol kullanımı tütün ile sinerjistik etki ile larenks kanserine yol açtığı düşünülmektedir (3). Gastroözefagial reflünün de larenks kanserine yol açabileceği düşünülmektedir. Human papillomavirus (HPV) baş-boyun kanserleri ile de ilişkilendirilmiştir. HPV-16 en sık neden olan alt gruptur (18, 19, 20).

2.4. Patoloji

Larenksten gelişen kanserlerin büyük çoğunluğu yüzey kökenli olan yassı epitel hücreli kanser oluşturur. Bunun dışındaki maligniteler (verrüköz, bazosellüler, fusiform hücreli karsinomlar, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom ve mezenşimal kaynaklı) malignitelerin görülme insidansları oldukça azdır. Verrüköz karsinom yaklaşık olarak hastaların % 1-2'sinde vokal kordlarda görülür. Genelde yavaş büyüme paterni gösteren büyük ekzofitik lezyonlardır (13). Larenks karsinomları genelde iyi diferansiyedir. Karsinoma insitu, yassı epitelin bazal membrana invazyon yapmayan prekanseröz lezyonudur ve kanserin en erken formudur. Bazal membran penetrasyonu var ise tanı invaziv karsinoma dönüşür (16). Larenks kanseri diferansiyasyon derecesine göre iyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye olarak derecendirilirler. Diferansiyasyon derecesi larenks kanserlerinde prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Az diferansiye tümörler kötü prognozlu olup metastaz yapabilme ihtimali iyi ve orta diferansiye tümörlere göre daha yüksektir (21).

2.5. Larengeal kanser tanısı:

Glottik larenks kanserleri erken dönemde ses kısıklığına sebep olduğundan dolayı erken evrede tanı alırlar. Eğer ses kısıklığı 3-4 haftadan daha fazla devam ederse mutlaka indirek larenks muayenesi yapılmalıdır. Supraglottik larenks kanserleri erken dönemde semptom ve bulgu vermezler. İlk belirti olarak bazen boyunda şişlik şikayeti olabilir. Ses kısıklığı tümörün transglottik hale geçtiğini ve biyolojik olarak daha agresif davranış aldığını gösterir. İleri evrelerde tümörün yayılımına göre disfaji, odinofaji, otalji, boğaz ağrısı, boyunda şişlik, dispne, stridor gibi belirtiler görülebilir. Larensin indirek muayenesi larenks aynası ile yapılır. Endolarenks görüntülenir tümör lokalizasyonu, yayılımı ve ses tellerinin hareketleri incelenir. Tümör üzerindeki mukoza bozulmuş ve ülserleşmiş durumdadır. İndirekt larenks muayenesi sırasında biyopsi yapılarak kesin tanıya gidilir. Diğer önemli tetkik lokal anestezi ile yapılan endoskopik muayenedir. İndirekt larenks muayenesinden daha detaylı bilgi sağlanır. Özellikle tümörün orjin aldığı bölge ve yayılımı, ses tellerinin hareketi, dilkökü ve hipofarenks yayılımı, ön komissüre invazyon daha iyi şekilde görülür. Tanı ve evreleme de radyolojik tetkiklerin katkısı büyüktür. Tümör yayılımının tespiti, doğru evreleme ile cerrahi rezeksiyon yapılabilirliği ve RT'nin volüm tanımında önemli yeri vardır. Bilgisayarlı tomografi daha çok larengeal iskelete ait bulgu ve tutulumları çok net gösterir. Ayrıca kordlarda derin invazyonu, preepiglottik ve paraglottik bölgelerin invazyonu ve subglottik yayılımı gösterebilir. Tümörün tiroid veya krikoid kıkırdaklara invazyonun olması tümör evresini değiştireceğinden kıkırdak invazyonun gösterilmesi çok önemlidir. Boyun manyetik rezonans görüntüleme yumuşak doku tutulumlarını çok iyi gösterir. Ön ve arka komissürlerin, ventriküllerin, preepiglottik ve paralarengeal boşlukların, priform sinüslerin, postkrikoid bölge ve vallekulanın, infraglottik bölgenin, boyun ve servikal adenopatilerin incelenmesinde etkilidir. Son yıllarda baş ve boyun kanserlerinin tespitinde ve nodal metatazların değerlendirilmesinde Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile görüntülemenin diğer yöntemlerden daha üstün olduğu tespit edilmiştir (22, 23, 24, 25).

2.6. Evreleme:

Primer larenks kanseri için American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tümör Nod Metastaz (TNM) evrelemesi kullanılmaktadır. AJCC'nin 2010 yılında yayınladığı kılavuzda T4 hastalık T4a ve T4b olarak ikiye ayrılmıştır. Yayımlanan kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemesinde temel olarak tutulum bölgesini ve vokal kord hareketliliğini tanımlayan T evresi, primer tümör evresidir. Lenf nodu metastazı veya N evresi, lenf nodu boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evresi, boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir (Tablo 1) (26).

Larenks Kanseri için AJCC 2010 TNM Evrelemesi

Primer Tümör (T)

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

Tis: Karsinoma in situ.

Supraglottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, 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 alan, paraglottik alan, tiroid kıkırdağın iç korteksi bölgelerinden herhangi birine invazedir.

T4a: Tümör 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 çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Glottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

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

T1a: Tümör tek bir vokal kordadır.

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

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

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

T4a: Tümör tiroid kıkırdağın dış korteksini 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 çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

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

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

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 (N)

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 veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

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

Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 1: Evrelendirme Tablosu

EVRE	T	N	M
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 bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Tedavide genel prensipler

Larenks kanserlerinde RT, cerrahi ve KT olmak üzere üç tür tedavi yöntemi uygulanmaktadır. Her tedavi yönteminin kendilerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Tedavi türünün seçimi de kanserin larenksin neresinde olduğuna, evresine, kişinin yaşına ve genel sağlık durumuna göre yapılır (27).

Glottik larenks kanseri: Glottik bölgenin in situ karsinomlarında, ses telinin soyulması (stripping) şeklinde cerrahi tedavi uygulanır. İn situ karsinom sık nüks eder, bu durumda tekrardan ses telinin soyulması veya RT tercih edilir. Fakat tekrarlayan ses teli soyulmaları kordu kalınlaştırır ve ses kısıklığı oluşturabilir. Yani ses kalitesinin korunması amacıyla RT önerilmektedir (28).

Birçok merkezde, T1 ve T2 lezyonlar için başlangıç tedavisi RT'dir. Eğer lokal kontrol sağlanamaz veya nüks gelişirse cerrahi tedavi uygulanır (8, 29, 30). Seçilmiş T1-T2 vokal kord lezyonları için hemilarenjektomi veya kordektomi yapılabilmesine karşın genellikle RT tercih edilir. Glottik bölgenin T2N0M0 tümörlerinde veya ön komissür tutulumunda vertikal parsiyel larenjektomi operasyonu yapılır. Vertikal parsiyel larenjektomi operasyonunda ses teli ve tümürlü doku cerrahi olarak çıkarılır, ses fonksiyonu kısmen korunur. Ancak ses kalitesi memnun edici değildir. Erken evre glottik larenks kanserinde lenf nod metastazı olasılığı son derece düşük olduğundan, elektif boyun diseksiyonu yapılmaz (31, 32).

Glottisin lokal ileri evre tümörlerinde uygulanan cerrahi tedavi total larenjektomi ve elektif boyun diseksiyonudur ve/veya postoperatif RT'dir. Bu operasyonda tüm larenks çıkarılır, farenks yeniden yapılandırılır ve kalıcı trakeostomi oluşturulur. Tümörün cerrahi sınıra yakın olması (<0,5 cm), cerrahi sınır pozitifliği, belirgin subglottik yayılım (1 cm ya da daha fazla), elektif boyun diseksiyonu yapılması gerekirken yapılmamış olanlar, tiroid kıkırdak invazyonu, perinöral invazyon, primer tümörün boynun yumuşak dokularına yayılımı, 2 ya da daha fazla lenf bezi tutulumu, kapsül dışına yayılım ve bilateral lenf bezi tutulumu olması durumunda postoperatif RT eklenmesi önerilmektedir (33, 34, 50).

Supraglottik kanserlerin tedavisi: Erken evre supraglottik larenks kanserlerinin tedavisi eksternal RT veya supraglottik larenjektomi ve/veya

postoperatif RT'dir. Supraglottik larenjektomi ses fonksiyonları koruyan bir operasyon olup epiglot, tek aritenoid, ariepiglottik kıvrım veya yalancı kordu tutan tümörlerde ve erken evre supralottik larenks kanserlerinde uygulanır (35, 36).

İleri evre supraglottik lezyonlar için ise tercih edilen tedavi yöntemi ise total larenjektomidir. Seçilmiş olgularda ve özellikle ekzofitik tümörlerde RT alternatif olabilir ve larenjektomi başarısızlık ya da nüks durumlarında uygulanabilir. Neoadjuvan KT ile cevap sağlanan olgular RT ile tedavi edilebilir (37).

Klinik olarak negatif boyun hastalığı (N0) olan hastalarda yüksek mikrometastaz riski olduğundan supraglottik larenjektomi ve bilateral selektif boyun diseksiyonu veya RT tercih edilir. Eğer hastada erken ve çıkarılabilir boyun hastalığı (N1 veya N2a) olan olgularda genel eğilim supraglottik larenjektomi ve boyun diseksiyonudur ve/veya postoperatif RT'dir. İlerlemiş boyun hastalığı (N2b veya N3) ile birlikte erken evre primer lezyonlarda boyun hastalığını kontrol etmek için sıklıkla kombine tedavi gerekir (38, 39).

Subglottik kanserlerin tedavisi: Subglottik tümörün primer lokalizasyonunu saptamak güçtür. Subglottik tümörlerde uygun olgularda cerrahi tedavi ve postoperatif RT tercih edilmektedir (36).

RT tekniği: Hastalar genellikle supin pozisyonda ve kollar iki yanda olacak şekilde, omuzlar rahatlamış ve boyun ekstansiyonda olacak şekilde simüle edilir. İmmobilizasyon için termoplastik maskeler kullanılır. Ön komissür tutulumu olanlar ve trakeostomasi olanlara bu bölgede bolus kullanılmalı. Simülasyon sırasında, lenfadenopatiler varsa insizyon skarları ve stoma tel ile işaretlenir.

T1N0 supraglottik larenks kanserlerinde lokal hastalık bölgesi ve seviye II ve III. bölge lenfatikler RT alanı içerisine alınır. İleri evre supraglottik ve glottik larenks kanserleri daha geniş alandan ışınlanır. Primer tümör bölgesi ya da operasyonla çıkarılmış tümör yatağı, servikal lenfatikler (seviye II, III, IV. bölge lenfatikler $\pm$ 1b bölgesi (seviye II lenf nodu tutulumunda)), servikal lenfatiklerin tutulumunda seviye V lenfatikler, eğer subglottik uzanım varsa seviye VI lenfatikler ve üst mediasten tedavi alanına dahil edilir. Lineer hızlandırıcı cihazında 4-6 megavolt (MV) foton enerjisi ile günlük fraksiyon dozu 2 Gy ve toplam doz 46 Gy doza ulaşınca medulla

spinalisin RT sahasına girdiği alanlar korunarak, ön alan yine aynı fraksiyon dozda spinal alanlar ise 9 veya 12 milyon elektron volt (MeV) elektron demetleri ile spinal alan 50 Gy alacak şekilde ışınlanır. Cerrahi sınır pozitifliği olan ve mikroskopik kalıntı tümör olması durumunda primer tümör bölgesi 66 Gy'e, makroskopik tümör varlığında 70 Gy'e kadar çıkılır. Postoperatif ışınlamalarda ikiden fazla lenf nod tutulumunda, 3 cm'den büyük tek lenf nod tutulumu veya ektranodal yayılımı olan olgularda tüm üst boyun bölgesi 60 Gy olarak ışınlanır. Klinik olarak lenf nod saptanan olgularda saptanan lenf nod bölgelerine 70 Gy doz verilir. Subglottik yayılma varsa, stomaya 5 fraksiyonda 10 Gy olmak üzere ek doz ek doz verilir (7,33,40).

T1 ve T2 glottik larenks kanserinin RT'sinde primer lezyonu kapsayan küçük alanlar tercih edilir. Profilaktik lenf nodu ışınlamasına gerek yoktur. T1 lezyonlar için RT alanı üst sınır hyoid kemik altına, alt sınır krikoid kıkırdak altına, arka sınır ise vertebraların önüne ve ön sınırdaki cildi taşıyacak şekilde belirlenir (15, 30). T2 tümörleri için, alan tümörün anatomik dağılımına bağlı olarak genişletilir. Alan boyutu 4x4 cm ile 5x5 cm arasında değişir, geniş T2 lezyonlarda seyrek olarak alan 6x6 cm'e ulaşır. Bundan büyük alanlar tedavi oranını iyileştirmez ama ödem riskini artırır. Pek çok merkezde sık kullanılan doz fraksiyon planı, 2 Gray (Gy) fraksiyonlar şeklinde verilen T1 lezyonları için 66 Gy ve T2 kanserleri için 70 Gy'dir. Kanıtlar, fraksiyon başına dozun artırılmasının lokal kontrol olasılığını iyileştirebileceğini düşündürmektedir. Günde bir kez 1.8 Gy tedavinin günde bir kez 2.0 Gy'ye göre lokal kontrolü anlamlı derecede daha az sağladığını düşündüren çok sayıda çalışma vardır (41,42,43,44,45). Yamakazi ve ark., glottik larenkste T1N0 skuamöz hücreli karsinoma bulunan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada hastalar fraksiyon başına 2.0 Gy veya fraksiyon başına 2.25 Gy definitif RT uygulanacak gruplara ayrılmışlardır. 5 yıllık lokal kontrol oranları fraksiyon başına 2.0 Gy sonrasında %77 ve fraksiyon başına 2.25 Gy sonrasında %92 olmuştur (p=0.004); akut veya geç toksisite bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (46).

KT: Lokal ileri baş ve boyun kanserlerinin küratif tedavisinde cerrahi, RT ve KT temel silahlardır. Larenks kanserlerinde KT tek başına küratif değildir. KT'nin ve RT'nin eşzamanlı uygulanmasıyla bu evredeki olguların tedavisinde büyük bir

ilerleme kaydedilmiştir. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22931 çalışmasında 334 yüksek riskli olgu cerrahi sonrası sadece RT veya aynı RT fraksiyonasyonunu ve üç haftada bir 100 mg/m² sisplatin KT'sini içeren KRT koluna randomize edilmiştir. Progresyonsuz sağkalım KRT kolunda daha yüksek bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım da KRT grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (49).

Yine bir metaanalizde KRT'nin lehine anlamlı bir sağkalım avantajı gösterilmiştir. Bu çalışmada yüksek risk kriterlerine de bakılmış ve ekstrakapsüler yayılım veya yakın (<5 mm) veya pozitif cerrahi sınır varlığının en anlamlı risk faktörleri olduğu ortaya çıkmıştır. RTOG 9501 çalışmasının uzun dönem sonuçlarında her iki grup arasında lokorejyonel kontrol, hastalıksız ve genel sağkalımda anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Yapılan subgrup analizinde KRT alan grupta cerrahi sınırlarda mikroskopik tutulum ve/veya ekstrakapsüler yayılım varlığında anlamlı lokorejyonel kontrol ve hastalıksız sağkalım farkı gözlenmiştir (50).

KT'nin RT ile entegrasyonu total larenjektomi adayları lokal ileri larenks ve hipofarenks olgularında organ ve olası fonksiyon korunması amacıyla da incelenmiştir. Bu olgularda hem ardışık kullanım hem de eşzamanlı kullanımın organ korunması için uygulanabilir olduğu gözlenmiştir. Bu hastalık bölgelerine odaklanan meta analizde bu yaklaşımların sağkalımda kötü bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. RTOG 91-11 çalışmasında total larenjektomiye aday larenks kanserli olgular sisplatin ve 5-fluorouracil ile yapılan indüksiyon sonrası RT, sadece RT ve 3 haftada bir yapılan sisplatin ile eşzamanlı KRT kolları ile karşılaştırılmıştır. On yıllık larenks koruma oranları eşzamanlı KRT'de hem sadece RT kullanılan gruba kıyasla, hem de ardışık kullanıma karşı anlamlı olarak daha yüksek bildirilmiştir. Genel sağkalımda ise üç şema arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (12).

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2002 – Ocak 2011 tarihleri arasında Larenks yassı epitel hücreli karsinom tanısı ile RT uygulanan 95 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Klinik arşivindeki hasta dosyalarında bulunan hasta kayıtları cerrahi epikriz ve patoloji raporları, endoskopik muayene bulguları ile radyolojik görüntüleme bulguları, kontrol tetkik ve muayene notları incelenmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, RT öncesi hemoglobin değeri, T evresi, N evresi, tümör yerleşimi, ön komissür tutulumu, tiroid kıkırdak tutulumu, cerrahi tedavi yapıp yapılmaması, cerrahi sınır, perinöral invazyonu, lenfovasküler invazyonu, eşzamanlı KRT durumu, RT tedavisine ara verip vermemesi, RT dozu ve fraksiyonu, toplam RT süresi, lokal nüksler ve uzak metastaz, son kontrol tarihi ve durumu kaydedilmiştir. Hastalar AJCC 2010 TNM tümör evreleme sistemine göre evrelendirilmiştir.

Hastaların simülasyonu konvansiyel simülatörde RT planı iki boyutlu olarak yapılmıştı. Hastalar sırtüstü pozisyonda, boyun kıvrımlarını engelleyecek uygun baş altı köpük ile yatırılmıştır. Aynı pozisyonda termoplastik maske hazırlanmıştır. Erken evre (T1-T2) glottik kanserler için RT alanı üst sınır hyoid kemik altına, alt sınır krikoid kıkırdak altına, arka sınır ise vertebraların önüne ve ön sınırda cildi taşıyacak şekilde belirlenmiştir. İzosentrik olarak, karşılıklı paralel iki yan alanla tedaviye alınmıştır. Supraglottik ve ileri evre (T3-T4) glottik larenks kanserli hastalar ise izosentrik olarak karşılıklı paralel iki yan alan ve supraklavikular alanla tedavi edilmiştir. Üst sınır mandibular açısının 2 cm üstünden, alt sınır krikoid kıkırdak altı veya varsa subglottik uzanımın 1,5-2 cm altından geçecek şekilde (post operatif hastalarda stomanın 1-1,5 cm kadar üstünden geçilmiştir ve stoma ön alana bırakılmıştır), ön sınır boyun cildinin önünden veya mandibula 1/2-1/3 önünden ve arka sınır ise spinal çıkıntıları içerecek şekilde tedavi edilmiştir. Subglottik yayılımı olan hastalarda alt sınır üst mediasteni kapsayacak şekilde karinaya kadar uzatılmıştır. Supraklavikuler alanın üst sınırı lateral alanların alt sınırına, alt sınır

sternoklavikuler eklem altına ve yan sınır da supraklavikuler boşluğu içerecek şekilde belirlenmiştir. Larenks boostu medulla spinalisin RT sahasına girdiği alanlar koruması yapılarak, karşılıklı paralel yan alanlarla yapılmıştır. Bu alanlarla kobalt-60 cihazında ya da lineer hızlandırıcı cihazında 6 MV foton enerjisi ile günlük fraksiyon dozu 1,8-2 Gy ve toplam doz 45-46 Gy ulaşınca medulla spinalisin RT sahasına girdiği alanlar korunarak, ön alan yine aynı fraksiyon dozda spinal alanlar ise 9 veya 12 MeV elektron demetleri ile medulla spinalisin RT sahasına giren alanı 50 Gy alacak şekilde ışınlanmıştır. Hastalar haftada 5 gün, 1,8-2 Gy/gün fraksiyon doz ile primer larenks dozu Evre 1 ve Evre 2 hastalara 60-70 Gy (ortanca: 70 Gy), Evre 3 ve Evre 4 hastalara 48-70 Gy (ortanca: 64 Gy) uygulanmıştır. Toplam RT süresi 37 ile 60 gün arasında değişmektedir ve ortalama süre 47 gün olarak hesaplanmıştır.

Doksan beş vakanın 64'üne (%67,4) eksternal RT uygulaması ile eşzamanlı haftalık sisplatin (25 mg/m² - 50 mg/m²) KT'si uygulanmıştır. KT şemaları hastalığın evresi, hastanın performansı, RT ile eşzamanlı verilip verilmediğine göre planlanmıştır. Her tedavi öncesi ve tedavi süresince haftada bir olmak üzere olgulardan tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri istenmiş, böbrek fonksiyon testleri ve hemogramda anormallik izlenen olgularda toksisitenin grade ve süresine bağlı olarak KT dozları modifiye edilmiştir.

Hastaların yaşı; ≥ 60 yaş ve < 60 yaş ve RT tedavisi öncesi hemoglobin seviyesi ≥ 12 gr/dl ve < 12 gr/dl şeklinde gruplandırılarak analiz edilmiştir. Hastalar cerrahi tedavi yapıp yapılmamasına göre iki gruba ayrılmıştır. Opere edilen hastaların operasyon şekli kaydedilmiş ve total larenjektomi veya parsiyel larenjektomi $\pm$ bilateral veya tek taraflı boyun diseksiyonu ile opere edildikleri gözlenmiştir. Yine opere edilen hastaların patoloji raporları incelenmiş olup cerrahi sınır durumuna göre hastalar negatif, pozitif, yakın cerrahi sınır ($< 0,5$ cm) ve opere olmayanlar şeklinde değerlendirilmiştir. Hastaların RT tedavisine ara verip vermediklerine göre incelenmiş; 5 gün üstü ve 5 gün ve altı ara vermelerine göre gruplandırılarak analiz edilmiştir.

Hastaların yaşına, cinsiyetine, hemoglobinine, T evresine, N evresine, tümör yerleşimine, ön komissür tutulumuna, tiroid kıkırdak tutulumuna, cerrahi tedavi durumuna, yapılan operasyon tipine, cerrahi sınırına, perinöral invazyonuna,

lenfovasküler invazyonuna, eşzamanlı KRT uygulamasına ve RT tedavisine ara verip vermemesine göre hastaların genel sağkalım (GSK) ve hastalıksız sağkalım (HSK) oranları değerlendirilmiştir.

Hastalar tedavi süresince haftada bir kez tedavi yanıtı ve yan etkileri açısından fizik muayene ve tam kan sayımı ile değerlendirilmiştir. RT sonrasında hastalara ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonrasında 5. yıla kadar 6 aylık aralarla, 5 yıldan sonra ise yılda bir kez olacak şekilde takip edilmiştir. Ortanca izlem süresi 17 ay olup en az takip süresi 1 ay, en uzun takip süresi ise 129 aydır. İzlemlerde fizik muayene ve laboratuvar (tam kan sayımı ve biyokimya) tetkikleri yapılmıştır. Gerekli görüldüğünde ek tetkikler istenmiştir. Yanıt değerlendirilmesi RT bitiminden 6 hafta sonra total larenjektomi yapılmamış hastalarda endoskopik olarak yapılmıştır. Larenks boyun tomografi ve/veya magnetik rezonans görüntüleme tetkikleri nüks veya metastazdan şüphelenildiği durumlarda istenmiştir.

GSK, tanı tarihinden eksitus tarihine kadar geçen süre, göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Son durumu hakkında haber alamadığımız hastaların son kontrol tarihine göre sağkalımları hesaplandı.

HSK, lokal ve bölgesel nüks edenlerde lokal ve bölgesel nüks tarihi, metastaz gelişenlerde metastaz tarihi, eksitus olanlarda eksitus tarihi, ikincil primer gelişenlerde ikincil primer tarihleri ve son durumu hakkında haber alamadığımız hastalarda da son kontrol tarihi esas alınarak hesaplandı.

Çalışmamızda elde edilen veriler değerlendirilirken istatistiksel analizler ve bulgular için Windows SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13,0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra, sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi ve karşılaştırmalarında Log Rank testi kullanıldı. Çoklu değişkenler için Cox Regresyon Analizi kullanılmış olup %95 güven aralığında $p < 0,05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

4- BULGULAR

Toplam 95 hastanın 88'i erkek (%92,6) ve 7'si kadın (%7,4)'dır. Hastaların yaşları 39 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş ise 61'di. Hastaların 92'si (%9,8) sigara kulanma öyküsü mevcut ve ortalama 40 paket/yıl/gün sigaraydı, 3 (%3,2) hasta sigara kullanmamıştı. Tüm hastaların patolojik tanısı yassı hücreli karsinomaydı. Ondört hasta (%14,7) T1, 19 hasta (%20) T2, 19 hasta (%20) T3 ve 43 hasta (%45,3) T4 olarak değerlendirildi. Altmışyedi hasta (%70,5) N0, 20 hasta (%21,1) N1 ve 8 hasta (%8,4) N2 olarak değerlendirildi. Ondört hasta (%14,7) Evre I, 11 hasta (%11,6) Evre II, 24 hasta (%25,3) Evre III ve 46 hasta (%48,4) Evre IV olarak evrelendi. Ondokuz hastada (%20) tümör iyi diferansiye, 56 hastada (%58,9) orta derecede diferansiye, 8 hastada (%21,1) kötü diferansiyedir. Primer tümör yerleşimi olarak bakıldığında 41 (%43,2) hastada supraglottik, 53 hastada (%55,8) glottik, 1 (%1,1) hastada ise subglottik yerleşimliydi. Supraglottik yerleşimli tümörlerin 20'si (%48,8) glottik, 20'si (%48,8) transglottik uzanım gösterirken, 1'i ise (%2,4) uzanım yoktu. Glottik yerleşimli tümörlerin 5'i (%9,4) supraglottik, 25'i (%47,2) subglottik, 7'si (13,2) transglottik uzanım gösterirken 16'sı ise (%30,2) uzanım yoktu. Kırkbir hastada (%43,2) tiroid kıkırdak uzanımı mevcut olup 54 hastada (%56,8) tiroid kıkırdak uzanımı mevcut değildi. Kırkiki hastada (%44,2) ön komissür uzanımı mevcut olup 53 hastada (%55,8) ön komissür uzanımı mevcut değildi.

Kırkyedi hastaya (%49,5) cerrahi tedavi uygulanmış olup 48 hastaya (%50,5) cerrahi uygulanmamıştı. Kırk hastaya (%42,1) total larenjektomi 7 hastaya (%7,4) parsiyel larenjektomi uygulanmıştı. Ondokuz hastada (%20) cerrahi sınır pozitif, 9 hastada (%9,5) cerrahi sınır yakın olup 19 hastada ise (%20) cerrahi sınır negatifti. Cerrahi olan hastalarda perinöral invazyonu mevcut olan 7 (%7,4) hasta, perinöral invazyonu mevcut olmayan 40 (%42,1) hasta, lenfovasküler invazyonu mevcut olan 11 (%11,6) hasta, lenfovasküler invazyonu mevcut olmayan ise 36 (%37,9) hastaydı. Cerrahi tedavi olup bilateral boyun diseksiyonu yapılan 26 (%27,4) hasta, aynı taraf boyun diseksiyonu yapılan 16 (%16,8) hasta, cerrahi tedavi olup boyun diseksiyonu yapılmayan ise 5 (%5,3) hastaydı (Tablo 2).

Hastaların hemoglobin düzeyi 9,8 gr/dl ile 16,3 gr/dl arasında değişmekteydi. RT öncesi ortalama hemoglobin değeri 12 gr/dl idi. Altı hastanın (%6,3) larenks karsinoması dışında ek bir hastalığı mevcuttu. Üç hastada hipertansiyon ve bir hastada iskemik kalp hastalığı, bir hastada aort yetmezliği, bir hastada ise prostat kanseri öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalara haftada 5 gün, 1,8-2 Gy/frk/gün doz ile total larenks dozu Evre 1 ve Evre 2 hastalara 60-70 Gy (ortalama: 70 Gy), Evre 3 ve Evre 4 hastalara 48-70 Gy (ortalama: 64 Gy) olacak şekilde RT uygulanmıştı.

Ortalama izlem süresi 17 ay olup en az takip süresi 1 ay, en uzun takip süresi ise 129 aydı. Tedavi sonrası 15 (%15,7) hastada nüks görülmüş olup 4 (%4,2) hastada ikincil primer olarak akciğer kanseri gelişmişti.

Tablo 2: Hastaların tümör ve tedavi özellikleri

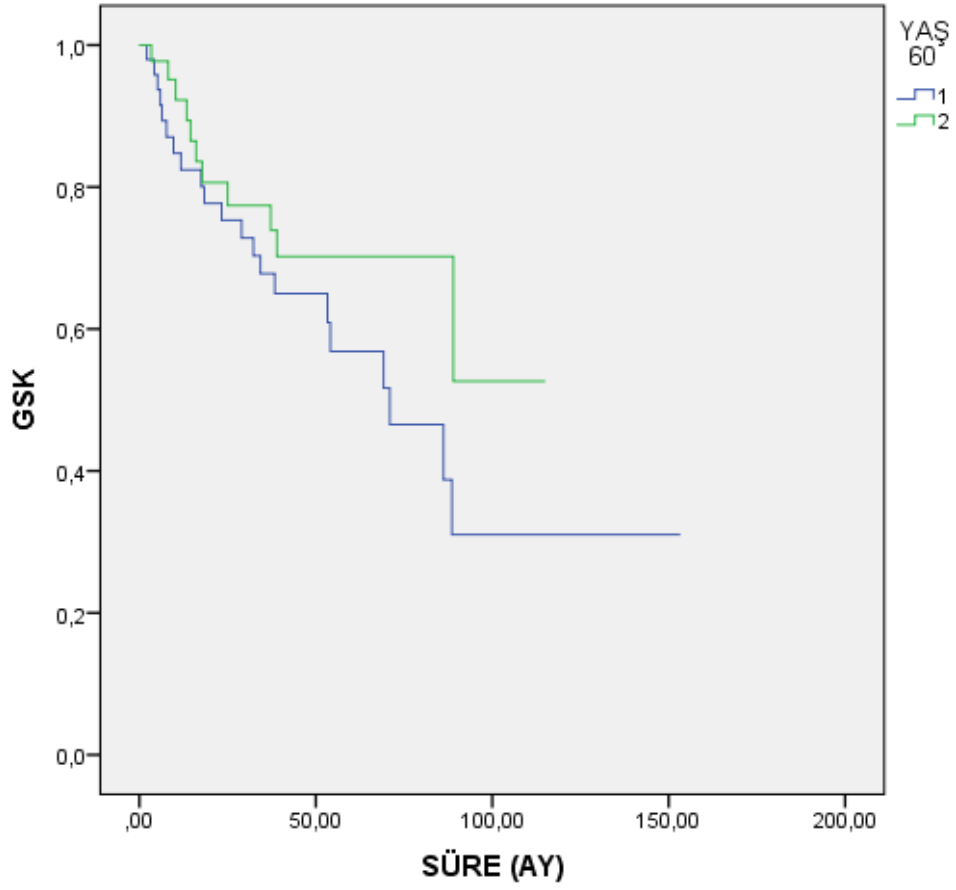
		Sayı	Yüzde
Yaş	61 üstü	48	%50,6
	60 ve altı	47	%49,4
Cinsiyet	Kadın	7	%7,3
	Erkek	88	%92,7
Tümör yerleşimi	Supraglottik	41	%43,2
	Glottik	53	%55,8
	Subglottik	1	%1,1
Evre	I	14	%14,7
	II	11	%11,7
	III	24	%25,3
	IV	46	%48,4

T Evresi	T1	14	%14,7
	T2	20	%20
	T3	20	%20
	T4	43	%45,3
N Evresi	N0	67	%70,5
	N1	20	%21,1
	N2	8	%8,4
Ön Komissür tutulumu	Var	42	%44,2
	Yok	53	%55,8
Tiroid kıkırdak tutulumu	Var	41	%43,2
	Yok	54	%56,8
Diferansiasyon	İyi	19	%20
	Orta	56	%58,9
	Kötü	20	%21,1
Cerrahi	Total	40	%42,1
	Parsiyel	7	%7,4
	Cerrahi yok	48	%50,5
Cerrahi Sınır	Pozitif	19	%20
	Yakın	9	%9,5
	Negatif	19	%20
	Cerrahi yok	48	%50,5

Perinöral invazyon	Pozitif	7	%7,4
	Negatif	40	%42,1
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	11	%11,6
	Negatif	36	%37,9
Lenf nodu tutulumu	Bilateral	7	%7,4
	Aynı taraf	23	%23
	Karşı taraf	1	%1,1
	Tutulum yok	64	%67,4
Lenf Nodu Diseksiyonu	Bilateral	26	%27,4
	Aynı taraf	16	%16,8
KT	Eşzamanlı KT	64	%67,4
	KT yok	31	%32,6
RT'ye ara verme	5 gün altında	86	%90,5
	5 gün üstünde	9	%9,4
RT sonrası	Nüks	15	%15,7
	Uzak metastaz	12	%12,6
	2. cil primer	4	%4,2

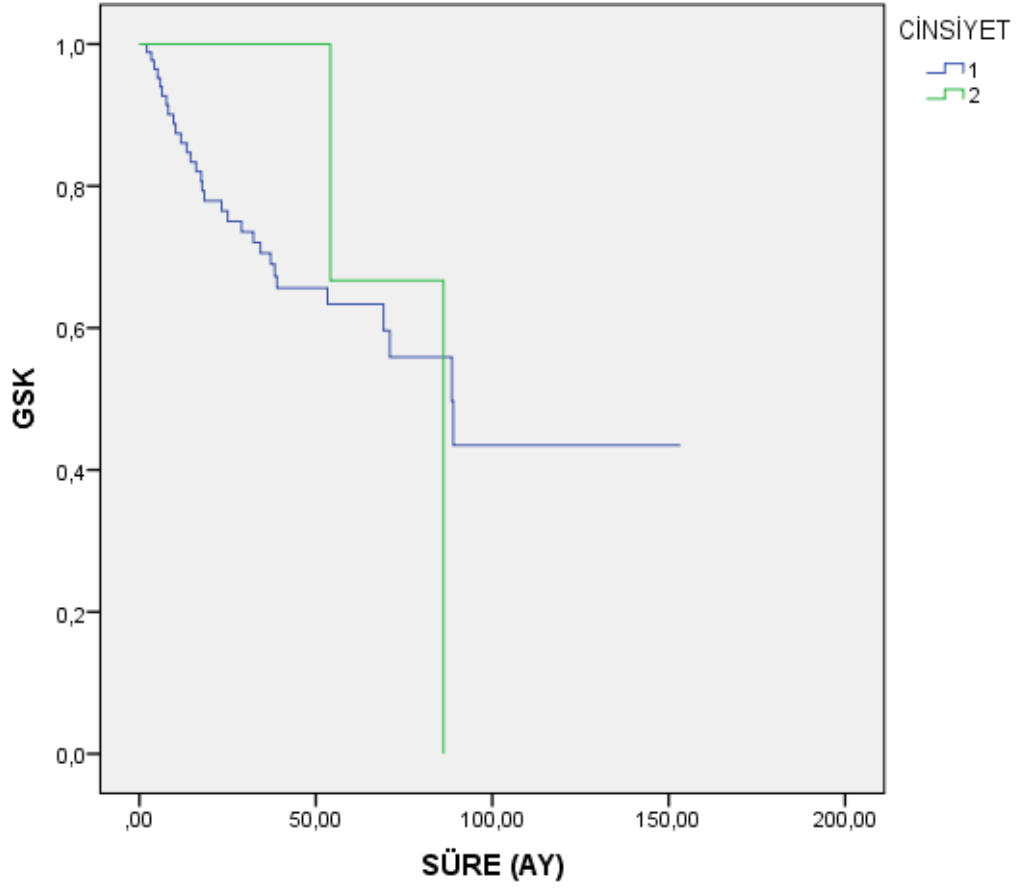
Genel sağkalım

Yaşları 60 ve yukarısında olan hastalarda ortalama GSK süresi $78,7 \pm 10,6$ ay ($n=49$), 60 yaş altında olan hastalarda $82,1 \pm 8,2$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,183$) (Şekil 3).



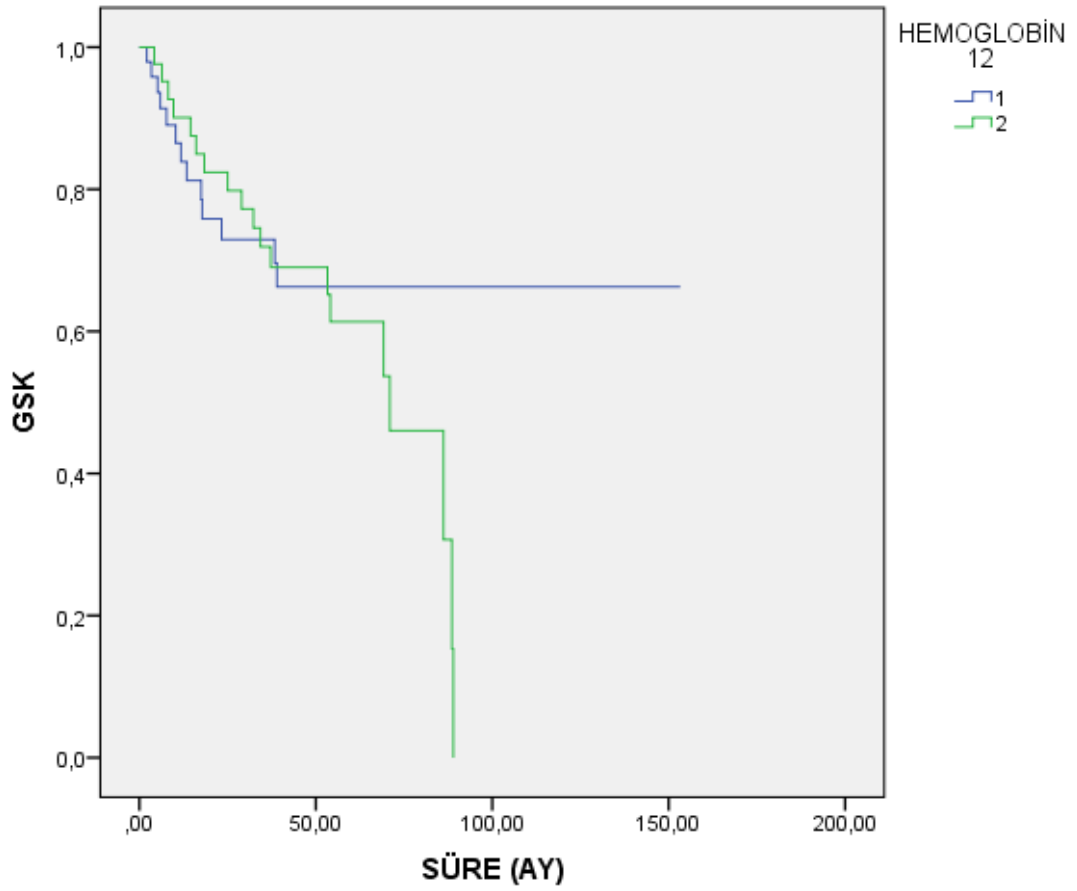
Şekil 3: Yaşa göre GSK
(1: ≥ 60 yaş, 2: < 60 yaş)

Cinsiyete yönelik ortalama GSK süresi erkek hastalarda $90,4 \pm 8,8$ ay ($n=88$), kadın hastalarda ise $75,5 \pm 12,3$ ay ($n=7$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,960$) (Şekil 4).



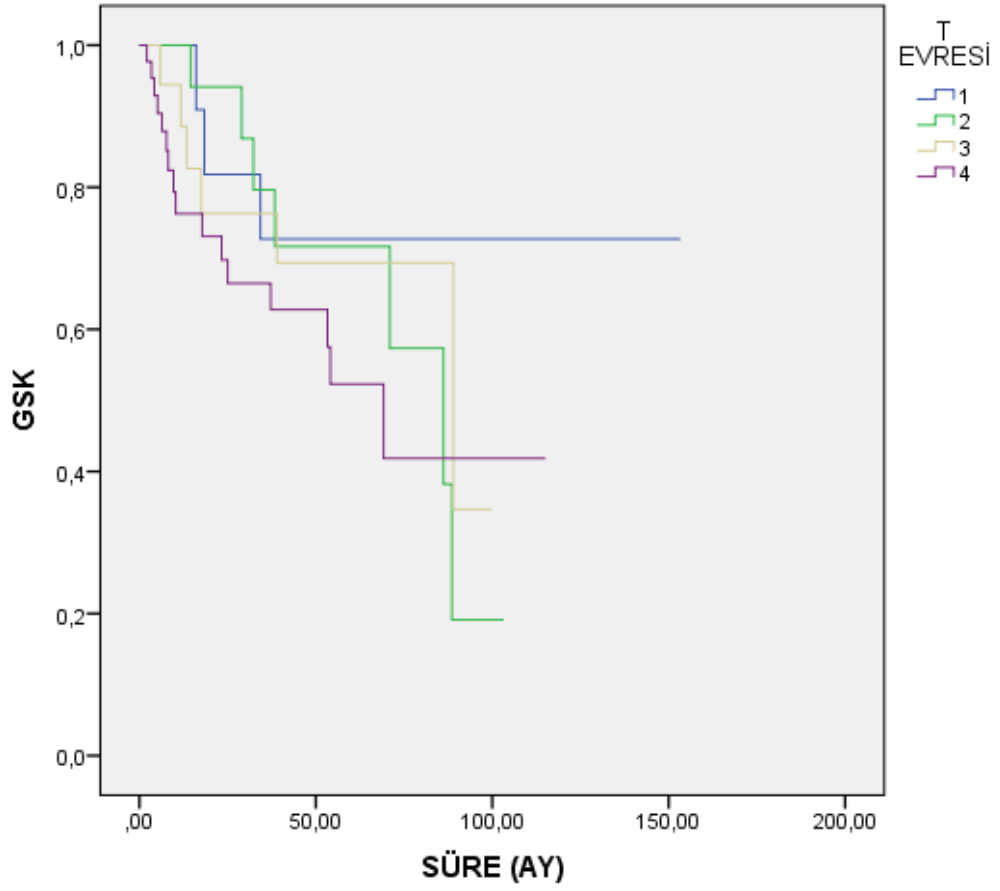
Şekil 4: Cinsiyete göre GSK
(1:Erkek, 2:Kadın)

Hemoglobin düzeyi 12 gr/dl ve üstü olan hastalarda ortalama GSK süresi $107 \pm 10,5$ ay ($n=49$), hemoglobin düzeyi 12 gr/dl altı olan hastalarda ortalama GSK süresi $61,5 \pm 5,2$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,218$) (Şekil 5).



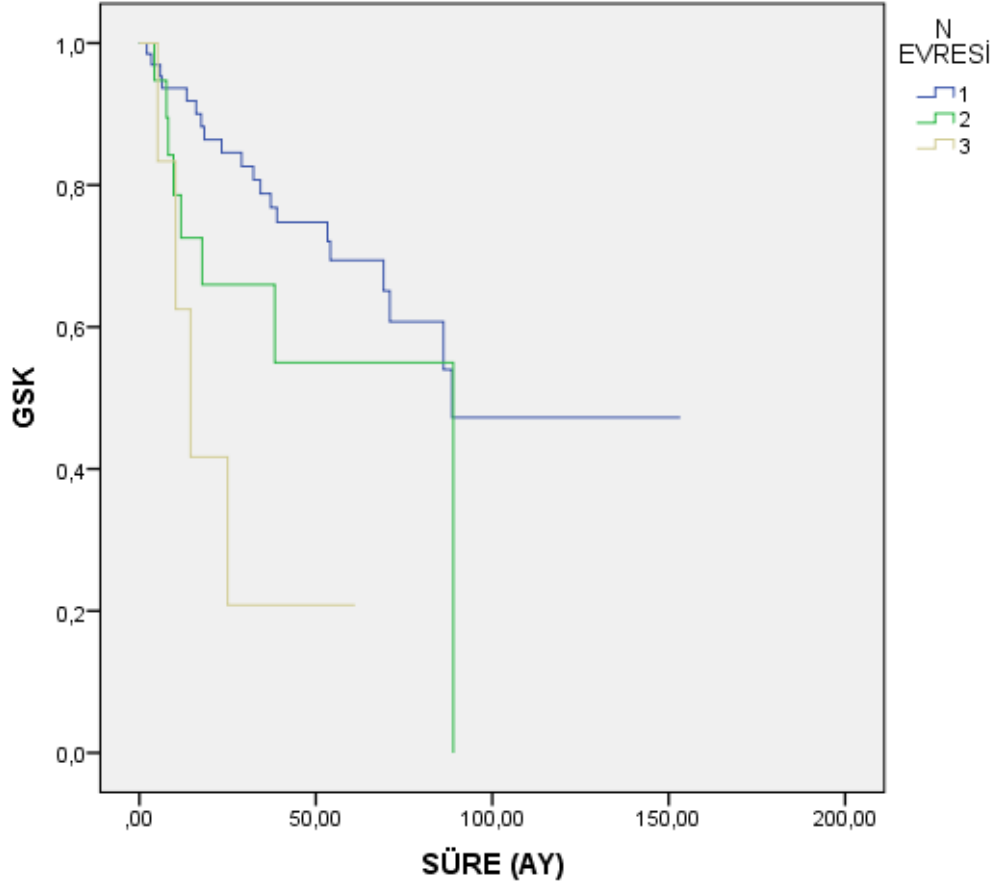
Şekil 5: Hemoglobin düzeyine göre ortalama GSK
(1: Hemoglobin ≥ 12 gr/dl, 2: < 12 gr/dl)

T1 hastalarda ortalama GSK süresi $117,7 \pm 17,5$ (n=14) ay, T2 hastalarda $71,6 \pm 8$ (n=19) ay, T3 hastalarda $71,1 \pm 9$ (n=19) ay, T4 hastalarda $66 \pm 8,9$ (n=43) ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,377$) (Şekil 6).



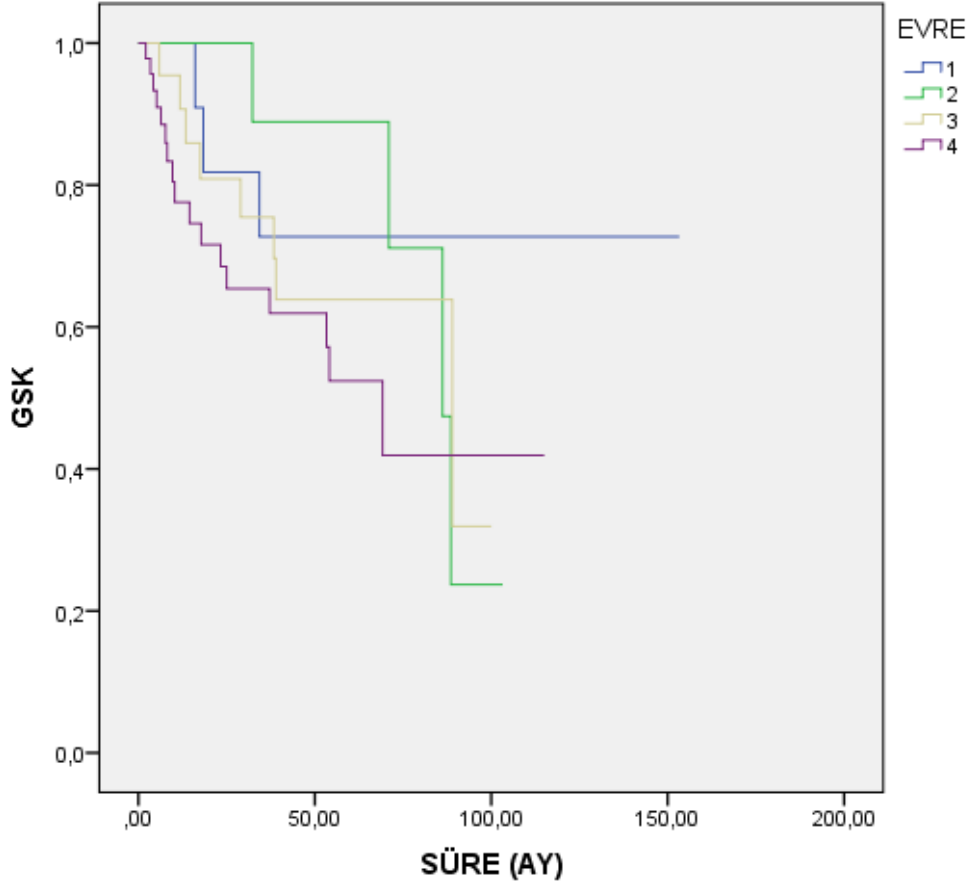
Şekil 6: Tümör T evresine göre GSK
(1: T1, 2: T2, 3: T3, 4: T4)

Lenf nodu durumu ele alındığında ortalama GSK süresi N0 hastalarda $98,4 \pm 9,5$ ay ($n=67$), N1 hastalarda $56,6 \pm 10,1$ ay ($n=20$), N2 hastalarda ise $23,9 \pm 9$ ay ($n=8$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,001$) (Şekil 7).

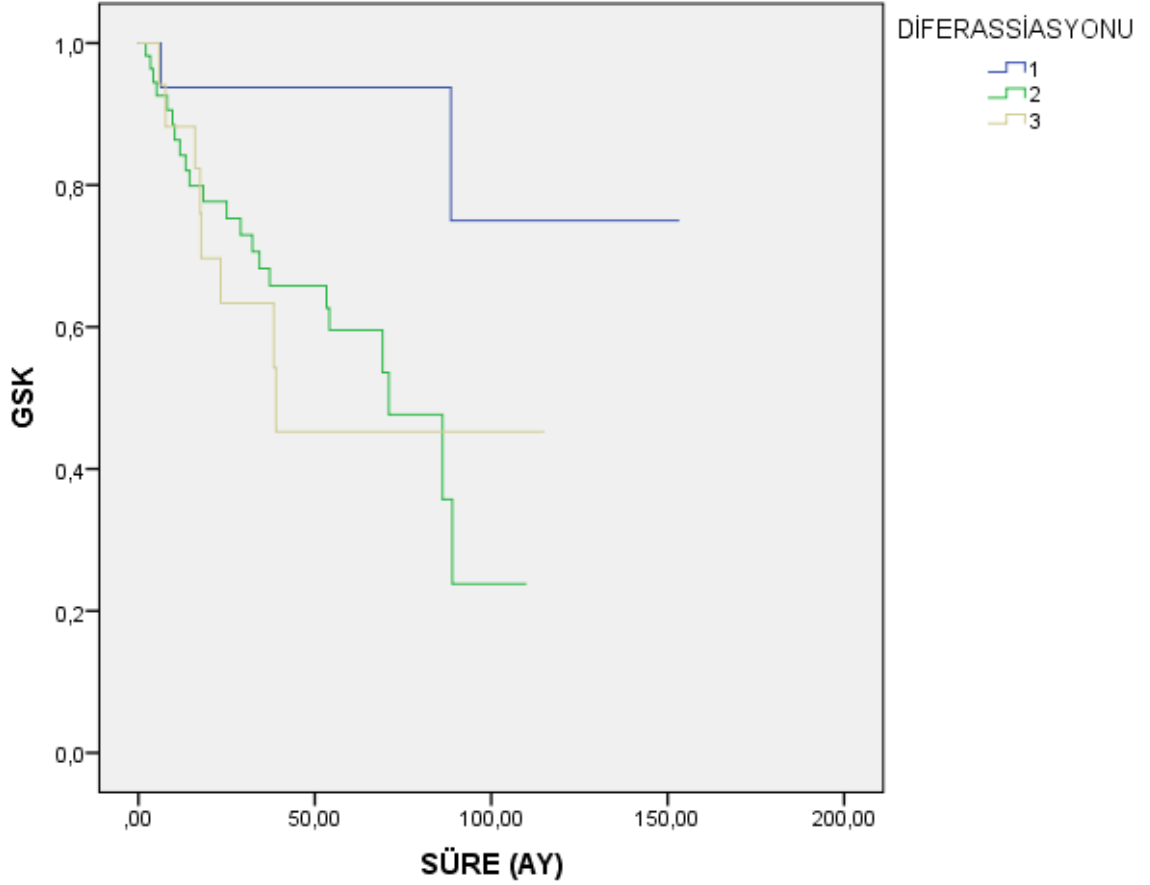


Şekil 7: Lenf nod tutulumuna göre GSK
(1: N0, 2: N1, 3: N2)

Evre I hastalarda ortalama GSK süresi $117,7 \pm 17,5$ ay ($n=14$), Evre II hastalarda $82,1 \pm 7,4$ ay ($n=11$), Evre III hastalarda $68,7 \pm 8,3$ ay ($n=24$), Evre IV hastalarda $65,8 \pm 8,7$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,315$) (Şekil:8).

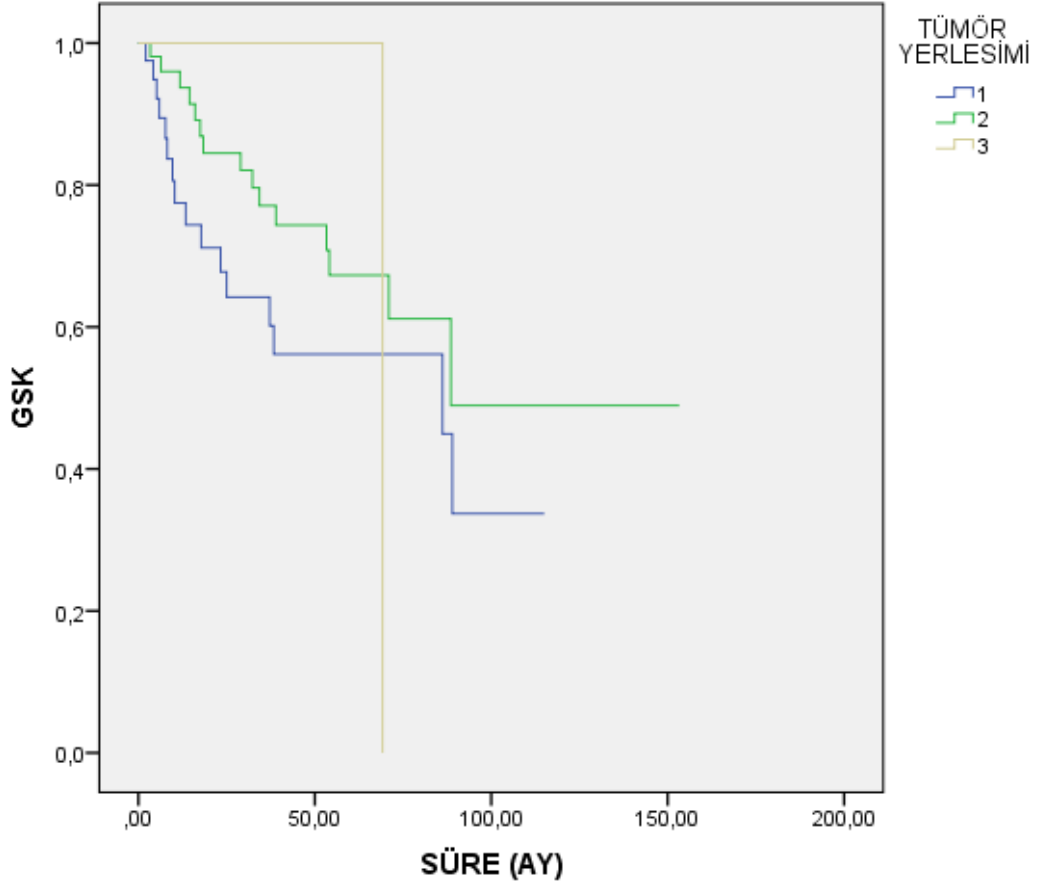


Tümör diferansiyasyonu iyi derecede olan hastalarda ortalama GSK süresi $131,9 \pm 13,5$ ay ($n=19$), orta derece hastalarda $64,6 \pm 6,3$ ay ($n=56$), kötü derece hastalarda ise $64,5 \pm 12,5$ aydı ($n=20$) Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$) (Şekil 9).



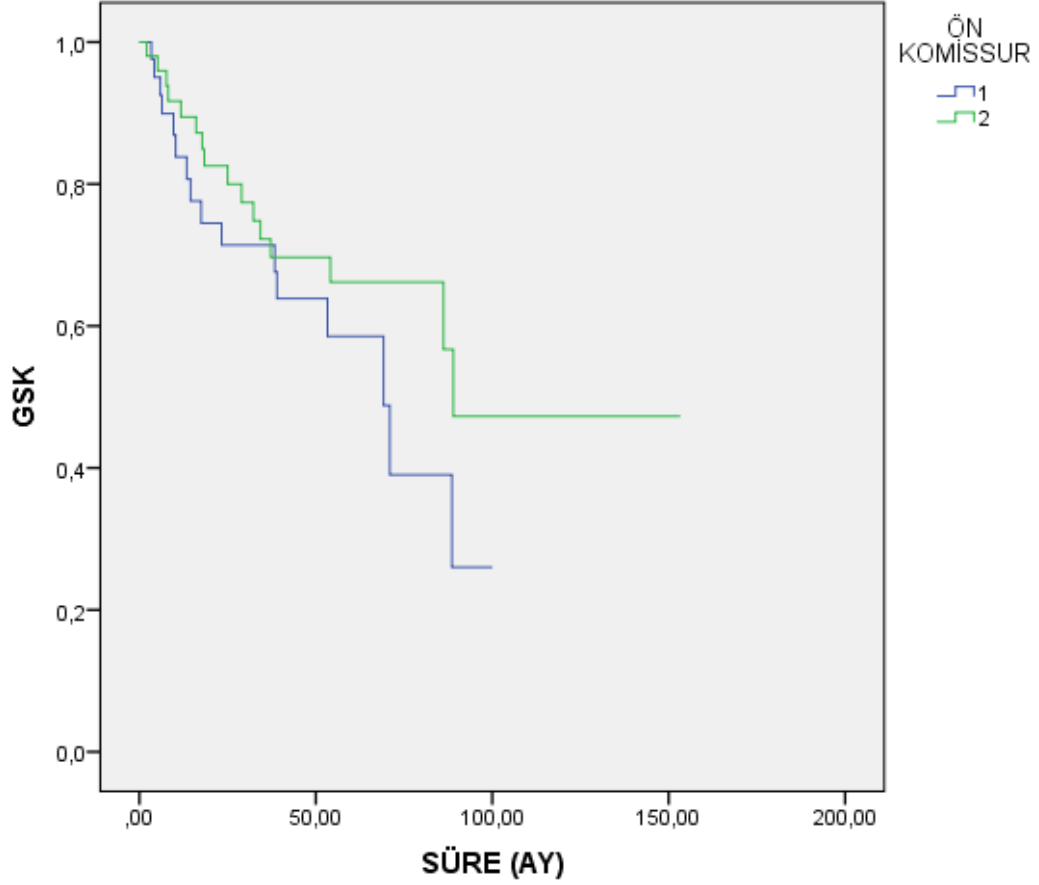
Şekil 9: Tümör diferansiyasyon derecesine göre GSK
(1: İyi derecede diferansiyasyon, 2: Orta derecede diferansiyasyon, 3: Az derecede diferansiyasyon)

Tümörün yerleşim yerine göre supraglottik yerleşimi olan hastalarda ortalama GSK süresi $65,6 \pm 8,5$ ay ($n=41$), glottik yerleşimli olan hastalarda $99,4 \pm 11,4$ ay ($n=53$), subglottik yerleşimli olan hastalarda $69,2 \pm 0$ ay ($n=1$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,263$) (Şekil 10).



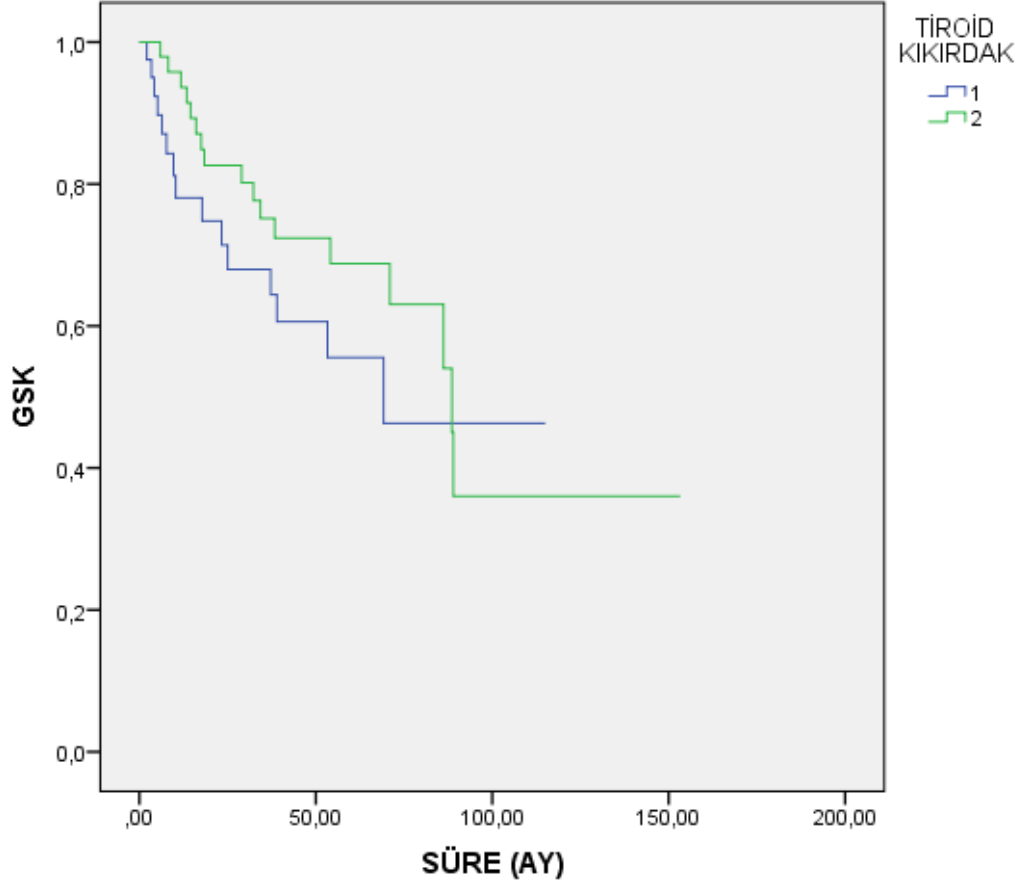
Şekil 10: Tümör yerleşim bölgesine göre GSK
(1: Supraglottik, 2: Glottik, 3: Subglottik)

Ön komissür tutulumu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $60,2 \pm 6,8$ ay ($n=42$), tutulum olmayan hastalarda ise $96,9 \pm 11,1$ ay ($n=53$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,234$) (Şekil 11).



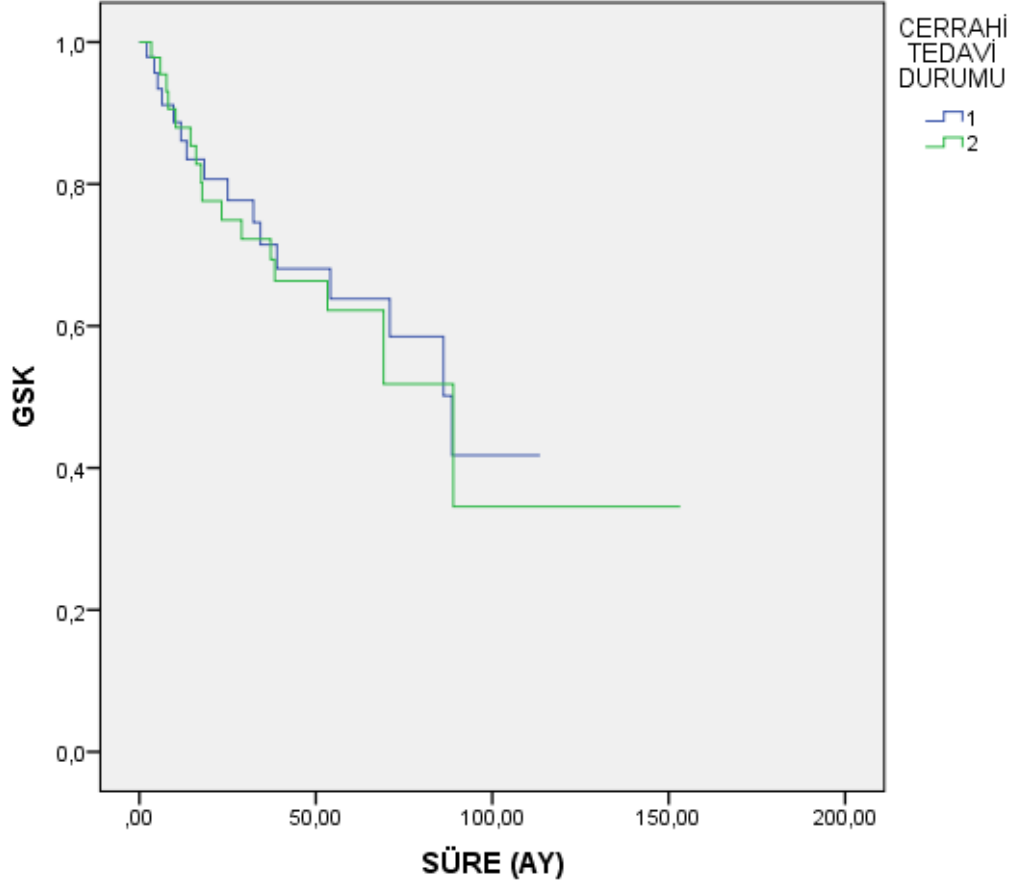
Şekil 11: Ön komissür tutulumuna göre GSK
(1: Tutulum var, 2: Tutulum yok)

Tiroid kıkırdak tutulumu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $68,7 \pm 8,8$ ay (n=41), mevcut olmayan hastalarda ise $90,7 \pm 10,8$ ay (n=54) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,289) (Şekil 12).



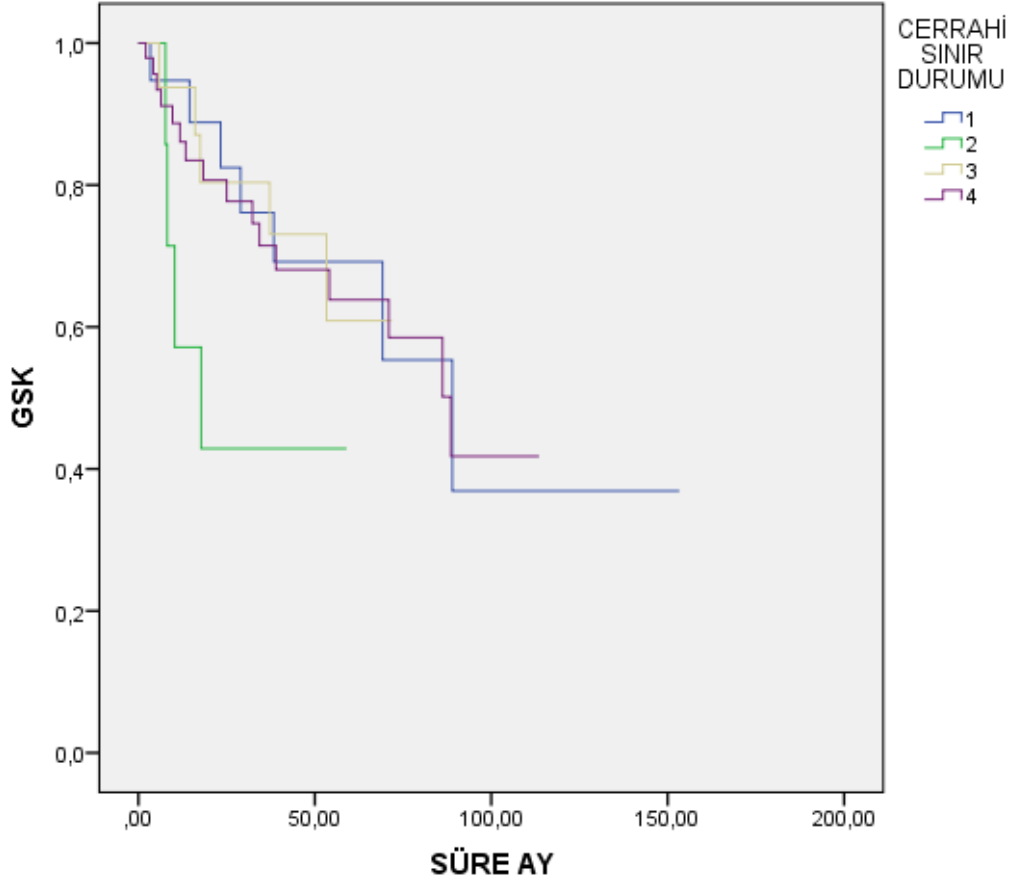
Şekil 12: Tiroid kıkırdak tutulumuna göre GSK
(1: Tutulum var, 2: Tutulum yok)

Cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda ortalama GSK süresi $74 \pm 7,3$ ay ($n=48$), cerrahi tedavi yapılan hastalarda $83,9 \pm 13,5$ ay ($n=47$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,788$) (Şekil 13).



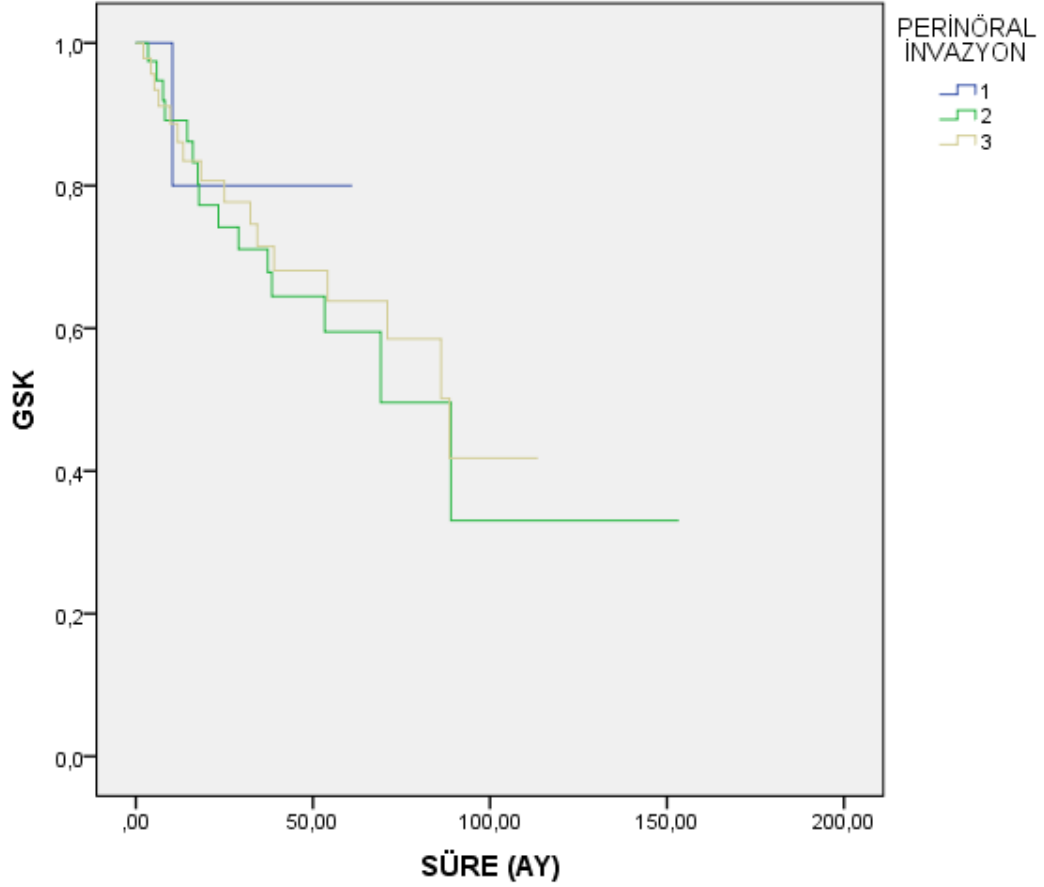
Şekil 13: Cerrahi tedavi durumuna göre GSK
(1: Cerrahi tedavi yapılmayan hastalar, 2: Cerrahi tedavi yapılan hastalar)

Cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda ortalama GSK süresi $89,6 \pm 16,7$ ay ($n=19$), cerrahi sınır yakın olan hastalarda $31,5 \pm 9$ ay ($n=9$), cerrahi sınırı negatif olan hastalarda $55,5 \pm 6$ ay ($n=19$) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,281$) (Şekil 14).



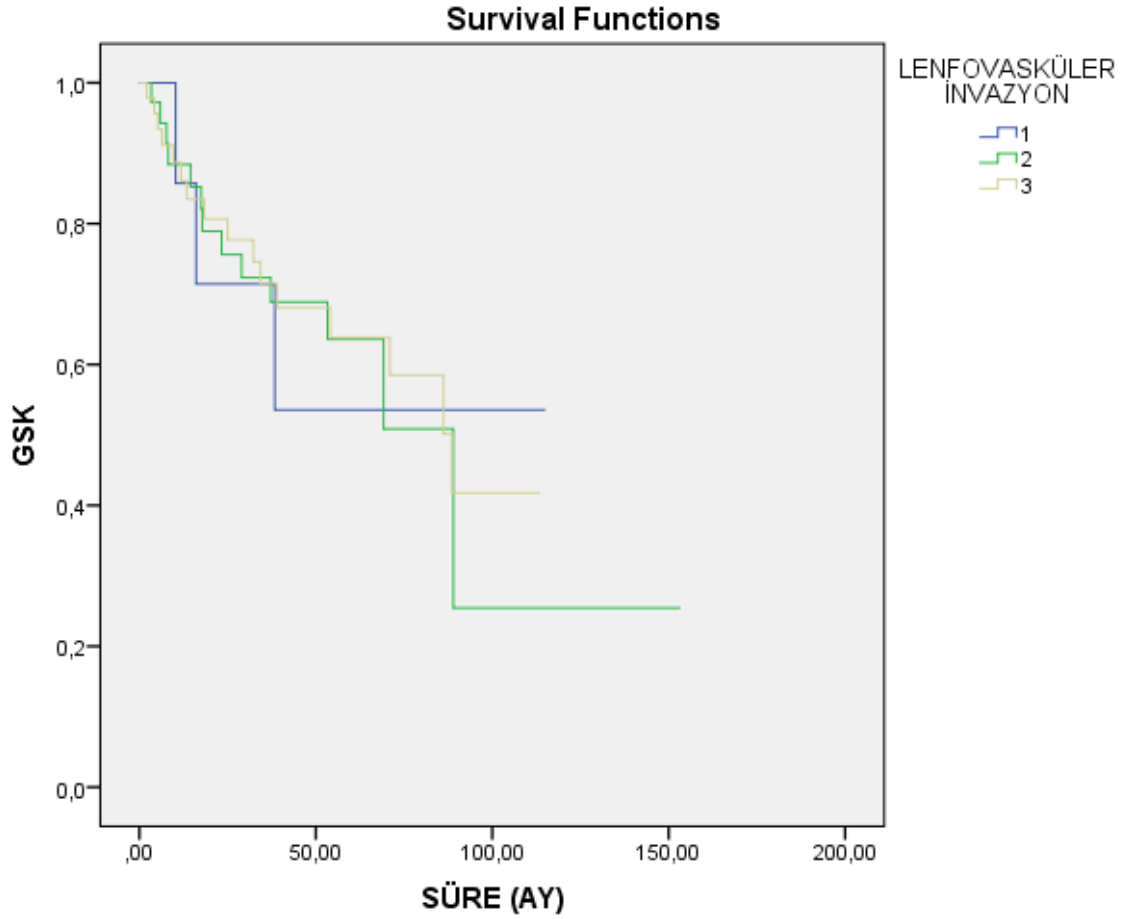
Şekil 14: Cerrahi sınır durumuna göre GSK
(1: Pozitif, 2: Yakın, 3: Negatif, 4: Cerrahi olmayan değerlendirilememiştir)

Perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $50,9 \pm 9$ ay ($n=11$), perinöral invazyonu mevcut olmayan hastalarda ise $81,6 \pm 13,5$ ay ($n=40$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,730$) (Şekil 15).



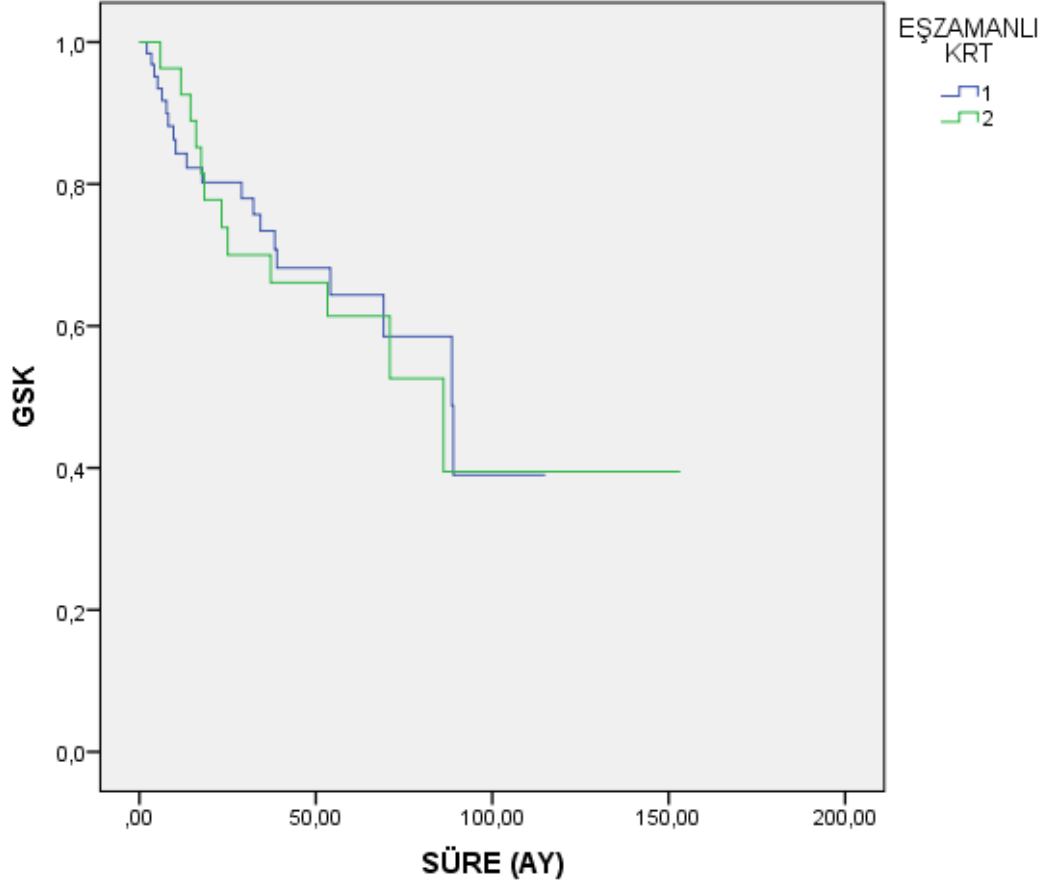
Şekil 15: Perinöral invazyon durumuna göre GSK
(1: Perinöral invazyonu mevcut olanlar, 2: Perinöral invazyonu olmayanlar, 3: opere olmayanlar)

Lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $72,2 \pm 18,4$ ay (n=11), lenfovasküler invazyonu mevcut olmayan hastalarda $78,5 \pm 15,2$ ay (n=36) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,963) (Şekil 16).



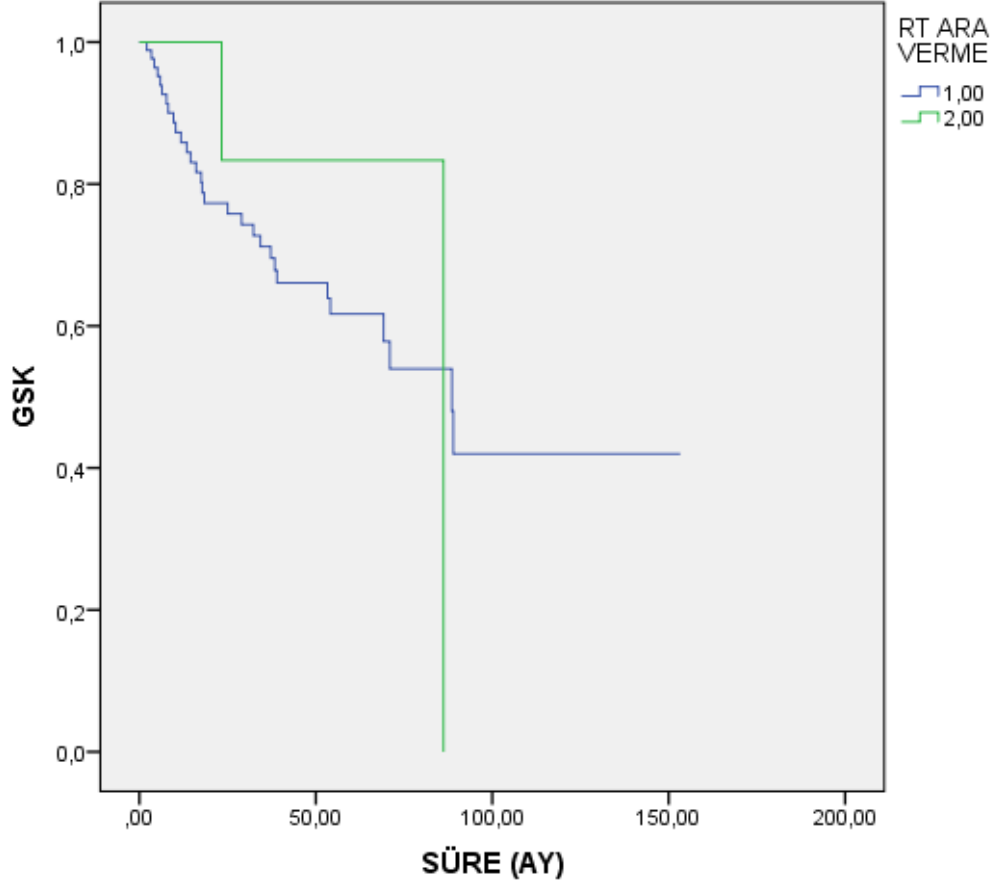
Şekil 16: Lenfovasküler invazyon durumuna göre GSK
(1:Lenfovasküler invazyonu olanlar, 2:Lenfovasküler invazyonu olmayanlar, 3:Opere olmayanlar)

RT ile eşzamanlı KT uygulanan hastalarda ortalama GSK süresi $74,1 \pm 6,7$ ay ($n=64$), uygulanmayan hastalarda ise $87 \pm 13,7$ ay ($n=31$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,871$) (Şekil 17).



Şekil 17: Eşzamanlı KT uygulamasına göre GSK
(1: KT uygulanmayan, 2: KT uygulanan)

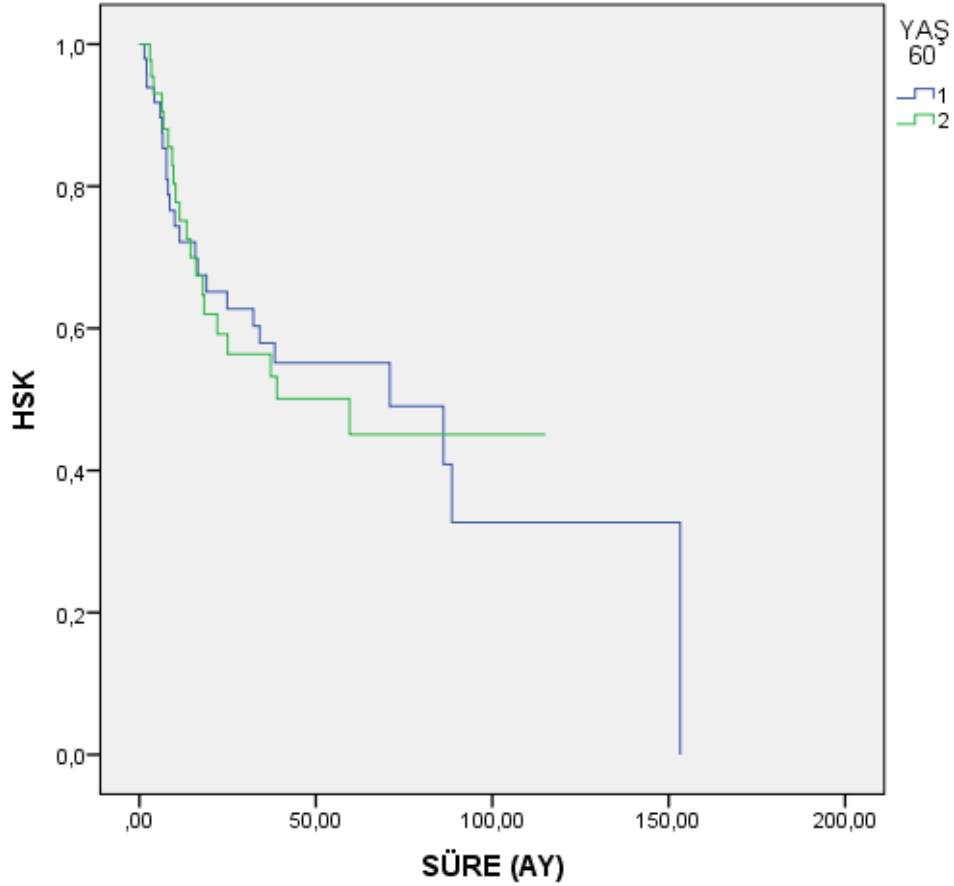
RT'ye 5 gün üstü ara veren hastalarda ortalama GSK süresi $88,9 \pm 8,8$ ay ($n=86$), RT'ye 5 gün ve altı ara veren hastalarda ise $75,7 \pm 13,5$ ay ($n=9$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,796$) (Şekil 18).



Şekil 18: RT gören hastalarda tedaviye ara verme durumuna göre GSK (1: 5 gün üstü ara verme, 2: 5 gün ve altı ara verme)

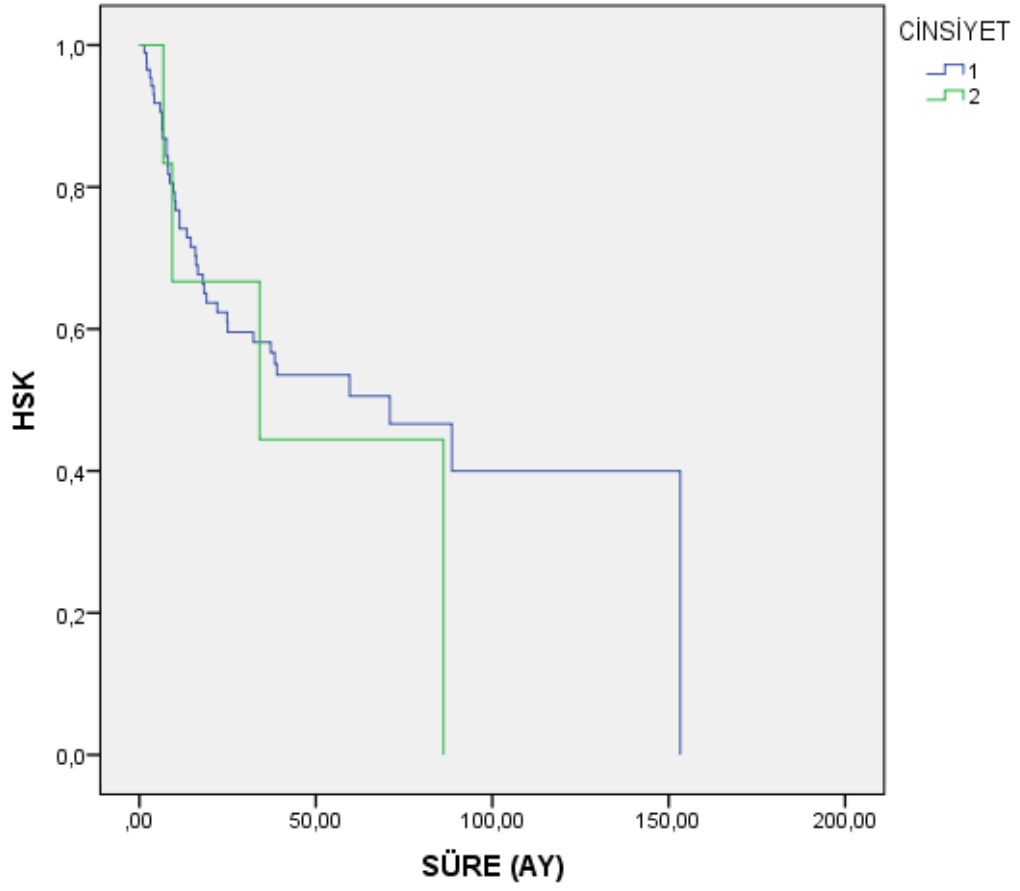
Hastalıksız sağkalım

60 yaş ve üstü hastalarda ortalama HSK süresi $74,9 \pm 11,2$ ay ($n=49$), 60 yaş altı olan hastalarda $62,4 \pm 8,2$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,904$) (Şekil 19).



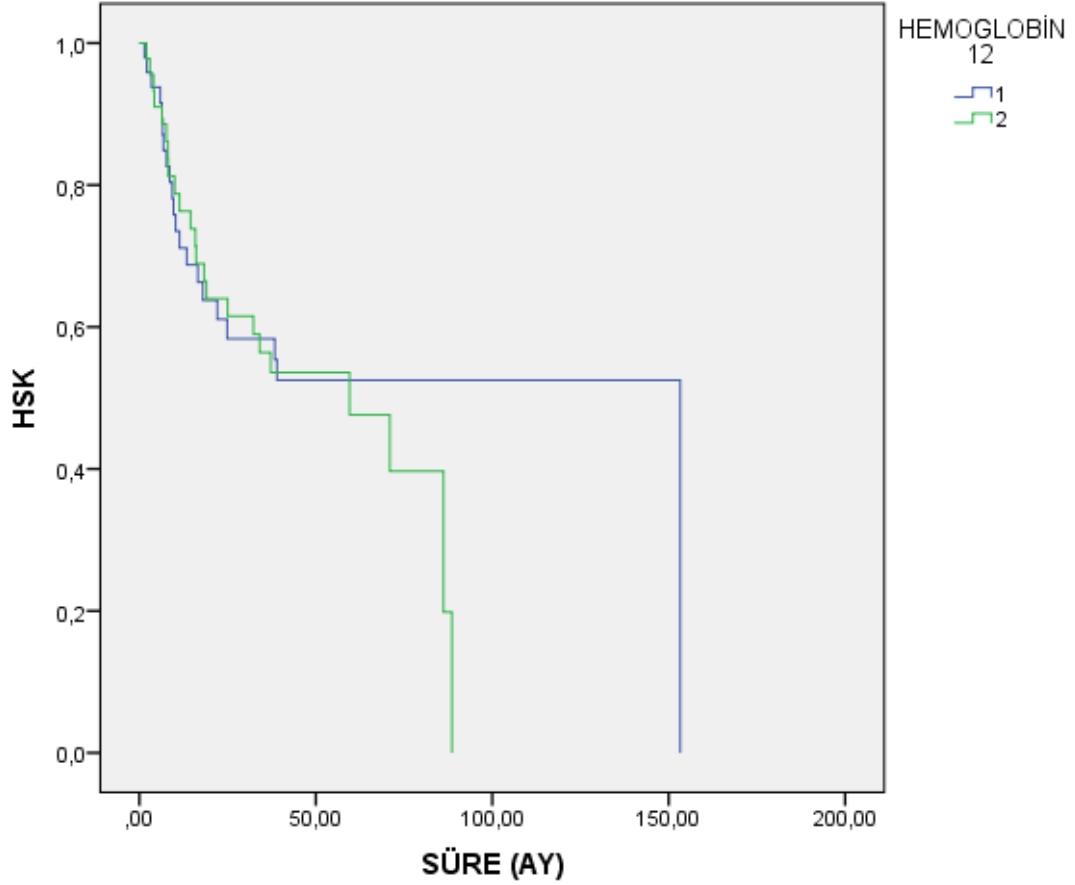
Şekil 19: Yaşa göre HSK
(1: ≥ 60 yaş, 2: < 60 yaş)

Cinsiyete yönelik ortalama HSK süresi erkek hastalarda $78 \pm 8,8$ ay ($n=88$), kadın hastalarda $48,5 \pm 17,3$ ay ($n=7$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,461$) (Şekil 20).



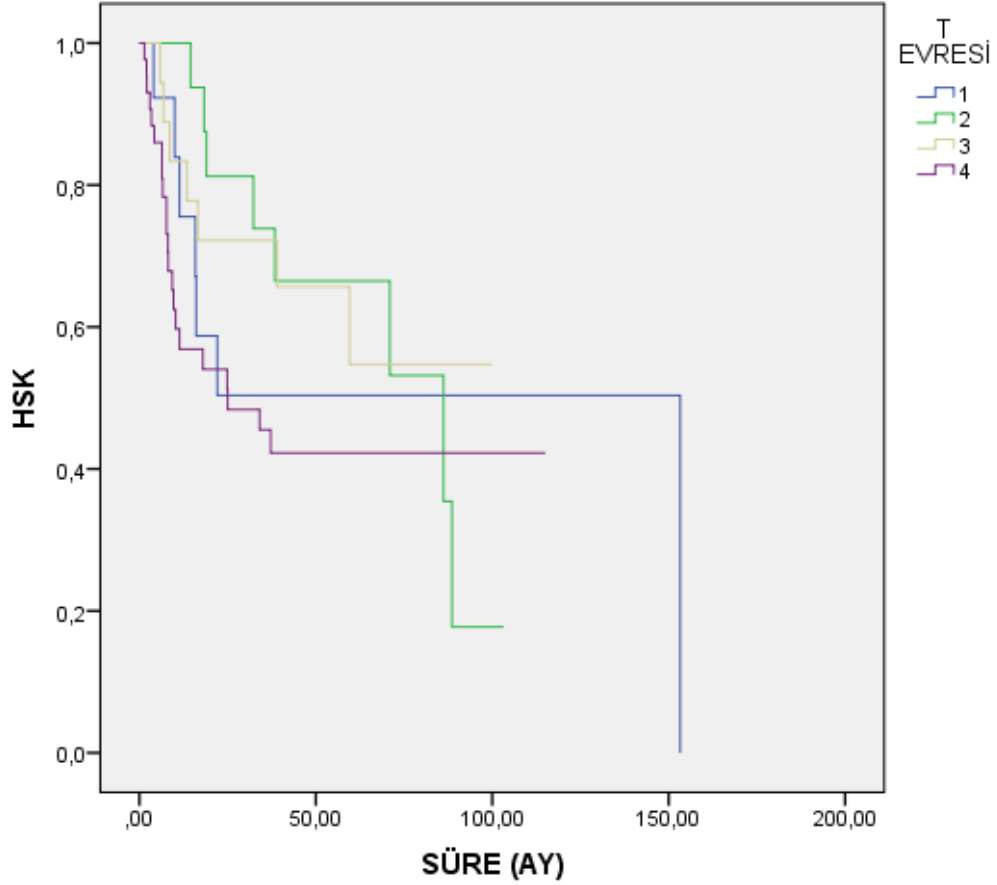
Şekil 20: Cinsiyete göre HSK
(1: Erkek, 2: Kadın)

Hemoglobin düzeyi 12 gr/dl ve üstü olan hastalarda ortalama HSK süresi $87,2 \pm 11,1$ ay ($n=49$), hemoglobin düzeyi 12 gr/dl altı olan hastalarda $50,8 \pm 5,7$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,481$) (Şekil 21).



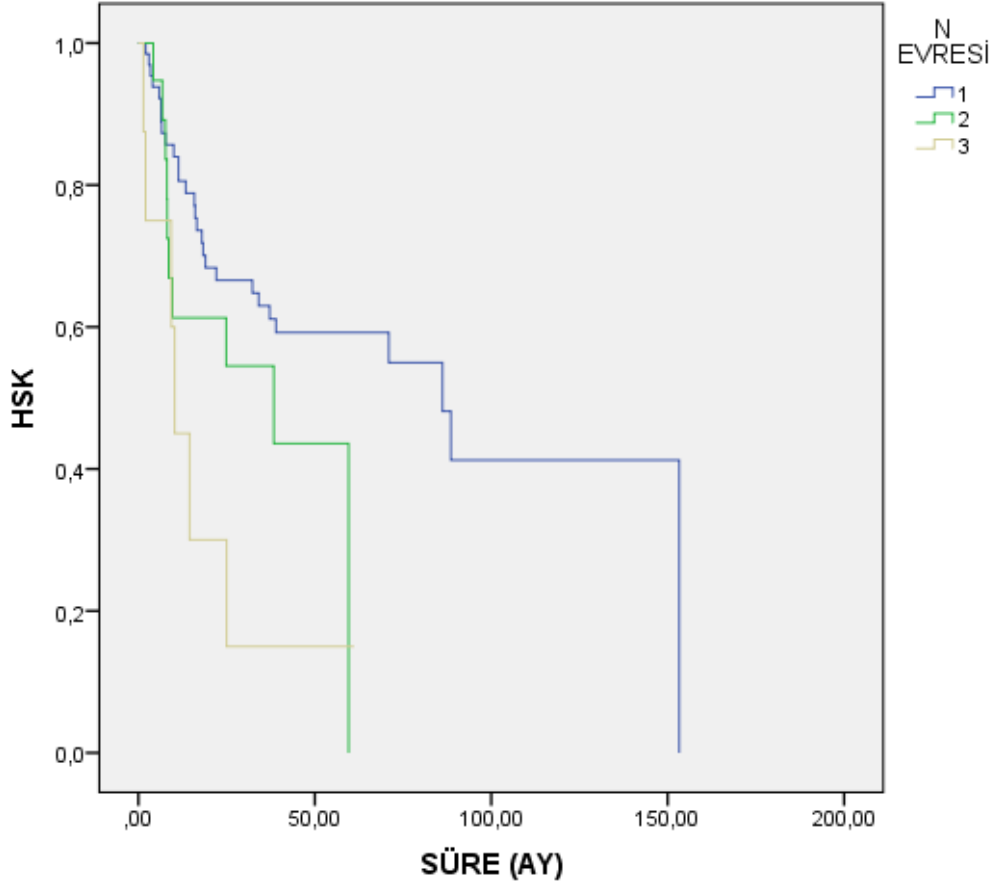
Şekil 21: Hemoglobin düzeyine göre ortalama HSK
(1: Hemoglobin ≥ 12 gr/dl, 2: < 12 gr/dl)

Ortalama HSK süresi T1 hastalarda $83,8 \pm 21,8$ (n=14) ay, T2 hastalarda $67,1 \pm 8,5$ (n=19) ay, T3 hastalarda $66,6 \pm 9,8$ (n=19) ay, T4 hastalarda ise $55,5 \pm 8,4$ (n=43) ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,281) (Şekil 22).



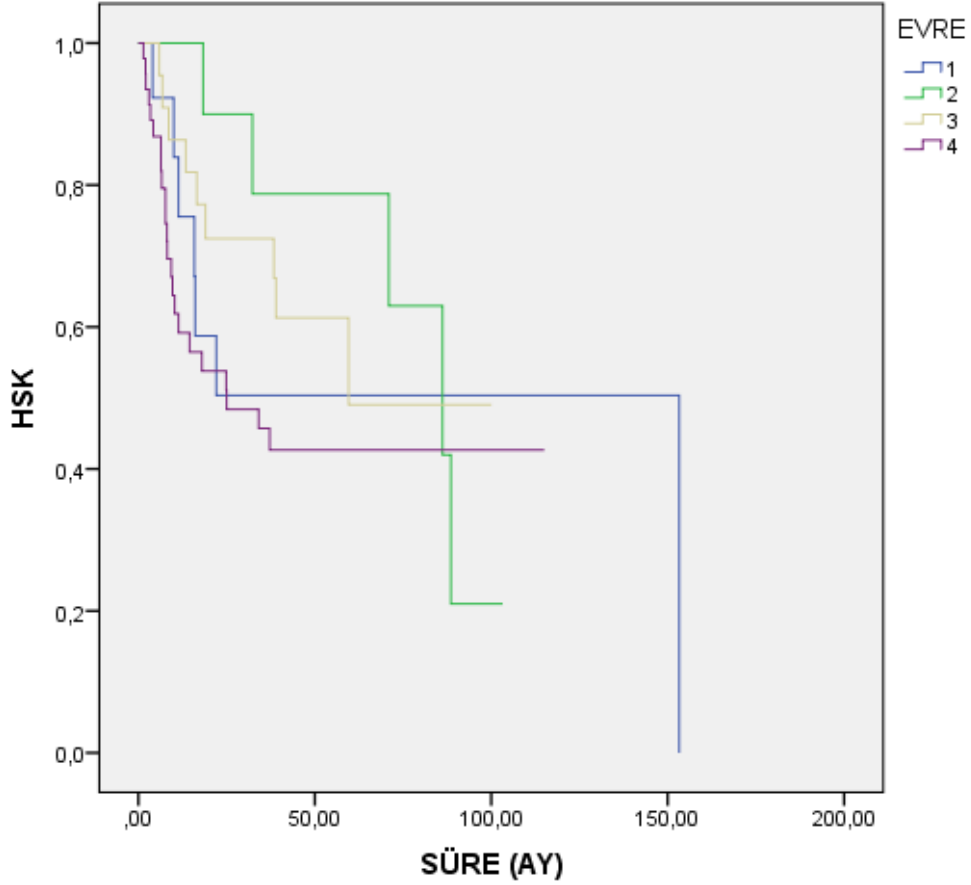
Şekil 22: Tümör T evresine göre HSK
(1: T1, 2: T2, 3: T3, 4: T4)

Lenf nodu durumu ele alındığında; ortalama HSK süresi N0 hastalarda $84,6 \pm 9,9$ ay ($n=67$), N1 hastalarda $34,8 \pm 6,1$ ay ($n=20$), N2 hastalarda ise $18,4 \pm 7,3$ ay ($n=8$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0.009$) (Şekil 23).



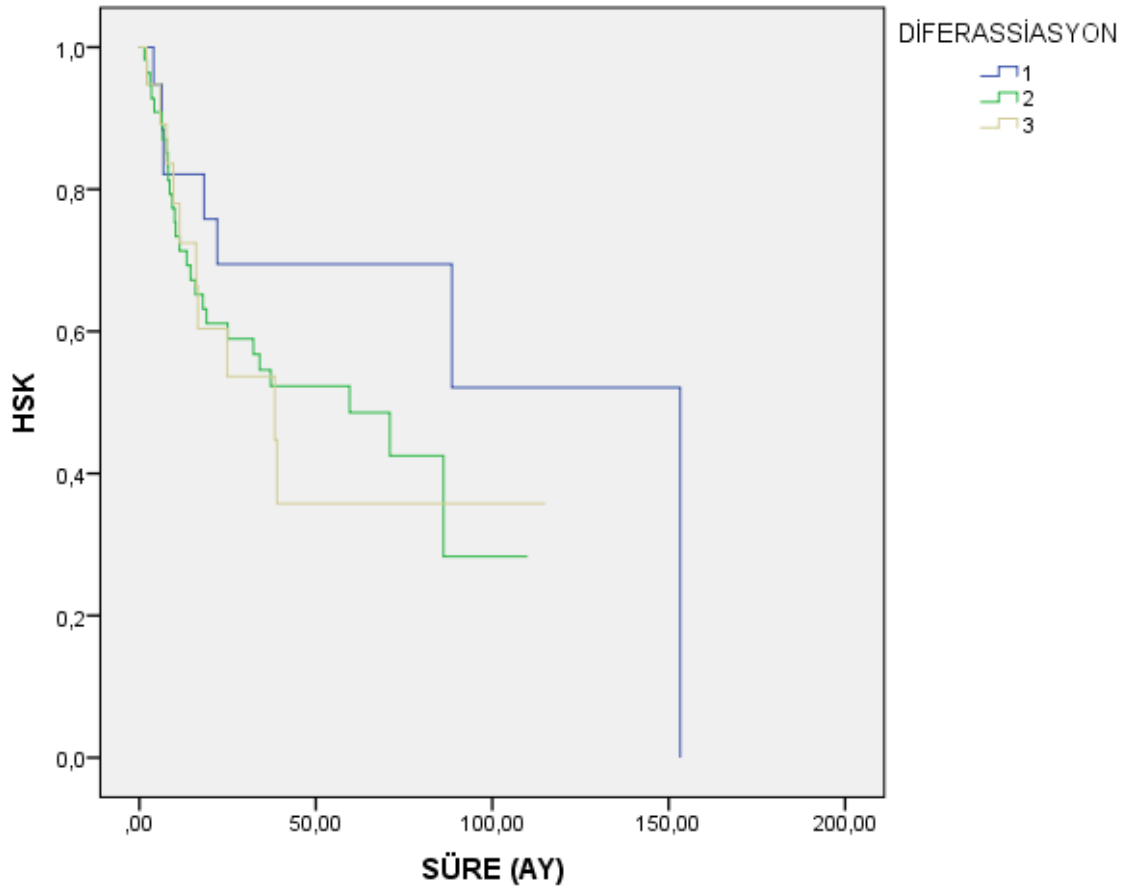
Şekil 23: Lenf nod tutulumuna göre HSK
(1: N0, 2: N1, 3: N2)

Ortalama HSK süresi Evre I hastalarda $83,8 \pm 21,8$ ay ($n=14$), Evre II hastalarda $75 \pm 9,3$ ay ($n=11$), Evre III hastalarda $63,9 \pm 9$ ay ($n=24$), Evre IV hastalarda ise $56 \pm 8,2$ ay ($n=46$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,295$) (Şekil 24).



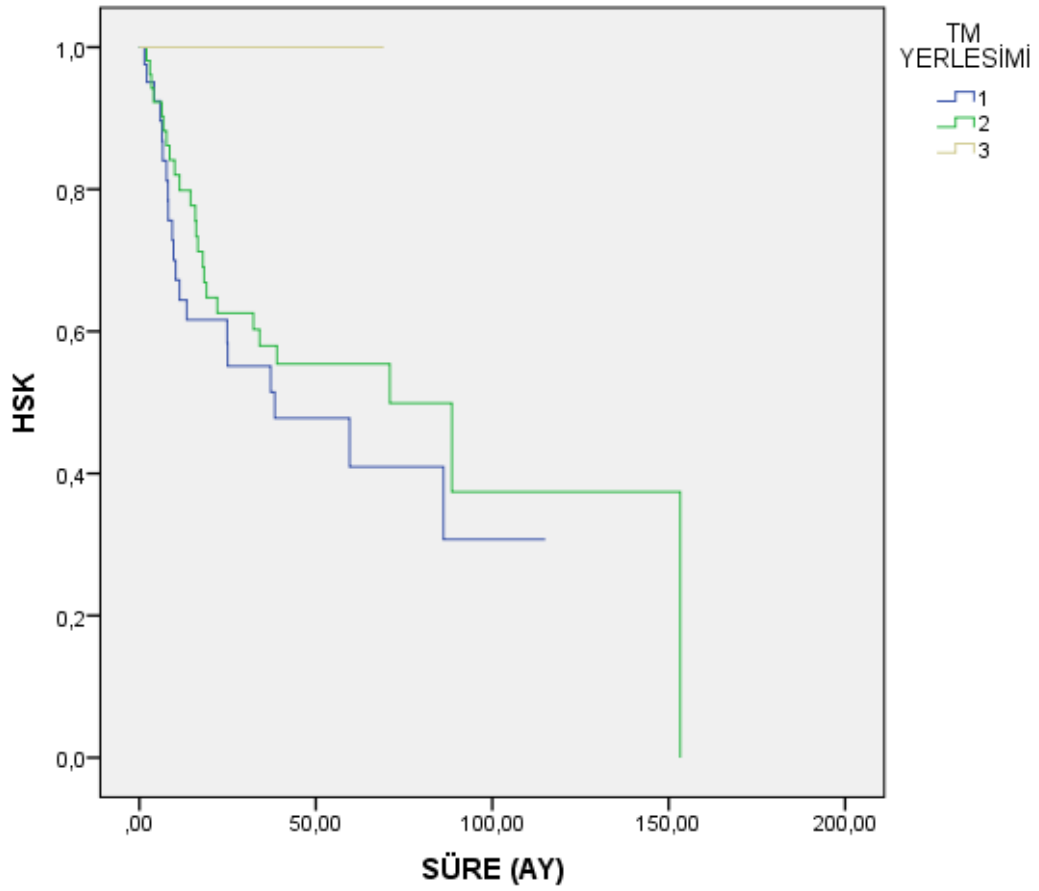
Şekil 24: Evresine göre HSK
(1: Evre I, 2: Evre II, 3: Evre III, 4: Evre IV)

Tümör diferansiyasyonu iyi derecede olan hastalarda ortalama HSK süresi $98,8 \pm 18,7$ ay ($n=19$), orta derece hastalarda $56,3 \pm 6,8$ ay ($n=56$), kötü derece hastalarda ise $53,7 \pm 12,2$ ay ($n=20$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,312$) (Şekil 25).



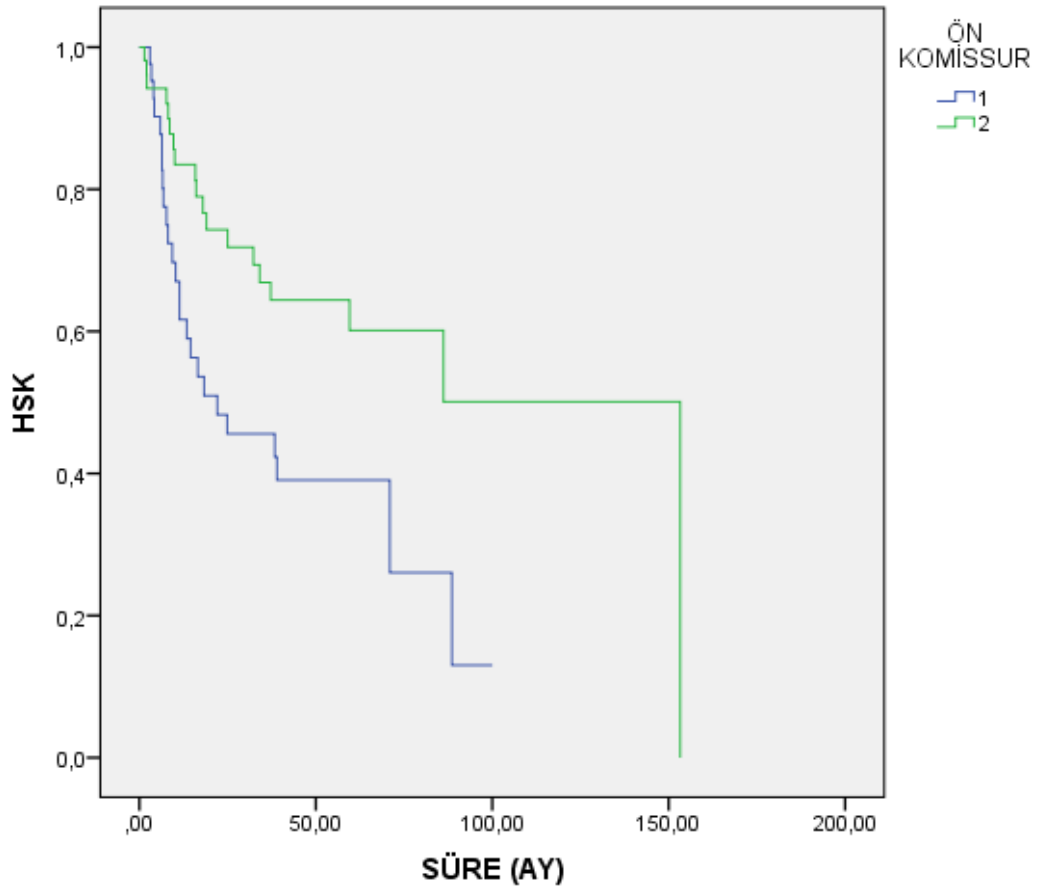
Şekil 25: Tümör diferansiyasyon derecesine göre HSK
(1: İyi derecede diferansiyasyon, 2: Orta derecede diferansiyasyon, 3: Az derecede diferansiyasyon)

Tümörün yerleşim yerine göre supraglottik yerleşimi olan hastalarda ortalama HSK süresi $60 \pm 10,5$ ay ($n=41$), glottik yerleşimli olan hastalarda $82,9 \pm 11,7$ ay ($n=53$), subglottik yerleşimli olan hastalarda $89,2 \pm 0$ ay ($n=1$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,469$) (Şekil 26).



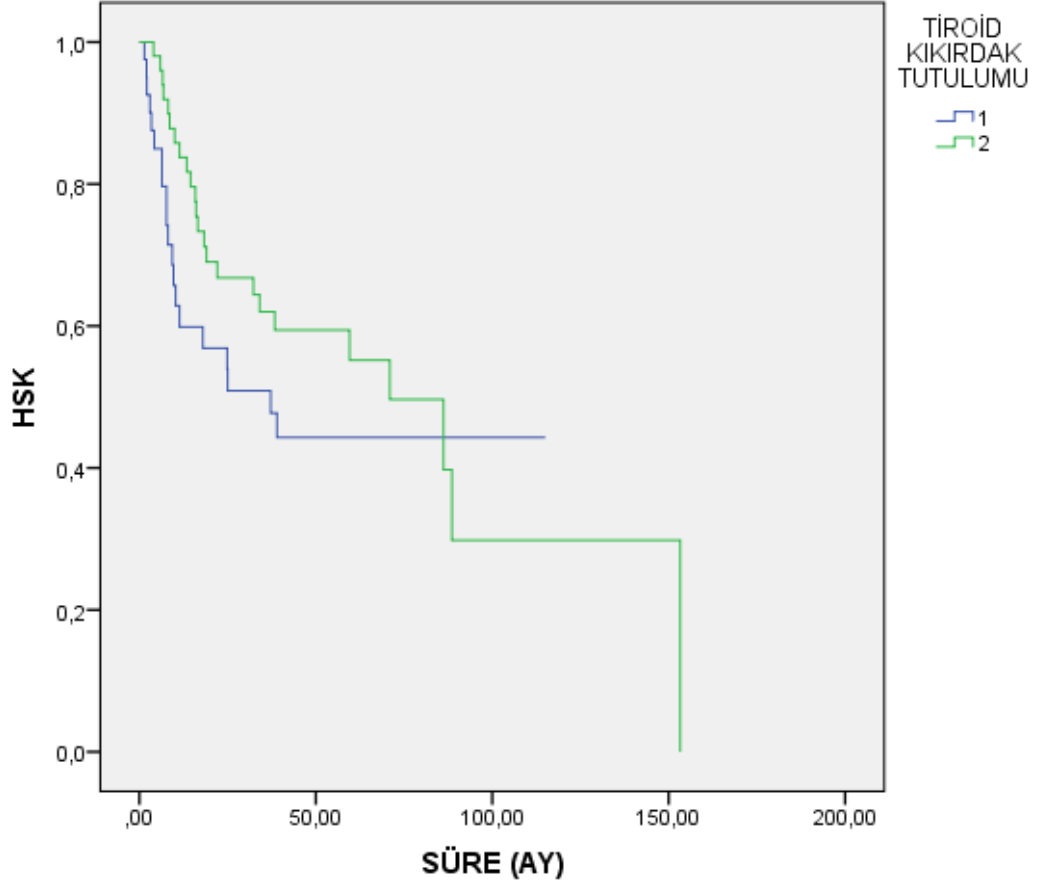
Şekil 26: Tümör yerleşim bölgesine göre HSK
(1: Supraglottik, 2: Glottik, 3: Subglottik)

Ortalama HSK süresi ön komissür tutulumu mevcut olan hastalarda $41,9 \pm 6,5$ ay (n=42), tutulumu mevcut olmayan hastalarda ise $93,8 \pm 11,4$ ay (n=53) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak belirgin derecede anlamlıydı ($p=0,008$) (Şekil 27).



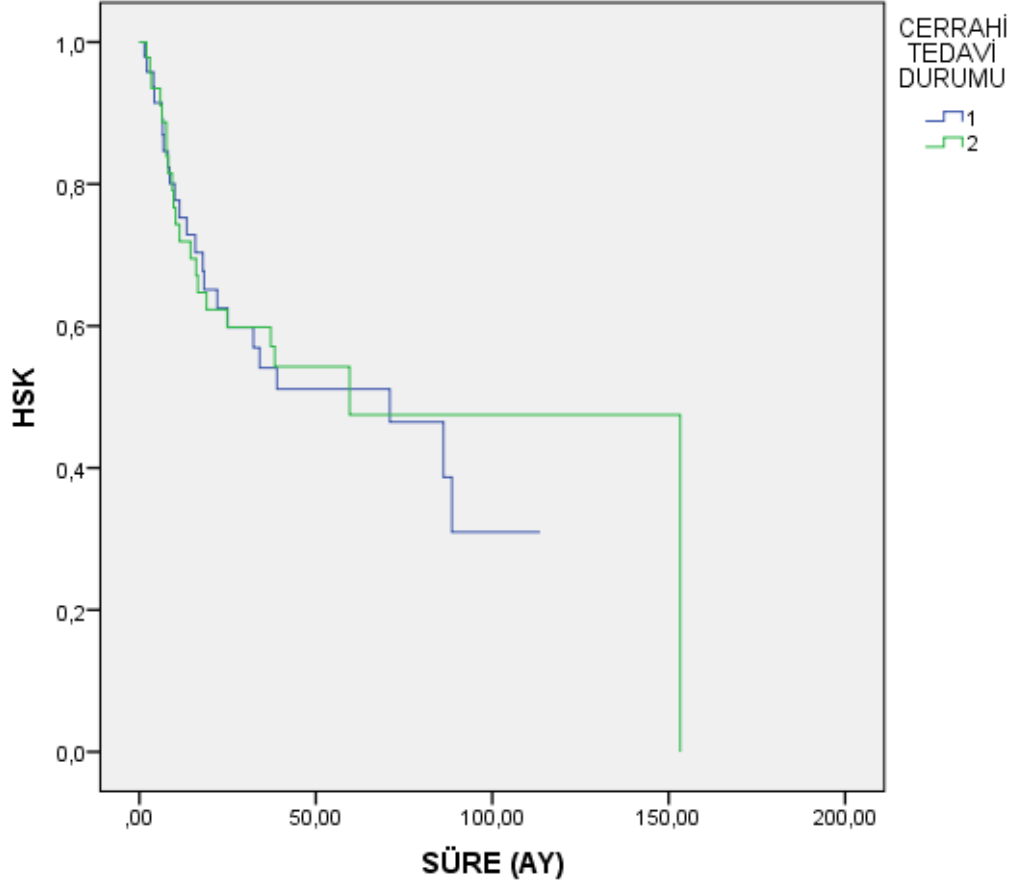
Şekil 27: Ön komissür tutulumuna göre HSK
(1: Tutulum var, 2: Tutulum yok)

Tiroid kıkırdak tutulumu mevcut olan hastalarda ortalama HSK süresi $58 \pm 8,6$ ay ($n=41$), mevcut olmayan hastalarda ise $76,2 \pm 11,1$ ay ($n=54$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,221$) (Şekil 28).



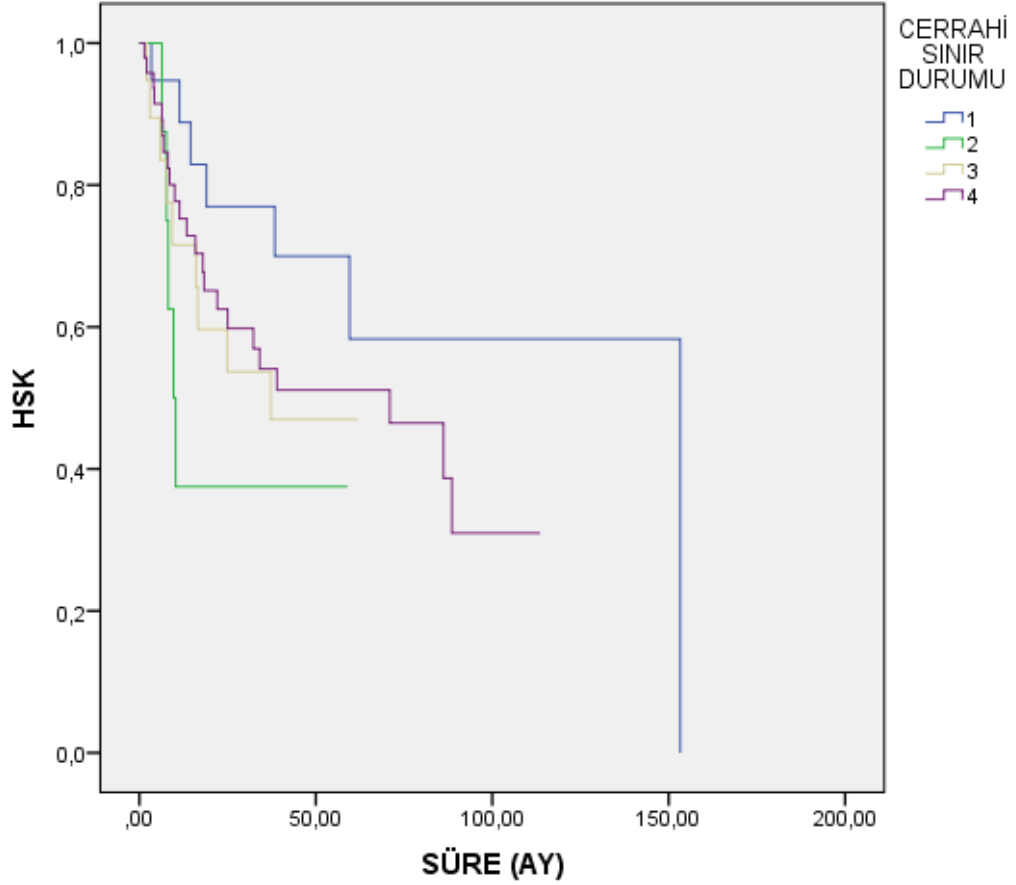
Şekil 28: Tiroid kıkırdak tutulumuna göre HSK
(1: Tutulum var, 2: Tutulum yok)

Cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda ortalama HSK süresi $59,5 \pm 7,4$ ay ($n=48$), cerrahi tedavi yapılan hastalarda ise $83,1 \pm 11,9$ ay ($n=47$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,835$) (Şekil 29).



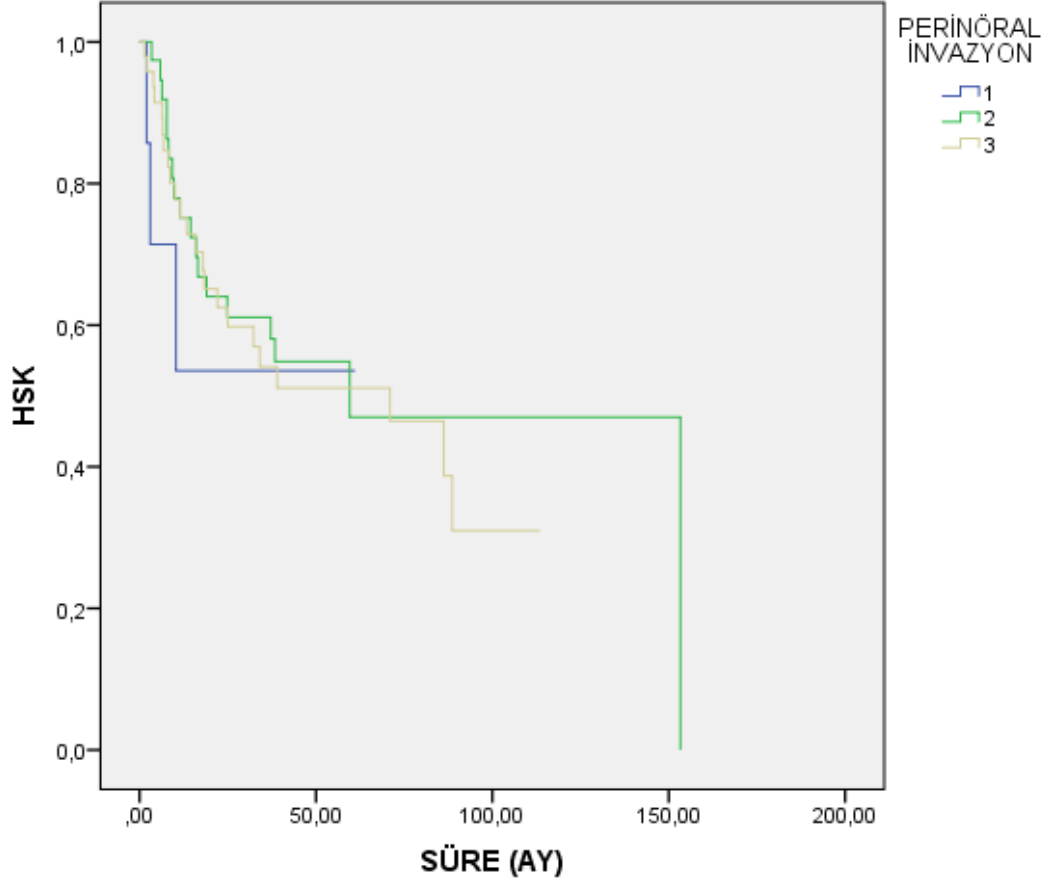
Şekil 29: Cerrahi tedavi durumuna göre HSK
(1: Cerrahi tedavi yapılmayan hastalar, 2: Cerrahi tedavi yapılan hastalar)

Ortalama HSK süresi cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda $101,8 \pm 18,1$ ay ($n=19$), cerrahi sınır yakın olan hastalarda $27,4 \pm 8,6$ ay ($n=9$), cerrahi sınırı negatif olan hastalarda ise $36,6 \pm 6$ ay ($n=19$) idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,281$) (Şekil 30).



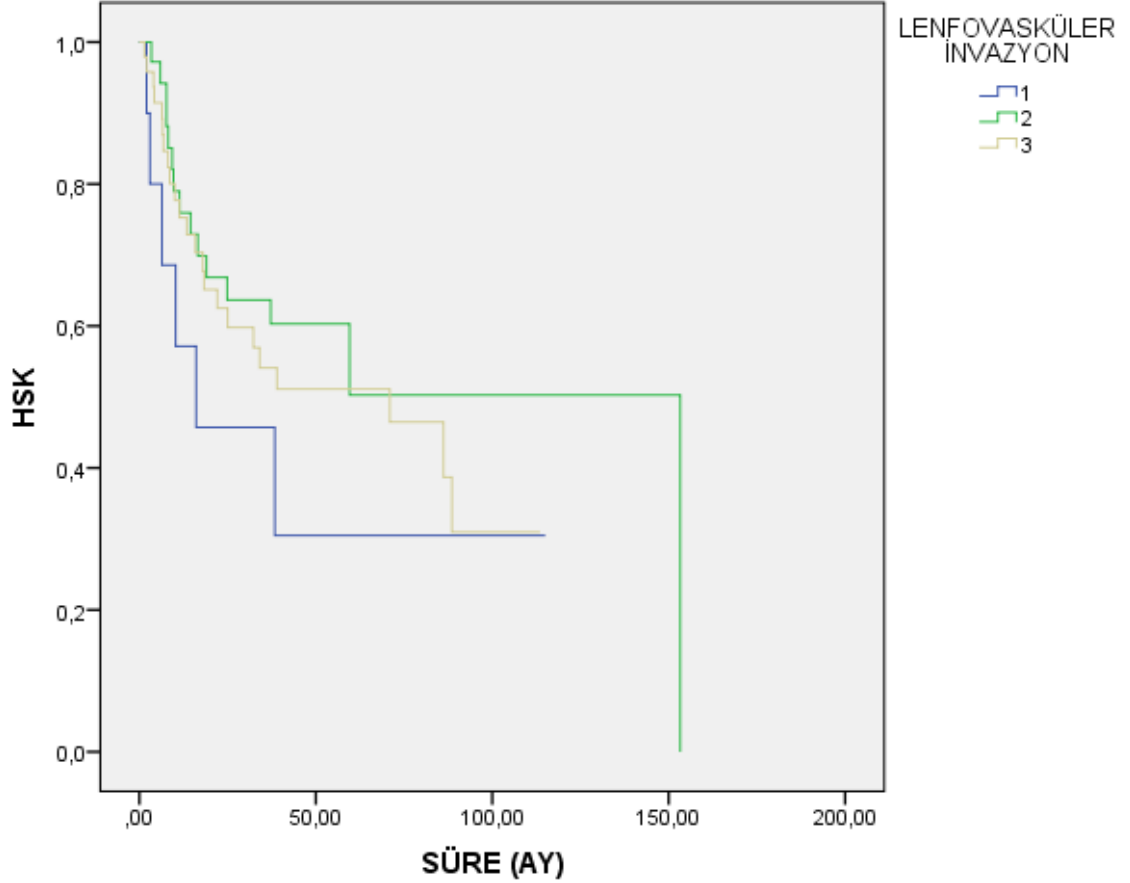
Şekil 30: Cerrahi sınır durumuna göre HSK
(1: Pozitif, 2: Yakın, 3: Negatif, 4: Opere olmayanlar)

Ortalama HSK süresi perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda $35,2 \pm 11$ ay ($n=11$), perinöral invazyonu olmayan hastalarda $83,5 \pm 12,8$ ($n=40$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,829$) (Şekil 31).



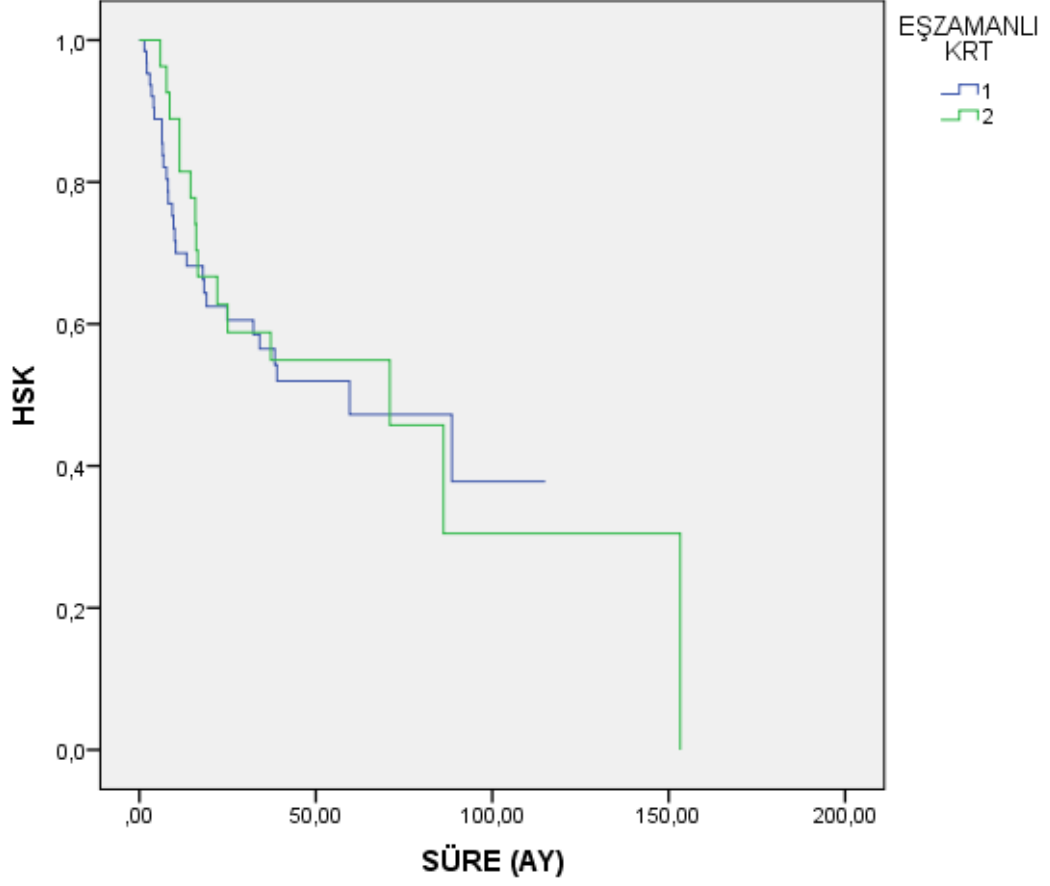
Şekil 31: Perinöral invazyon durumuna göre HSK
(1:Perinöral invazyonu mevcut olanlar, 2: Perinöral invazyonu olmayanlar, 3:Opere olmayanlar)

Lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda ortalama HSK süresi $45,1 \pm 16,5$ ay ($n=11$), lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda ise $88,5 \pm 14,1$ ay ($n=36$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,387$) (Şekil 32).



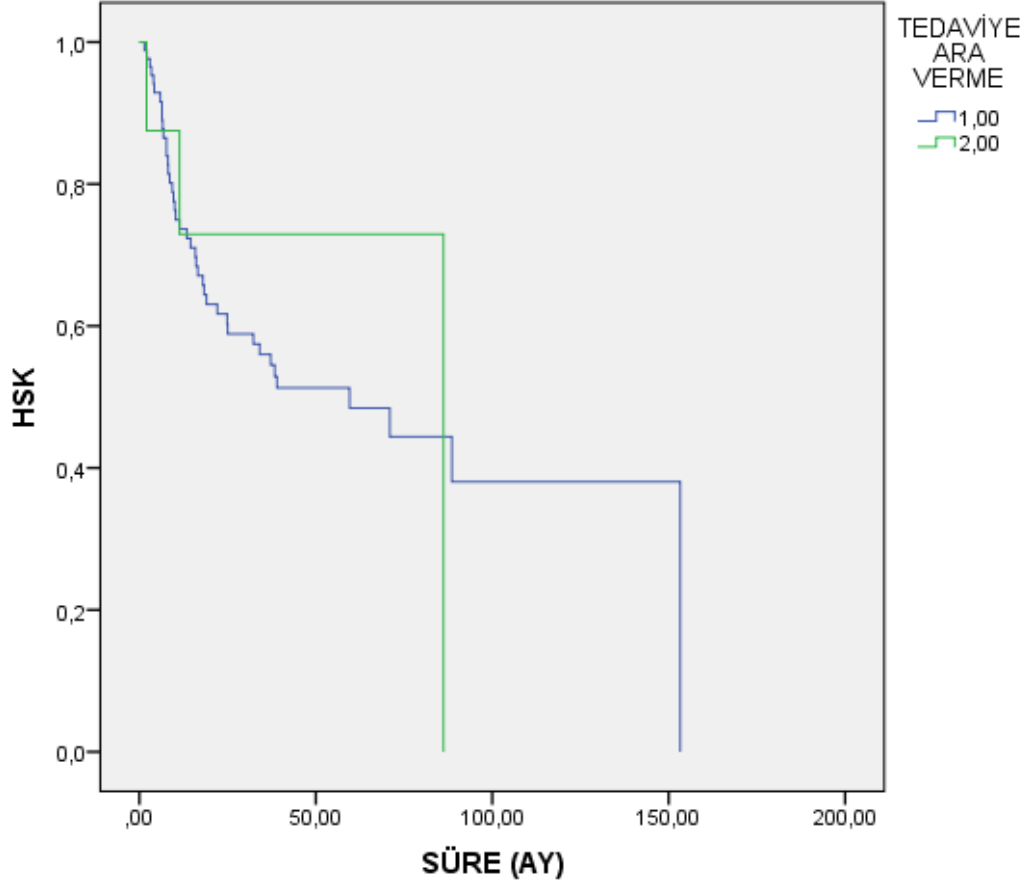
Şekil 32: Lenfovasküler invazyon durumuna göre HSK
(1: Lenfovasküler invazyonu olanlar, 2: Lenfovasküler invazyonu olmayanlar, 3: Opere olmayanlar)

RT ile eşzamanlı KT uygulanan hastalarda ortalama HSK süresi $61,3 \pm 6,9$ ay ($n=64$), uygulanmayan hastalarda ise $73,7 \pm 14,5$ ay ($n=31$) olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,735$) (Şekil 33).



Şekil 33: Eşzamanlı KT uygulamasına göre HSK
(1: KT uygulanmayanlar, 2: KT uygulananlar)

RT'ye 5 günden fazla ara veren hastalarda ortalama HSK süresi $75,8 \pm 8,7$ ay ($n=86$), RT'ye 5 gün ve altı ara veren hastalarda ise $64,7 \pm 15,9$ ($n=9$) ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,715$) (Şekil 34).



Şekil 34: RT gören hastalarda tedaviye ara verme durumuna göre HSK (1: 5 gün üstü ara verme, 2: 5 gün ve altı ara verme)

Tek değişkenli analizde, GSK açısından değerlendirildiğinde N evresi (p=0,010) ve tümör diferansiyasyon derecesi (p=0,036) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HSK açısından değerlendirildiğinde N evresi (p=0,009) ve ön komissür tutulumu (p=0,008) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 3).

Tablo 3: Değişkenlere göre ortalama GSK ve ortalama HSK sonuçları

DEĞİŞKENLER	Hasta sayısı	Ortalama GSK Süresi	p	Ortalama HSK Süresi	p
Yaş					
≥60 yaş	49	78±10	0,183	74,9±11,2	0,904
<60 yaş	46	82±8		62,4±8,2	
Cinsiyet					
Erkek	88	90,4±8,8	0,960	78,4±8,8	0,461
Kadın	7	75,5±12,3		48,5±17,3	
Hemogloblin					
≥12	49	10,7±10,5	0,218	87,2±11,1	0,461
<12	46	61,5±5,2		50,8±5,7	
T evresi					
T1	14	117,7±17,5	0,377	83,8±21,8	0,281
T2	19	71,6±8		67,1±8,5	
T3	19	71,1±9		66,6±9,8	
T4	43	66±8,9		55,5±8,4	
N evresi					
N0	67	98,4±9,5	0,010	84,6±9,9	0,009
N1	20	56,6±10,1		34,8±6,1	
N2	8	23,9±9		18,4±7,3	
Evre					
Evre I	14	117,7±17,5	0,315	83,8±21,8	0,295
Evre II	11	82,1±7,4		75±9,3	
Evre III	24	68,7±8,3		63,9±9	
Evre IV	46	65,8±8,7		56±8,2	

Diferansiyasyonu					
İyi	19	131,9±13,5	0,036	98,8±18,7	0,312
Orta	56	64,6±6,3		56,3±6,8	
Kötü	20	64,5±12,5		53,7±12,2	
Tümör yerleşimi					
Supraglottik	41	65,6±8,5	0,263	60±10,5	0,469
Glottik	53	99,4±11,4		82,9±11,7	
Subglottik	1	69,2±0		89,2±0	
Ön komissür					
Evet	42	60,2±6,8	0,234	41,9±6,5	0,008
Hayır	53	96,9±11,1		93,8±11,4	
Tiroid kıkırdak tutulumu					
Evet	41	68,7±8,8	0,289	58±8,6	0,221
Hayır	54	90,7±10,8		76,2±11,1	
Cerrahi durumu					
Var	47	83,9±13,5	0,788	83,1±11,9	0,835
Yok	48	74±7,3		59,5±7,4	
Cerrahi sınır					
Pozitif	19	86,6±16,7	0,422	101,8±18,1	0,281
Yakın	9	31,5±9		27,4±8,6	
Negatif	19	55,5±6		36,6±6	
Perinöral invazyon					
Pozitif	7	50,9±9	0,730	35,2±11	0,829
Negatif	40	81,6±13,5		83,5±12,8	
Lenfovasküler invazyon					
Evet	11	72,2±18,4	0,963	45,1±16,5	0,387
Hayır	36	75,5±15,2		88,5±14,1	
Eşzamanlı KT					
Var	64	74,1±6,7	0,871	61,3±6,9	0,735
Yok	31	87±13,7		73,7±14,5	

Tedaviye ara verme					
5 gün üstü	86	88,9±8,8	0,689	75,8±8,7	0,715
5 gün ve altı	9	75,7±13,5		64,7±15,9	

Tek değişkenli analizde GSK için anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildiğinde nodal evre belirgin derecede anlamlı olarak bulundu (p=0,020) (Tablo 4).

Tablo 4: GSK çok değişkenli analiz sonuçları

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
N EVRESİ	,641	,276	5,381	1	,020	1,897
DİFERASSİASYONU	,534	,286	3,491	1	,062	1,705

Tek değişkenli analizde HSK da anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildi. Bu verilerde değerlendirildiğinde nodal evre ve ön komissür tutulumu ((p=0,005) ve (p=0,011) sırasıyla) anlamlı olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: HSK çok değişkenli analiz sonuçları

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
N EVRESİ	,618	,222	7,750	1	,005	1,855
ANTERİÖR KOMİSSUR	-,794	,312	6,460	1	,011	,452

5-TARTIŞMA

Baş boyun kanserlerinin %25'ini larenks kanserleri oluşturur. Larenks kanserleri hayatın 5-6. dekatlarında ve erkeklerde daha fazla görülmektedir (53). Larenks kanserlerinin %95'den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, RT ve KT'deki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmıştır (36). Larenks karsinomu tanılı olgularda primer RT, cerrahi veya medikal olarak inoperabl kabul edilen olgularda veya operasyonu kabul etmeyenlerde önemli bir tedavi seçeneğidir. Erken evre glottik karsinomlarda RT ile lokal bölgesel kontrol oranları % 70-90 olarak belirtilmektedir. Lokal bölgesel ileri evre larenks kanserli olgularda ise KRT ile cerrahi tedavilerle benzer kontrol oranları elde edilmiştir (40).

Larenks kanserlerinden hastalıksız yaşam süresini ve sağkalımı arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünülmektedir (36).

Larenks kanseri riskinin yaşla artış gösterdiği, 40 yaş altında çok nadir görüldüğü, ortalama ise 60 yaşında görüldüğü bildirilmiştir (40). Nguyen Tan ve ark. (52) T3-T4 evre larenks kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada 60 yaşından genç olgularda GSK daha uzun bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki hastaların yaşları 39 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş ise 61'dir. Yaşları 60 ve yukarısında olan hastalarda ortalama GSK süresi 78 ± 10 ay, 60 yaş altında olan hastalarda 82 ± 8 ay olarak bulundu. Ortalama HSK süreleri ise 60 yaş ve üstü olanlarda $74,9 \pm 11,2$ ay, 60 yaş altı olan hastalarda ise $62,4 \pm 8,2$ ay olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde larenks kanser insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur (54, 55). Şengül ve ark.'nın (54) tedavi kararı verdiği 323 larenks kanseri tanılı hastalarının sadece %3'ü kadın hastalardan oluşmaktaydı. Raitiola ve

ark.'nın (55) 312 larenks kanseri tanılı hastalarının %5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı.

Bizim serimizdeki hastaların 88'i (%92,7) erkek ve 7'si (%7,3) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Cinsiyete yönelik ortalama GSK süreleri erkek hastalarda $90,4 \pm 8,8$ ay, kadın hastalarda ise $75,5 \pm 12,3$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında ise erkek hastalarda $78 \pm 8,8$ ay, kadın hastalarda ise $48,5 \pm 17,3$ ay olarak bulundu. Buna göre kadın hastalar daha az yaşamaktadır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Baş boyun kanserli hastalarda aneminin kötü prognostik faktör olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (56, 57). Rades ve ark.'nın (56) yaptıkları çalışmada 2 yıllık sağkalım oranı RT başlangıcındaki hemoglobin düzeylerine göre anemi varlığında %63, anemisi olmayanlarda ise %88'dir. Prosnitz ve ark.'nın (57) yassı hücreli baş boyun kanseri eş zamanlı KRT alan hastalar üzerine yaptıkları çalışmada RT öncesi anemi varlığı kötü prognostik faktör olarak göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda RT öncesi ortanca hemoglobin değeri 12 gr/dl idi. Hastaların hemoglobin düzeyi 9,8 gr/dl ile 16,3 gr/dl arasında değişmekteydi. Ortalama GSK süresi hemoglobin düzeyi 12 gr/dl ve üstü olan hastalarda $107 \pm 10,5$ ay, hemoglobin düzeyi 12 gr/dl altı olan hastalarda ise $61,5 \pm 5,2$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK süresilerine bakıldığında ise sırasıyla $87,2 \pm 11,1$ ay, $50,8 \pm 5,7$ ay olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Rades ve ark.'nın (56) yaptıkları çalışmada baş boyun kanseri için en önemli prognostik faktörlerin rezeksiyon genişliği, RT öncesi hemoglobin seviyesi, tümör evresi ve performans durumu olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre 2 yıllık GSK oranları T1-T2 tümör evresine sahip hastalarda %86, T3-T4 tümör evresine sahip hastalarda ise %68 olarak belirtilmiştir. Fisher (58) Tis, T1, T2 glottik olgularda sırasıyla %6,7, %8,1 ve %36 lokal nüks oranı bildirmiştir.

Cooper ve ark.'nın (59) çalışmasında T evresinin sağkalım üzerine en önemli prognostik faktör olduğu rapor edilmiştir. Jeremic ve ark.'nın (61) yassı epitel hücreli kanser ile tedavi ettikleri 289 hastada yaptıkları çok değişkenli analizde T ve N evresinin GSK'ı etkileyen prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir.

Stell ve ark. (62), Manni ve ark. (63), Pera ve ark. (64) ve Esassolak ve ark. (65) yaptıkları çalışmalarında T evresinin sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olarak göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda T evresinde ortalama GSK süresine bakıldığında T1 hastalarda $117,7 \pm 17,5$ ay, T2 hastalarda $71,6 \pm 8$ ay, T3 hastalarda $71,1 \pm 9$ ay, T4 hastalarda ise $66 \pm 8,9$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında ise T1 hastalarda $83,8 \pm 21,8$ ay, T2 hastalarda $67,1 \pm 8,5$ ay, T3 hastalarda $66,6 \pm 9,8$ ay, T4 hastalarda ise $55,5 \pm 8,4$ ay olarak bulundu. Fakat T evresi istatistiksel olarak GSK ve HSK etkileyen prognostik faktör olarak gösterilemedi.

Yassı epitel hücreli larenks kanserinde birçok çalışmada N evresinin hem lokal ve bölgesel kontrol hem de sağkalım üzerinde etkili bir faktör olduğu gösterilmiştir (52, 56, 59, 61, 62, 63, 64).

Nguyen-Tan ve ark. (52) ileri evre larenks karsinomalı hastalarda HSK ve GSK etkileyen prognostik faktörleri araştırmışlardır. Yaptıkları çok değişkenli analizde N evresini HSK ve GSK için en önemli prognostik faktör olarak bulmuşlardır. Rades ve ark.'nın (56) yaptıkları çalışmada baş boyun kanserli hastalarda N0-2a nodal evresine sahip hastalarda %83, N2b-3 nodal evresine sahip hastalarda ise %67 olarak bulunmuştur.

Cooper ve ark. (59) 2105 baş ve boyun kanserli olguyu değerlendirdikleri çalışmalarında lokal ve bölgesel yineleme için en önemli prognostik faktörü N evresi olarak bulmuşlardır. Stell ve ark. (62) 765 vaka üzerinde çalışmışlar ve sağkalımı etkileyen parametreler olarak T evresi, N evresi, yerleşim ve diferansiasyonu belirlemişlerdir. Parametreler arası etkileşimi gözönüne alarak yapılan çok değişkenli analizde sağkalımın tek ve en anlamlı belirleyicisinin N evresi olduğunu bulmuşlardır.

Manni ve ark. (63) çok değişkenli analizde T evresi, nodal metastaz, diferansiasyon, yerleşim ve ülserasyonun sağkalımı etkilediğini bulmuşlardır. Benzer şekilde Pera (64) 416 vakayı inceleyip, bulduğu 5 bağımsız prognostik gösterge; nodal metastaz, T evresi, histolojik evre, ülserasyon ve tümör yerleşimi olarak rapor ettiler.

Bizim çalışmamızda RT uygulanan hastalarda, N evresi hem lokal ve bölgesel yineleme hem de GSK'a etki eden en önemli prognostik faktörlerden biri olarak saptandı. Ortalama GSK süresi N0 hastalarda $98,4 \pm 9,5$ ay, N1 hastalarda $56,6 \pm 10,1$ ay, N2 hastalarda ise $23,9 \pm 9$ ay idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). N0 hastalarda ortalama HSK süresi $84,6 \pm 9,9$ ay, N1 hastalarda $34,8 \pm 6,1$ ay, N2 hastalarda ise $18,4 \pm 7,3$ aydı ve istatistiksel olarak belirgin şekilde anlamlıydı ($p=0,009$).

Evre I ve II kanserler erken, evre III ve IV kanserler gec ya da ileri evre olarak değerlendirilmektedir. Evre I ve II hastalar arasında GSK süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, evre III ve IV hastalara göre belirgin uzun yaşam süresine sahip oldukları bildirilmiştir (53,54).

Şengül ve ark. (54) 172 larenks kanser tanılı hasta üzerinde yaptıkları incelemelerde RT görüp 50 ay takipten sonra kümülatif sağkalım oranını tüm evrelerde %69 bulmuşlardır. Hastaların evrelere göre sağkalım oranları ise evre I de %84, evre II de %77, evre III de %68 ve evre IV de ise %56'dır.

Rades ve ark. (56) baş boyun kanserli hastalar üzerine yaptıkları çalışmada 2 yıllık sağkalım oranı evre I-II-III olan hastalarda %86, evre IV olan hastalarda %68 olarak bulmuştur.

Zhang ve ark. (66) 205 yassı epitel hücreli larenks kanser tanılı cerrahi tedavi edilen hastaların 3 yıllık HSK oranlarını evre I de %80 evre II de %81 evre III de %77 evre IV de %53 bulmuşlardır. Benzer şekilde mevcut çalışmada 3 yıllık GSK hızı tüm hastalarda %69, erken evrede %83, ileri evre için ise % 61 idi.

Bizim çalışmamızda ortalama GSK sürelerine bakıldığında Evre I hastalarda $117,7 \pm 17,5$ ay, Evre II hastalarda $82,1 \pm 7,4$ ay, Evre III hastalarda $68,7 \pm 8,3$ ay ($n=24$), Evre IV hastalarda ise $65,8 \pm 8,7$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK süreleri ise Evre I hastalarda $83,8 \pm 21,8$ ay, Evre II hastalarda $75 \pm 9,3$ ay, Evre III hastalarda $63,9 \pm 9$ ay, Evre IV hastalarda $56 \pm 8,2$ ay olarak bulundu. Daha önce yapılan çalışmalara baktığımız zaman bulduğumuz istatistiksel verilerin literatür ile uyumlu olduğunu saptadık. Çalışmamızda, erken evre larenks kanserli hastaların ileri evre

larenks kanserli hastalara göre daha uzun sağkalım süreleri mevcuttu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Tümör diferansiyasyonunun prognostik önemini araştıran çalışmalarda diferansiyasyon derecesi ile HSK ve GSK arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir (62, 63, 67, 68).

Stell ve ark. (62), Manni ve ark. (63) larenks kanserli hastalar üzerine yaptıkları çalışmalarda diferansiyasyonu önemli bir prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir.

Burke ve ark. (67) 114 T2 glottik larenks kanser tanılı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada histolojik diferansiyasyonun HSK ve GSK üzerine bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir. Fortin ve ark. (68) tümör diferansiyasyonunun RT üzerinde etkisi olduğunu grade 1 ve 3 tümörlerde, grade 2 tümörlere göre daha iyi lokal kontrol sağlandığını belirtmişlerdir.

Biz, çalışmamızda tümör diferansiyasyonun istatistiksel olarak HSK'yı etkilemediğini fakat GSK'yı etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğunu tespit ettik. Tümör diferansiyasyonu orta ve kötü olan hastalarda GSK süresi daha az bulundu. Ortalama GSK sürelerine bakıldığında iyi derecede diferansiye olan hastalarda $131,9 \pm 13,5$ ay, orta derece diferansiye olanlarda $64,6 \pm 6,3$ ay, kötü derece diferansiye olan hastalarda ise $64,5 \pm 12,5$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,036$). Ortalama HSK sürelerine bakıldığında iyi derecede diferansiye olanlarda $98,8 \pm 18,7$ ay, orta derece diferansiye olan hastalarda $56,3 \pm 6,8$ ay, kötü derece diferansiye olanlarda ise $53,7 \pm 12,2$ ay olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Literatürde glottik tümörler tüm olguların %60-65'ini oluştururken, supraglottik olanlar %30-35'ini, transglottik ve subglottik tümörler ise tümörlerin %5'inden azını oluşturmaktadır (69).

Servikal lenf nodu metastazı, larenks kanserinin prognozunu önemli ölçüde etkilediği saptanmıştır (70). Larenksin lenfatik drenajının bilinmesi servikal lenf nodu metastaz paternlerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Supraglottik bölgenin

lenfatik drenajı tirohyoid membran üzerinden olmakta ve bu bölge larenksin lenfatikler yönünden en zengin bölgesini teşkil etmektedir (71). Subglottik bölgenin lenfatik drenajı ise krikotiroid membran üzerinden servikal lenf nodlarına paratrakeal lenf nodlarına ve delphian noduna olmaktadır. Glottik bölge ise lenfatik yönünden oldukça fakirdir.

Raitiola ve ark.'nın (55) çalışmasında 5 yıllık GSK oranları glottik kanserlerinde %81 iken supraglottik kanserli hastalarda ise bu oran %71 bulunmuştur. Teppo ve ark. (72) 196 yassı epitel hücreli larenks kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada glottik ve supraglottik yerleşimli larenks kanserinin prognozunu farklı bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada hastaların 5 yıllık HSK oranları glottik kanserli 57 hastada %75 iken supraglottik kanserli hastalarda ise %22'dir.

Chen ve ark. (73) 134 T1 ve T2 larenks kanserli olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada, T2 olgularda subglottik yayılımın lokal ve bölgesel kontrol için en önemli prognostik faktör olduğunu bildirirken, Murakami ve ark. (74) RT ile tedavi edilmiş 130 erken evre glottik larenks kanserli olguda prognoza etkili faktörleri inceleyip, subglottik tümör yayılımının 5 yıllık lokal kontrol oranını %80'den %36'ya düşürdüğünü göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda 41 (%43,2) hasta supraglottik, 53 (%55,8) hasta glottik, 1 (%1,1) hasta ise subglottik yerleşimlidir. Ortalama GSK sürelerine bakıldığında supraglottik yerleşimi olan hastalarda $65,6 \pm 8,5$ ay, glottik yerleşimli olan hastalarda $99,4 \pm 11,4$ ay, subglottik yerleşimli olan hastalarda ise $69,2 \pm 0$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortalama HSK süreleri ise supraglottik yerleşimi olan hastalarda $60 \pm 10,5$ ay, glottik yerleşimli olan hastalarda $82,9 \pm 11,7$ ay ($n=53$), subglottik yerleşimli olan hastalarda $89,2 \pm 0$ ay olarak bulundu. Fakat bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Ön komissür vokal kordların diğer kısımlarının aksine perikondrium ile kaplı olmasından dolayı bu bölgedeki tümörlerin tiroid kıkırdağa kolay geçiş yapabilmektedir. Dolayısıyla larenks kanserli hastalarda ön komissür tutulumunun lokal nüksü arttıracığı ve prognozu kötüleştireceğini savunan birçok yazar bulunmaktadır (75). Zouhair ve ark.'nın (76) 2004 yılında yaptıkları 122 hastalık

çalışmanın tek değişkenli ve çok değişkenli istatistiksel analizlerinde ön komissür tutulumunun lokal nüksü arttırdığını bulmuşlardır. Shvero ve ark. (77) radikal RT ile tedavi ettikleri erken evre glottik karsinomlu 67 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, ön komissür tutulumu olan hastaların lokal nüks oranını arttırdığı ve prognozu kötüleştirdiğini tespit etmişlerdir. Rucchi ve ark. (78) yaptığı çalışmada ön komissür tutulumu olan hastaların daha kötü prognozlu olduğu belirtilmiş ve TNM sınıflamasında ön komissürün farklı değerlendirilmesi gerektiği, böylece prognoz ve tedavide yaklaşımın değişebileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ön komissür invazyonu mevcut olan hastaların lokal nüks oranının daha fazla olduğu tespit edildi. Fakat GSK'ya etkisinin olmadığı görüldü. Ortalama GSK sürelerine bakıldığında ön komissür tutulumu mevcut olan hastalarda $60,2 \pm 6,8$ ay, tutulum olmayan hastalarda ise $96,9 \pm 11,1$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortalama HSK süreleri ise ön komissür tutulumu mevcut olan hastalarda $41,9 \pm 6,5$ ay, tutulum olmayan hastalarda $93,8 \pm 11,4$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,008$).

Tiroid kıkırdak invazyonunun larenks kanserinde sağkalım üzerine olumsuz etkisi bulunmaktadır (51). Tiroid kıkırdak invazyonu olan tümörlerde RT ile lokal kontrol olanağının %90'dan %45'e düştüğü belirtilmektedir (79). Nguyen-Tan (52) ve ark. T3 ve T4 ileri evre larenks karsinomlu hastalarda HSK ve GSK'yı etkileyen prognostik faktörleri araştırmışlardır. Tiroid kıkırdak tutulumunu hem HSK hemde GSK için istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise tiroid kıkırdak tutulumu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $68,7 \pm 8,8$ ay, mevcut olmayan hastalarda ise $90,7 \pm 10,8$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında tiroid kıkırdak tutulumu mevcut olan hastalarda $58 \pm 8,6$ ay, mevcut olmayan hastalarda ise $76,2 \pm 11,1$ ay olarak bulundu. Bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bradfort ve ark. (80) larenks kanserlerinde yüksek doz postoperatif RT verilmesinin operasyonla negatif cerrahi sınır sağlanmasına eşdeğer olmadığını bulmuşlardır. Şayet cerrahi tedavi ile negatif cerrahi sınır elde etmek mümkün

değilse, cerrahi tek başına RT'ye göre morbiditesi daha yüksek olduğundan ve cerrahi sınır pozitif olan tümörlerde kür şansı daha düşük olduğundan RT bu hastalarda cerrahi yerine önerilmiştir (81).

Bizim serimizde cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda ortalama GSK süresi $74\pm7,3$ ay, cerrahi tedavi yapılan hastalarda ise $83,9\pm13,5$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında ise cerrahi tedavi yapılmayan hastalarda $59,5\pm7,4$ ay, cerrahi tedavi yapılan hastalarda ortalama $83,1\pm11,9$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Kligerman ve ark. (82) larengeal kanserde pozitif cerrahi sınırın sağkalımı etkileyen en önemli istatistiksel faktör olduğunu saptamışlardır. Baş ve boyun tümörlerinde cerrahi sınır pozitiflik oranı %3 ile %60 arasında olup genel olarak beklenti %10 civarındadır. Bu oran larengeal kanserde %10'dur. Bununla birlikte Kligerman ve ark. bu oranı T3 ve T4 larengeal kanserde %24 olarak tespit etmişlerdir (82, 83). Jacobs ve ark. (84) çalışmasında cerrahi sınır pozitif olan hastalarda ortanca sağkalım oranlarını istatistiksel olarak daha düşük bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda ise cerrahi tedavi uygulanan hastalarda cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda ortalama GSK süresi $89,6\pm16,7$ ay, cerrahi sınır yakın olan hastalarda $31,5\pm9$ ay, cerrahi sınırı negatif olan hastalarda ise $55,5\pm6$ aydır. Ortalama HSK süreleri ise cerrahi sınırı pozitif olan hastalarda $101,8\pm18,1$ ay, cerrahi sınır yakın olan hastalarda $27,4\pm8,6$ ay, cerrahi sınırı negatif olan hastalarda $36,6\pm6$ aydır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çok sayıda çalışmada perinöral invazyonun en önemli prognostik faktör olduğuna işaret edilmektedir (85). Aynı zamanda, baş boyun kanserli hastalarda perinöral invazyon varlığının bölgesel lenf nodu metastaz riskini artırdığı, definitif tedaviden sonra lokal-bölgesel kontrolü ve tüm sağkalımı olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir (60, 85). Bazı çalışmalarda ise perinöral invazyonun uzak metastaz riskini artırdığı savunulmuştur (60). Yılmaz ve ark. (86) perinöral invazyonun boyun metastazı üzerine etkisinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim serimizde perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $50,9\pm9$ ay, perinöral invazyonu olmayan hastalarda ise $81,6\pm13,5$ ay olarak

bulundu. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında perinöral invazyonu mevcut olan hastalarda $35,2 \pm 11$ ay, perinöral invazyonu olmayan hastalarda ise $83,5 \pm 12,8$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Yılmaz ve ark. (86) lenfovasküler invazyonun lokal ve bölgesel nüks artırdığını ancak uzak metastaz riskini etkilemediğini ancak lenfovasküler invazyon oluşunun cerrahi ile nüks arasındaki süreyi belirgin kısalttığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda ise lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda ortalama GSK süresi $72,2 \pm 18,4$ ay, lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda ise $78,5 \pm 15,2$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK süreleri ise lenfovasküler invazyonu mevcut olan hastalarda $45,1 \pm 16,5$ ay, lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda $88,5 \pm 14,1$ ay olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

EORTC 22931 çalışmasında yüksek riskli lokal ileri baş boyun kanseri tanısı alan 334 olgu postoperatif RT ve KRT kollarına randomize edilmişler, KRT kolunda HSK ve GSK süreleri istatistiksel olarak anlamlı derecede uzun bildirilmiştir (49). RTOG 9501 çalışmasında yüksek riskli 449 olguya postoperatif KRT ya da sadece RT uygulanmış, benzer şekilde lokal bölgesel kontrol ve HSK KRT alan olgularda istatistiksel olarak daha iyi bulunmuştur (50). GSK, KRT ve sadece RT alan olgular arasında karşılaştırıldığında, EORTC çalışmasında belirgin kazanç elde edilirken, RTOG çalışmasında anlamlı bulunmamıştır (49, 50). Winkquist ve ark. (88) 2007 yılında yaptıkları metaanaliz çalışmasında, GSK ve HSK postoperatif KRT alan olgularda sadece RT alan olgulara göre anlamlı düzeyde iyi olduğu bildirilmiştir.

Evre 3 veya 4 larenks kanserli hastalarda indüksiyon KT'si + RT, eşzamanlı KRT ve yalnız RT'yi karşılaştıran en büyük çalışma RTOG 91-11' dir. 547 hasta bu 3 gruptan birine randomize edilmiştir. Birinci gruba (kontrol grubu) 3 kür indüksiyon KT'si (sisplatin + 5-Flourouracil) ve definitif RT, ikinci gruba RT ile eşzamanlı sisplatin, üçüncü gruba ise yalnız RT verilmiştir. Her üç grupta da RT konvansiyonel teknikler kullanılarak 70 Gy/35 frk/gün şeklinde uygulanmıştır. Onbir yıllık izlem sonucunda larenjektomisiz sağkalım, kombine tedavi yaklaşımlarında RT'ye göre belirgin artmış olarak bulunmuştur (KRT ve RT için 5 yıllık larenjektomisiz sağkalım %47 ve %34, indüksiyon KT'si ve RT için 5 yıllık larenjektomisiz

sağkalım %44 ve %34). Eşzamanlı KRT kolunda lokal-bölgesel kontrol diğer kollara göre belirgin olarak artmıştır (KRT ve indüksiyon için 5 yıllık lokal bölgesel kontrol %68 vs %55, KRT ve RT için 5 yıllık lokal bölgesel kontrol %68 ve %51). RT grubunun kombine modalite içeren gruplara göre uzak metastaz yapabilme ihtimali daha yüksek olarak bulundu (indüksiyon KT + RT ve RT için 5 yıllık uzak metastazsız sağkalım %85 ve %78, eşzamanlı KRT ve RT için %86 ve %78). GSK farkı ise üç grup arasında fark göstermiyordu ($p=0.08$). KRT, indüksiyon KRT, RT kolları için sırasıyla 5 yıllık GSK; %55, %58, %54, 10 yıllık GSK; %28, %39, %32 olarak hesaplandı (12, 91).

Bizim çalışmamızda RT ile eşzamanlı KT uygulanan hastalarda ortalama GSK süresi $74,1\pm6,7$ ay, uygulanmayan hastalarda ise $87\pm13,7$ ay olarak bulundu. Ortalama HSK sürelerine bakıldığında ise RT ile eşzamanlı KT uygulanan hastalarda $61,3\pm6,9$ ay, uygulanmayan hastalarda $73,7\pm14,5$ ay olarak bulundu. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Esassolak ve ark. (65) küratif RT alan glottik kanser tanılı 83 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tümör evresi ve RT'ye 5 günden fazla ara verilmesinin en önemli prognostik faktör olarak değerlendirmişlerdir. Yapılan bir diğer çalışmada ise tedaviye 5 gün veya daha fazla ara verilmesinin hem lokal ve bölgesel kontrolü hem de hastalığa özgü sağkalımı anlamlı olarak azalttığı bulunmuştur (89).

Bizim çalışmamızda ortalama GSK süresine bakıldığında RT'ye 5 gün üstü ara veren hastalarda $88,9\pm8,8$ ay, RT'ye 5 gün ve altı ara veren hastalarda ise $75,7\pm13,5$ ay olarak bulunmuştur. Ortalama HSK süresi RT'ye 5 gün üstü ara veren hastalarda $75,8\pm8,7$ ay, RT'ye 5 gün ve altı ara veren hastalarda ise $64,7\pm15,9$ ay olarak bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Narayana ve ark. (87) 144 T1N0M0 hastada 6 yıllık (2-20 yıl) izlemde 5, 10 ve 15. yılda ikincil kanser gelişimini sırasıyla %23, %44 ve %48,7 bulmuşlardır. İkincil kanser gelişimine kadar geçen medyan süre üst solunum yolları için 21 ay iken diğer bölgeler için 50 aydı. İkincil kanser sırasıyla en sık akciğer, prostat, kolonda görülmüştür. Schwartz ve ark. (90) çalışmasında 851 baş-boyun hastasının 162'sinde (%19) ikincil primer kanser görülmüştür (%41'i senkron, %59'u metakron).

Bu hastaların 224'ü larengeal karsinomludur ve 5 yıllık izlemde ikincil malignite gelişme oranı %19 bulunmuştur. Sigara içmeye devam etmekte ikinci primer malignitenin tanısından sonra sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Çok değişkenli analizde sağkalımı etkileyen tek bağımsız faktör olarak ikincil malignitenin lokalizasyonu bulunmuştur.

Bizim serimizde ortalama 17 ay takipte 4 olgumuzda (%4,2) ikincil primer kanser saptanmıştır. Bunların dördü de akciğer karsinomuydu. Literatürde görülen ikincil malignite oranlarından daha düşüktü. Ancak literatürdeki çalışmaların takip sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir.

6-SONUÇ

Bu çalışmada Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda Kasım 2002 – Ocak 2011 tarihleri arasında Larenks yassı epitel hücreli karsinom tanısı ile RT uygulanan 95 hastayı retrospektif olarak değerlendirildi. Tek değişkenli analizde, GSK açısından değerlendirildiğinde N evresi ($p=0,010$) ve tümör diferansiyasyon derecesi ($p=0,036$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HSK açısından değerlendirildiğinde ise N evresi ($p=0,009$) ve ön komissür tutulumu ($p=0,008$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Tek değişkenli analizde GSK anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildi. Bu veriler değerlendirildiğinde nodal evre GSK için anlamlı bulundu ($p=0,020$). Tek değişkenli analizde HSK da anlamlı çıkan veriler çok değişkenli cox regresyon analizine dahil edildi. Bu veriler değerlendirildiğinde; nodal evre ve ön komissür tutulumunun HSK' yı anlamlı olarak etkilediği saptandı ($p=0,005$) ve $p=0,011$, sırasıyla).

Sonuç olarak; larenks kanserinin tedavisinde RT etkili bir tedavi şeklidir. Olguların tedavi öncesi prognostik faktörlerinin bilinmesi daha etkin tedavi şekillerinin planlanmasına yardımcı olacaktır. Larenks kanserinde tedavi başarısızlıklarının çoğu lokal bölgesel hastalığı özellikle de bölgesel lenf nodlarındaki hastalığı ortadan kaldırmadaki sorunlardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca ön komissür tutulumu larenks tümörlerinde cerrahi tekniğin seçilmesi ve tümör davranışının anlaşılması bakımından önemli bir unsurdur.

7-KAYNAKÇA

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277–300.
2. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL. SEER cancer statistics review, 1973-1998. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2001.
3. Maier H, Dietz A, Gewelke U, et al. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clinical and Investigative Medicine* 1992 Mar-Apr;70(3-4):320-327.
4. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1-13.
5. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, et al. Radiotherapy of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5(4):473-476.
6. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy or the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 1998;48(2):175-183.
7. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, et al. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15(6):1267-1273.
8. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100(9):1786-1792.
9. Braz DS, Ribas MM, Dedivitis RA et al. Quality of life and depression in patients undergoing total and partial laryngectomy. *Clinics* 2005;60:135–142.
10. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142–152.

11. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 2011; 360s(Suppl):abstr 5501.
12. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(7):845-852.
13. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W., Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, 2008
14. Gray, Henry. *Anatomy of the Human Body*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000
15. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. Larynx. In: Million RR, Cassisi NJ, ed. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994:431–497.
16. Leonard L. Gunderson, MD, MS and Joel E. Tepper, MD, *Clinical Radiation Oncology*, 3rd Edition, 2012
17. Vincent RG, Marchetta F. The relationship of the use of tobacco and alcohol to cancer of the oral cavity, pharynx or larynx. *Am J Surg* 1963;106:501–505.
18. Syrjanen, S. "Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer." *J Clin Virol*. 2005;32 (Suppl 1):59-66.
19. Hobbs, Christopher G. L., and Martin A. Birchall, 'Human Papillomavirus Infection in the Etiology of Laryngeal Carcinoma', *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2004, 88–92
20. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):19-23

21. Assimakopoulos D, Kolettas E, Zagorianakou N, et al.: Prognostic significance of p53 in the cancer of the larynx. *Anticancer Res* 2000;20(5):3555-3564.
22. Cummings W Charles, et al. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery* (4th ed). Philadelphia. Elviesier mosby. 2005;1823-1834.
23. Million RR, Cassisi NJ. Larynx. In: Million RR, Cassisi NJ, ed. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 1st ed. Phildelphia: JB Lippincott, 1984 315–364.
24. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1995;17(3):190–198.
25. Nair S, Mohan S, Nilakantan A, et al. Impact of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Scan on Initial Evaluation of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Our Experience at a Tertiary Care Center in India. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2015;14(1):19-24.
26. Frederick L. Greene. *AJCC Cancer Staging Atlas* 7th ed. Chicago: Springer, 2010.
27. Başer N. Larenks malign neoplazmlarında tedavi. İç: Çelik O, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* Turgut Yay İstanbul 2002;667–683.
28. Sengupta N, Morris CG, Kirwan J, et al. Definitive radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. *Am J Clin Oncol* 2010;33(1):94–95.
29. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4029–4036.
30. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, et al. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(2):461–466.

31. O'Sullivan B, Mackillop W, Gilbert R, et al. Controversies in the management of laryngeal cancer: results of an international survey of patterns of care. *Radiother Oncol* 1994;31(1):23–32.
32. Hillman RE, Walsh MJ, Wolf GT, et al. Functional outcomes following treatment for advanced laryngeal cancer. Part I—Voice preservation in advanced laryngeal cancer. Part II—Laryngectomy rehabilitation: the state of the art in the VA System. Research Speech-Language Pathologists. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 1998;172:1–27.
33. Amdur RJ, Parsons JT, Mendenhall WM, et al. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: an analysis of treatment results and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(1):25–36.
34. Huang DT, Johnson CR, Schmidt-Ullrich R, et al. Postoperative radiotherapy in head and neck carcinoma with extracapsular lymph node extension and/or positive resection margins: a comparative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(4):737–742.
35. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck* 2002;24(5):456–467.
36. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 1. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd Şti, 2003;1183-1216.
37. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355(9208):949–955.
38. Mendenhall WM, Villaret DB, Amdur RJ, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2002;24(11):1012–1018.

39. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. *Laryngoscope* 1990;100(8):831–836.
40. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB. Robbins KT: Larynx, in Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds): *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins. 2004
41. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ, et al. T4N0M0 glottic cancer: an analysis of dose-time volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(11):1507–1512.
42. Kim RY, Marks ME, Salter MM. Early-stage glottic cancer: importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology* 1992;182(1):273–275.
43. Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, et al. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(3):451–454.
44. Woodhouse RJ, Quivey JM, Fu KK, et al. Treatment of carcinoma of the vocal cord. A review of 20 years experience. *Laryngoscope* 1981;91(7):1155–1162.
45. Mendenhall WM, Riggs CE, Cassisi NJ. Treatment of head and neck cancers. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*, 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:809–814.
46. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(1):77–82.
47. Parsons JT, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Twice-a-day radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 1989;11(2):123–128.
48. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA, et al. Management of the neck for squamous cell carcinoma. *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach*, 2 nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994:75–142.

49. Bernier J, Domette C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-1952.
50. Cooper, Jay S., Qiang Zhang, et al. "Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012. 84(5):1198-1205.
51. Do KA, Johnson MM, Lee JJ, et al. Longitudinal study of smoking patterns in relation to the development of smoking-related secondary primary tumors in patients with upper aerodigestive tract malignancies. *Cancer*. 2004 Dec 15;101(12):2837-2842.
52. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Aug 1;50(5):1172-1180.
53. Kaya S. Larenks hastalıkları. Ankara, Bilimsel tıp yayınevi, 2002;647-649.
54. Şengul E, Bağlam T, Cevik C, et al. The relationship between the frequency of cervical metastases and tumor related factors in laryngeal cancer and outcome of surgical treatment in these cases, *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2012;3:214-222.
55. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol* 1999;119:847-851.
56. Rades D, Fehlauer F, Wroblewski J, et al. Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *Oral Oncol* 2007;43:535-543.

57. Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, et al. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;6:1087-1095.
58. Fisher, A.J, Caldarelli, D.D, et al: Glottic cancer. Surgical salvage for radiation failure, *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg* 1986;112:519.
59. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer, 1996 May 1;77(9):1905-1911.
60. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, et al. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97:423-431.
61. Jeremic B, Milicic B (2009) Pretreatment prognostic factors of survival in patients with locally advanced nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with radiation therapy with or without concurrent chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2009;32(2):163–168
62. Stell, P. M. "Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors." *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1990;15(1): 69-81.
63. Manni JJ, Terhaard CHJ, De Boer MF, et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma." *Am J Surg* 1992;164(6):682-687
64. Pera E, Moreno A, Galindo L: Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer* 1986;58(4): 928-934.
65. Esassolak M, Dubova S, Kamber S, Aydın B. Curative radiotherapy in early stage glottic laryngeal carcinoma, *Türk Onkoloji Dergisi* 2006;21(1):28-36.
66. Zhang SY, Zhong ML, Luo XN, et al. Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment, *PloS One* 2013;8(4):60-157.

67. Burke DH, Peters LJ, Geopfert H, et al. Recurrence, salvage and survival after definitive radiotherapy, Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1990;116(7):830-835.
68. Fortin A, Couture C, Doucet R, et al. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers J Clin Oncol 2001;19(21): 4107-4116.
69. Rosai J. Larynx and trachea, In: Rosai J, editor. Ackerman's surgical pathology, St. Louis: Mosby; 1996;314-332.
70. Ali S, Tivveri RM, Snow GB: False positive and false negative nodes, Head Neck Surg. 1985;8:78-82.
71. Som ML. Conservation Surgery for Carcinoma of the Supraglottis. J of Laryngology and Otology 1970;84:65-67.
72. Teppo H, Soini Y, Melkko J, et al. Prognostic factors in laryngeal carcinoma: the role of apoptosis, p53, proliferation (Ki-67) and angiogenesis, APMIS 2003;111(4):451-457.
73. Chen MF, Chang JT, Tsang NM, et al. Radiotherapy of early-stage glottic cancer: analysis of factors affecting prognosis, Ann Otol Rhinol Laryngol 2003;112(10):904-911.
74. Murakami R, Nishimura R, Baba Y, 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(2):471-475.
75. Motta G, Esposito E, Motta S, et al. CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer Head and Neck, 2005;27:556-574.
76. Zouhair A, Azria D, Coucke P, et al. "Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension." Strahlenther Onkol 2004;180(2):84-90.
77. Shvero J, Hadar T, Segal K, et al. "Early glottic carcinoma involving the anterior commissure." Clin Otolaryngol Allied Sci 1994;19(2):105-108.

78. Rucci L, Gammorota L, Gallo O. Carcinoma of anterior commissure of the larynx: II. Proposal of a new staging system, *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1996 May;105(5):391-396.
79. Murakami R, Furusawa M, Baba Y, et al. Dynamic helical CT of T1 and T2 glottic carcinomas: predictive value for local control with radiation therapy, *AJNR America J Neuroradiol*, 2000 Aug;21(7):1320-1326.
80. Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, et al. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck*, 1996;18(1):11–16.
81. Laramore GE, Scott CB, Schuller DE, et al. Is a surgical resection leaving positive margins of benefit to the patient with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A comparative study using the intergroup study 0034 and the radiation therapy oncology group head and neck database, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993;27(5):1011-1016.
82. Kligerman J, Olivatto LO, Lima RA, et al. Elective neck dissection in the treatment of T3/T4 N0 squamous cell carcinoma of the larynx, *America J Surg*, 1995;170(5):436–439.
83. Lee JG, Detection of residual carcinoma of the oral cavity, oropharynx, hypopharynx, and larynx: A study of surgical margins, *Trans America Acad Ophthalmol Otolaryngol*, 1974;78:49–53.
84. Jacobs JR, Ahmad K, Casiano R, et al. Implications of positive surgical margins, *Laryngoscope*, 1993;103(1):64–68.
85. Harrison, Louis B, Roy B, Houng, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. In: Smith BD, Haffty BG. *Prognostic Factors in Patients with Head and Neck Cancer*. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009;52-70.
86. Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, et al. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx, *Am. J Otolaryngol*, 1998;19(2):83-88.

87. Narayana A, Vaughan ATM., Fisher SG, et al. Second primary tumors in laryngeal cancer results of long- term follow-up. *Int J Radiation Oncology Biol. Phys*, 1998;42(3):557-562.
88. Winkquist E, Oliver T, Gilbert R. Postoperative chemoradiotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a systematic review with meta-analysis, *Head Neck* 2007;29(1):38-46.
89. Meydan D, Gürsel B, Şahin N, et al. Erken evre glottik larenks kanserinde radyoterapi sonuçları: Tek merkez deneyimi. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi* 2012;29(1):141-147.
90. Shwartz L, Ozşahin M, Mui Zang G, et al. Synchronous and Metachronous head and neck carcinomas. *Cancer* 1994;74(7):1933-1938.
91. 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(22):20-91.