

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

**LARİNKS KANSERLİ HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melis GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Ankara
2007

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

**LARİNKS KANSERLİ HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Melis GÜLTEKİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman öğretim üyesi
Prof. Dr. Enis Özyar

Ankara
2007

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Enis Özyar'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Başta merhum hocam sayın Prof Dr. İ. Lale Atahan olmak üzere, Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı Öğretim Üyeleri sayın Prof. Dr. Faruk Zorlu, sayın Prof. Dr. Fadıl Akyol, sayın Prof. Dr. Murat Gürkaynak, sayın Prof. Dr. Ferah Yıldız, sayın Doç. Dr. Mustafa Cengiz, sayın Doç. Dr. Gökhan Özyiğit ve sayın Doç. Dr. Uğur Selek'e verdikleri eğitim ve destek için minnetarım.

Tez çalışmalarına verdiği katkılardan ötürü Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'ndan sayın Prof. Dr. Şefik Hoşal'a teşekkürlerimi sunarım.

Araştırmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Özyiğit'e müteşekkirim.

Son olarak, bu zor dönemde beni yalnız bırakmayan ve sabırla bana yardımcı olan babam Tevrat Bahadır, annem Nurten Bahadır, kardeşlerim Tuğçe ve Arda Bahadır ile eşim Ergün Gültekin'e teşekkür ederim.

ÖZET

Gültekin, M., Larinks Kanserli Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Tezi. Ankara, 2007.

Larinks kanserlerinin tedavisinde radyoterapi (RT) primer veya postoperatif tedavi yöntemi olarak son derece önemli bir yer tutar. Bu tez çalışmasında anabilim dalımızda Aralık 1993 - Şubat 2007 tarihleri arasında küratif amaçlı RT uygulanan 718 larinks kanserli hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Analize dahil edilen 672 olgunun 23'ü (%3.4) kadın, 649'u (%96.6) erkektir ve yaşları 25-86 aralığında (ortanca yaş 57) değişmektedir. Hastalar RT'nin uygulanma amacına göre definitif [T1N0 glottik (271, %37.7), T2N0 glottik (45, %6.3), T1-2 supraglottik (53, %7.4) ve ileri evre (104, %14.5)], postoperatif [parsiyel larinjektomi (58, %8) ve total larinjektomi sonrası (132, %18.4)] ve nüks sonrası (55, %7.7) olmak üzere 3 ana gruba ayrılmışlardır. Hastalara, tümöre, ve tedaviye ait özellikler ve sonuçlar her grup için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. *T1N0 glottik* larinks kanserli hastalardaki 2 ve 5 yıllık genel sağkalım (GS) %96.1 ve %89.2 , lokal-bölgesel kontrol (LBK) %89.5 ve %88.1; *T2N0 glottik* larinks kanserli hastalardaki GS %94.6 ve %86.5, LBK %82.7 ve %78.7; *T1-T2 supraglottik* larinks kanserli hastalardaki GS %76.9 ve %62.4 , LBK %85.6 ve 82.3; *ileri evre* larinks kanserli hastalardaki GS %67.8 ve %39.7, LBK %84.2 ve 69.8, hastalıksız sağkalım (HS) %71.3 ve %49; *parsiyel larinjektomi sonrası RT* uygulanan hastalardaki GS %85.6 ve %68 , LBK %87.9 ve %85.3, HS %65.8 ve %48.3; *total larinjektomi sonrası RT* uygulanan hastalardaki GS %77.2 ve %62.4, LBK %90.7 ve 80.2, HS %83.1 ve %70.7; *nüks sonrası RT* uygulanan hastalardaki GS %61.5 ve %46.4 olarak belirlenmiştir. Hastalarımızdan elde edilen sonuçlar literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Larinks kanserleri, radyoterapi, postoperatif, nüks

ABSTRACT

Gültekin, M., Retrospective Study of Patients with Laryngeal Carcinoma, Hacettepe University, Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology. Ankara, 2007. Definitive or postoperative radiotherapy (RT) is the most widely used treatment approach in the laryngeal carcinoma. In this thesis, a total of 718 patients with laryngeal carcinoma treated at our department between December 1993 and February 2007 were retrospectively evaluated. There were 23 (3.4%) female and 649 (96.6%) male with a median age of 57 (range, 25-65 years). Patients were analyzed in three main groups; definitive [T1N0 glottic (271, 37.7%), T2N0 glottic (45, 6.3%), T1-2 supraglottic (53, 7.4%) and locally advanced stage (104, 14.5%)], postoperative [after the partial laryngectomy (58, 8%) and total laryngectomy (132, 18.4%)] and recurrent (55, 7.7%). The patients, tumor and treatment characteristics and the corresponding results were separately evaluated for each group. For patients with *T1N0 glottic* carcinomas, 2 and 5 years of overall survival (OS) was %96.1 and %89.2, locoregional control (LRC) was %89.5 and %88.1. For patients with *T2N0 glottic* carcinomas, OS was %94.6 and %86.5, LRC was %82.7 and %78.7. For *T1-T2 supraglottic* carcinomas, OS was %76.9 and %62.4, LRC was %85.6 and 82.3. For patients with *locally advanced* laryngeal carcinomas, OS was %67.8 and %39.7, LRC was %84.2 and 69.8, disease free survival (DFS) was %71.3 and %49. For patients with RT after *partial laryngectomy*, OS was %85.6 and %68, LRC was %87.9 and %85.3, DFS was %65.8 and %48.3. For patients with RT after *total laryngectomy*, OS was %77.2 and %62.4, LRC was %90.7 and 80.2, DFS was %83.1 and %70.7. For patients with RT after *recurrence*, OS was %61.5 and %46.4. The results of this retrospective study were discussed based on the literature data.

Key words: Laryngeal carcinoma, radiotherapy, postoperative, recurrence

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Anatomi	3
2.1.1. Yayılma Yolları	5
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.3. Semptom ve Bulgular	7
2.4. Patolojik Sınıflama	7
2.5. Tanı	9
2.6. Evreleme	10
2.7. Prognostik Faktörler	11
2.8. Tedavi	11
2.8.1. Supraglottik Kanser	12
2.8.2. Glottik Kanser	14
2.8.3. Subglottik Kanser	17
2.8.4. İleri Evre Larinks Kanseri	17
2.8.5. Rekürren Larinks Kanseri	19
2.8.6. Servikal Lenf Nodu Metastazı Tedavisi	20
2.8.7. Postoperatif Radyoterapi	22
2.8.8. Radyoterapi Tekniği	22
2.9. İzlem	24
2.10. Yan Etkiler	24
HASTALAR VE YÖNTEM	26

3.1.	T1N0M0 Glottik Larinks Kanseri	27
	3.1.1. Hasta Özellikleri	27
	3.1.2. Tümör Özellikleri	28
	3.1.3. Tedavi Özellikleri	28
3.2.	T2 Glottik Larinks Kanseri	29
	3.2.1. Hasta Özellikleri	29
	3.2.2. Tümör Özellikleri	30
	3.2.3. Tedavi Özellikleri	30
3.3.	T1-T2 Supraglottik/Transglottik Larinks Kanseri	31
	3.3.1. Hasta Özellikleri	31
	3.3.2. Tümör Özellikleri	32
	3.3.3. Tedavi Özellikleri	33
3.4.	İleri evre Larinks Kanseri	33
	3.4.1. Hasta Özellikleri	33
	3.4.2. Tümör Özellikleri	34
	3.4.3. Tedavi Özellikleri	35
3.5.	Parsiyel Larinjektomi Sonrası Radyoterapi	36
	3.5.1. Hasta Özellikleri	36
	3.5.2. Tümör Özellikleri	38
	3.5.3. Tedavi Özellikleri	38
3.6.	Total Larinjektomi Sonrası Radyoterapi	40
	3.6.1. Hasta Özellikleri	40
	3.6.2. Tümör Özellikleri	41
	3.6.3. Tedavi Özellikleri	41
3.7.	Nüks Sonrası Radyoterapi Uygulanan Olgular	43
	3.7.1. Hasta Özellikleri	43
	3.7.2. Tümör Özellikleri	43
	3.7.3. Tedavi Özellikleri	44
3.8.	Hasta İzlemi	46
	3.8.1. Radyoterapi Öncesi ve Sırasında	46
	3.8.2. Radyoterapi Sonrası	46
3.9.	İstatistiksel Yöntem	47

BULGULAR	48
4.1. T1N0M0 Glottik Larinks Kanseri	48
4.2. T2 Glottik Larinks Kanseri	50
4.3. T1-T2 Supraglottik/Transglottik Larinks Kanseri	51
4.4. İleri Evre Larinks Kanseri	52
4.5. Parsiyel Larinjektomi Sonrası Radyoterapi	54
4.6. Total Larinjektomi Sonrası Radyoterapi	55
4.7. Nüks Sonrası Radyoterapi	56
TARTIŞMA	58
5.1. Erken Evre Larinks Kanseri	58
5.2. İleri Evre Larinks Kanseri	61
5.2.1. Definitif Radyoterapi	62
5.2.2. İndüksiyon Kemoterapisi	65
5.2.3. Konkomitan Kemoradyoterapi	69
5.3. Postoperatif Radyoterapi	72
5.4. Nüks Larinks Kanseri	76
5.5. İkincil Kanserler	77
5.6. Yan Etkiler	77
SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR	81
EKLER	102
EK 1: Primer larinks kanserleri histolojik tipleri (WHO, 1991)	
EK 2: Larinks kanserleri TNM tanımlaması (T-evresi)	
EK-3: Larink kanserleri TNM tanımlaması (N-evresi)	
EK-4: AJCC evre gruplaması	
EK-5: RTOG akut radyasyon morbiditesi skollama kriterleri	
EK-6: RTOG/EORTC geç radyasyon morbiditesi skollama kriterleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CAIR	Continuous Accelerated Irradiation
CBM	Sisplatin+Bleomisin+Metotreksat
CF	Sisplatin+5-Florourasil
CHART	Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Treatment
DAHANCA	Danimarka Baş Boyun Kanserleri Grubu
DFS	Disease free survival
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
frk	Fraksiyon
5-FU	5-florourasil
GORTEC	French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group
GS	Genel Sağkalım
Gy	Gray
HPV	Human Papilloma Virus
HS	Hastalıksız Sağkalım
KBB	Kulak Burun Boğaz
KBD	Kapsamlı Boyun Diseksiyonu
KİS	Karsinoma in situ
KRT	Kemoradyoterapi
KSS	Kanser Spesifik Sağkalım
KT	Kemoterapi

kTNM	Klinik Tumör-Nod-Metastaz Evresi
LBK	Lokal-Bölgesel Kontrol
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
LRS	Lokal Rekürrenssiz Sağkalım
MACH-NC	Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer
MDACC	M. D. Anderson Kanser Merkezi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
P	Platin
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
pTNM	Patolojik Tumör-Nod-Metastaz Evresi
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SBD	Selektif Boyun Diseksiyonu
SEER	Surveillance Epidemiology and End Results
SKL	Suprakrikoid Larinjektomi
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCF	Dosetaksel-Sisplatin-5-Florourasil
TÖP	Trakeoözefageal Puncture
UFT	Urasil-Tegafur
UICC	International Union Against Cancer
UMS	Uzak Metastazsız Sağkalım
VA	Veterans Affairs
VPL	Vertikal Parsiyel Larinjektomi
YHK	Yassı Hücreli Kanserler

ŞEKİLLER**Şekil****Sayfa**

2. 1. Larinks anatomisi	3
2. 2. Larinksin dıştan görünümü	4

TABLOLAR

Tablo

Sayfa

2.1.	Larinks kanserlerinde tanı algoritması	10
2.2.	Boyun diseksiyonları sınıflandırması	21
2.3.	T evresi ve larinks primer bölgesine göre elektif boyun diseksiyonu endikasyonları	22
3.1.	Tedavi grupları	26
3.2.	T1N0M0 glottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri	27
3.3.	T1N0M0 glottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri	28
3.4.	T2 glottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri	29
3.5.	T2 glottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri	30
3.6.	T1-T2 supraglottik/transglottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri	31
3.7.	T1-T2 supraglottik/transglottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri	32
3.8.	İleri evre larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri	34
3.9.	İleri evre larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri	35
3.10.	Parsiyel larinjektomi uygulanan hastaların tedavi öncesi özellikleri	37
3.11.	Parsiyel larinjektomi uygulanan hastalarda tümör özellikleri	39
3.12.	Total larinjektomi uygulanan hastaların tedavi öncesi özellikleri	40
3.13.	Total larinjektomi uygulanan hastalarda tümör özellikleri	42
3.14.	Nüks sonrası RT uygulanan olgularda tedavi öncesi özellikler	43
3.15.	Nüks sonrası RT uygulanan olgularda tümör özellikleri	45
4.1.	Tek değişkenli analiz sonuçları (5 yıllık LBK ve KSS)	49
4.2.	Tedavi protokolüne göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları	53
4.3.	İndüksiyon KT cevabına göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları	54

GİRİŞ

Larinks konuşma, solunum ve yutkunma fonksiyonları açısından hayati öneme sahip bir organdır. Bu organın kanserlerinde gerek hastalığın etkisi, gerekse de uygulanan tedaviler sonucunda hastalarda hayat kalitesi ciddi olarak olumsuz etkilenmektedir. Bu nedenle larinks kanserlerinde en etkili yaklaşım kanserden korunma ve erken tanı olmalıdır. Erken tanı ile hastalar fonksiyon koruyucu tedaviler ile trakeal stomadan korunabilmekte, seslerini koruyabilmekte ve aynı zamanda tedavi başarı şansları da artmaktadır.

Erken evre larinks kanserlerinde tedavi başarı şansı % 80-90 iken, tedavi modalitesinden bağımsız olarak bu oran ileri evre hastalıkta % 60'lara kadar düşmektedir. Son yıllarda larinks kanserleri tedavisindeki gelişmelere bağlı olarak, ileri evre hastalıkta da tedavi başarı oranlarında önemli artışlar sağlanmıştır.

Larinksin bölümlerine göre kanserin yayılım yolları, hastaların başvuru şekilleri ve tedavisi oldukça farklılık göstermektedir.

Hastalık yaygınlığının tanımlanmasında fiberoptik laringoskopi ile fizik muayene, Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) gibi radyolojik yöntemlerdeki önemli gelişmeler ile hastalar daha doğru bir şekilde evrenmekte ve uygun şekilde tedavi edilebilmektedir.

Fonksiyon koruyucu yaklaşımlar son yıllarda oldukça ağırlık kazanmaktadır. Yapılan çalışmalardaki primer sonlanım noktasını genellikle larinksin korunması oluşturmaktadır. Bu nedenle cerrahi ve radyoterapinin (RT) yanında kemoterapi (KT) de çeşitli küratif tedavi modalitelerinin önemli bir parçası olarak karşımıza çıkmaktadır (1). Yine son yıllarda çeşitli organ koruyucu cerrahi teknikleri geliştirilmiş ve bunun sonucunda total larinjektomi uygulamaları azalmıştır. Günümüzde ileri evre larinks kanserlerinin standart

tedavisi organ korumaya yönelik olarak sisplatin ile eş zamanlı uygulanan RT'dir (162).

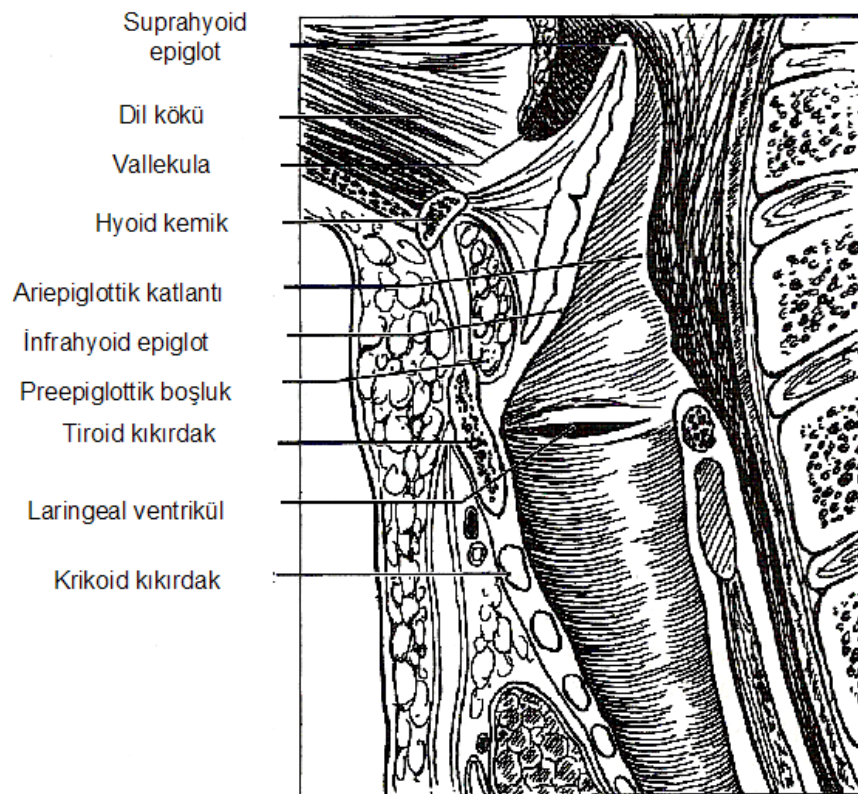
Larinks kanserlerinin yüksek oranda tedavi edilebilir bir hastalık olması nedeniyle, tedavi seçimindeki en önemli belirleyicilerden biri de uygulanacak olan tedavilerin getireceği morbiditedir. Bu nedenle başarı şansı yüksek olan hastalarda mümkün olan en az yan etkiye sahip tedaviler uygulanmalıdır. Yine bu hastalarda en önemli sorunlardan biri de ikinci primer kanser gelişimidir. Baş boyun kanserlerinde ikinci primer kanserlerin insidansı %10-30'dur. Sıklıkla akciğer ve özefagus kanserleri görülmektedir (2). Bu nedenle larinks kanseri tanısı olan hastalar ikinci primer kanser olasılığı açısından yakın takip edilmeli ve kanserojen ajanlara maruziyet önlenmeye çalışılmalıdır.

Bu tez çalışmasında, anabilim dalımızda tedavi edilen larinks kanserli olguların tedavi sonuçlarını incelemek ve larinks kanserleri ile ilişkili prognostik faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

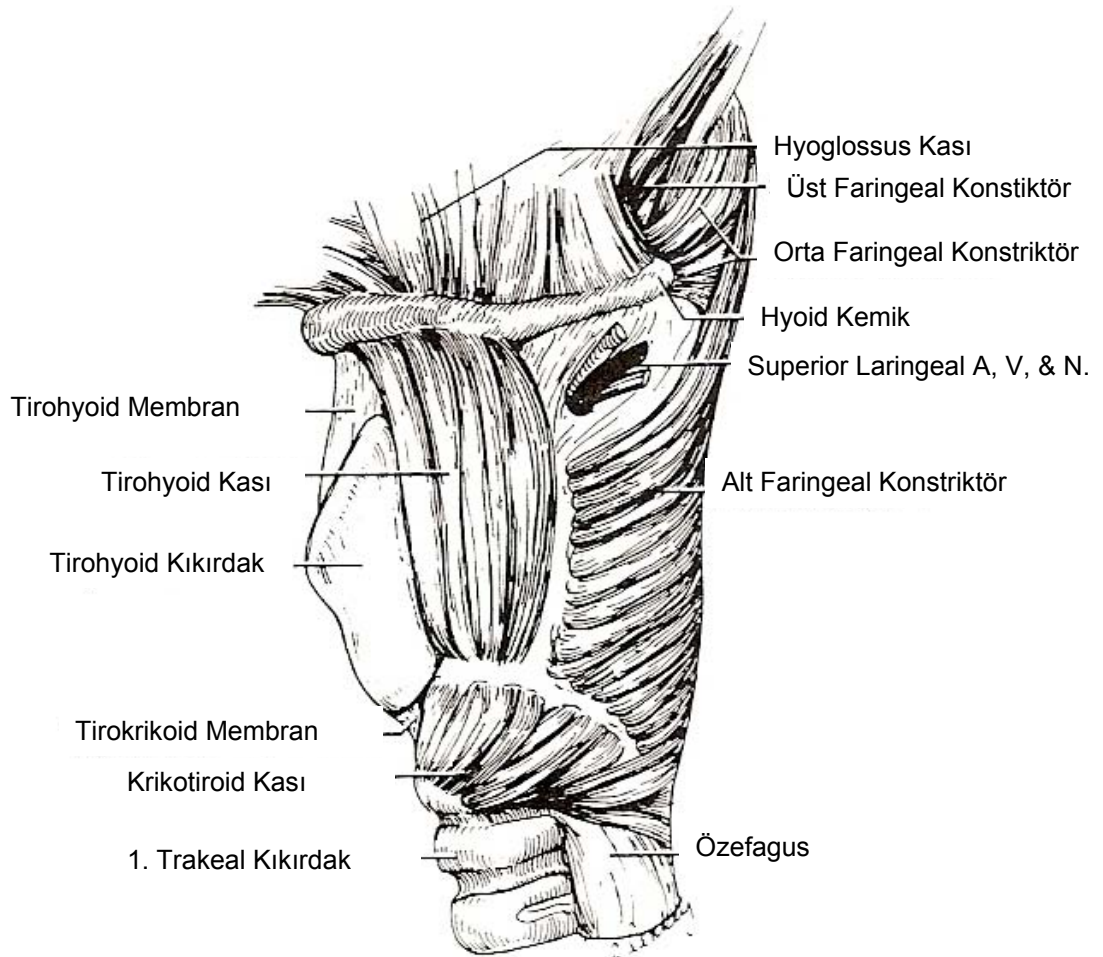
Larinks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölümden meydana gelir. Supraglottik larinks yalancı vokal kordlar, ventriküller, aritenoidler, ariepiglottik katlantılar, suprahoid ve infrahyoid epiglottan oluşmaktadır. Glottik larinks, gerçek vokal kordların üst ve alt yüzleri ile ön ve arka komissürleri içerir. Subglottik larinks ise vokal kordların altındaki bölümdür. Subglottik larinks vokal kordların serbest kenarının 5 mm altından başlayarak krikoid kıkırdığın alt sınırına kadar uzanan bölgeyi temsil eder (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Larinks anatomisi - Perez ve ark. (11)'ndan alınmıştır.

Larinks önden suprahoid epiglot ön yüzü, tirohyoid membran, ön komissür ve subglottik bölgenin ön duvarı (tiroid kıkırdak, krikotiroid membran ve krikoid kıkırdak ön kavsi), arka ve yandan ariepiglottik katlantılar, aritenoid bölge, aritenoidler arası boşluk ve subglottik alanın arka yüzü, üst ve yandan epiglot yan sınırı ile, alttan ise krikoid kıkırdak ile sınırlanmaktadır. Vokal kordlar 3-5 mm kalınlığındadır.

Larinksin iç kasları tarafından kord hareketleri kontrol edilirken, dış kasları yutma fonksiyonu ile ilişkilidir. Larinksin iç kas hareketlerini rekürren laringeal sinir sağlar. Krikotiroid kası, larinks iç kaslarından olup hareketlerini rekürren laringeal sinirin dalı olan yukarı laringeal sinir sağlamaktadır ve vokal kordların gerilme ve uzamasından sorumludur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Larinksin dıştan görünümü - Perez ve ark. (11)'ndan alınmıştır.

Epiglotun laringeal yüzeyi ve vokal kordların serbest kenarı yassı hücreli epitel ile örtülüken kalan diğer bölümler yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile örtülüdür. Larinksin arterleri yukarı ve aşağı tiroid arterlerin dallarıdır.

2.1.1 Yayılma Yolları

Glottik ve supraglottik kanserlerin oranı yaklaşık olarak 3:1'dir. Subglottik kanserler ise oldukça nadir görülmekte olup larinks kanserlerinin yaklaşık %2'sidir. Tanı anında larinks kanserlerinin yaklaşık üçte ikisi larinkste sınırlı iken, %10'dan azı uzak metastaz ile başvurmaktadır (3).

Supraglottik yapılar zengin bir kapiller lenfatik ağı sahiptir. Sıklıkla subdigastrik ve internal juguler zincir lenf nodlarına boşalırlar. Gerçek vokal kordların kapiller lenfatik ağı seyrektr. Bu nedenle glottik kanserlerin, tümör supraglottik ya da subglottik bölgeye yayılmadığı sürece lenfatik yayılma olasılığı düşüktür. Tanıda lenf nodu metastazı sıklığı glottik T1-T2 lezyonlar için yaklaşık %5, T3-T4 tümörler için ise %20'dir (4). Sıklıkla üst-orta jugüler ve paratrakeal lenf nodları tutulur (5). Supraglottik kanserlerde ise tanıda hastaların %55'inde lenf nodu metastazı görülür.

Paraglottik ve preepiglottik boşluklar larinksin eksternal çatısı (tiroid-krikoid kıkırdak ve hyoid kemik) ile larinksin iç komponentleri (epiglot, kaslar ve ligamentler) arasında yer alır. Bu boşluklar yağ ile doludur ve infiltrasyonlara duyarlıdır. İnfiltratif tümör, tiroid kıkırdak altı ve üstündeki ligamentler boyunca bu boşluklar yardımıyla boyuna yayılabilir (3).

Subglottik larinks nispeten az kapiller lenfatiklere sahiptir. Bunlar krikotiroid membran aracılığıyla pretrakeal (Delphian) lenf nodlarına ve krikotrakeal membran arkası boyunca uzanarak paratrakeal ve alt juguler lenf nodlarına ulaşırlar. Ayrıca direk krikoid kıkırdağı da invaze edebilirler. Sıklıkla

üstte gerçek vokal kordların alt yüzünü tutarlar ve çoğu zaman lezyonun glottik veya subglottik kaynaklı olduğunu anlamak oldukça zorlaşır.

2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Larinks kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %2'sini oluşturur ve cilt kanserleri hariç en sık görülen baş-boyun kanseridir. 1998-2002 Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) verisine göre toplam insidansı Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 100.000 kişide 3,8 vakadır (6).

Larinks kanserleri hemen her zaman erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, cinsiyet oranı giderek değişmektedir. 1956 yılında bu oran 15:1 iken, günümüzdeki cinsiyetler arasındaki sigara içme alışkanlıklarındaki değişiklikler ile beraber 5:1'e düşmüştür (7). Avrupalı erkeklerde, larinks kanseri insidansı yaşla artmakta, sıklıkla 65 yaş üstü erkeklerde tanı konulmakta (tüm vakaların %45'i) ve 6.-7. dekatlarda zirve yaparak yılda 100.000'de 50 yeni vaka ortaya çıkmaktadır (8).

Laringeal karsinogenezdeki en önemli risk faktörü tütün, ikinci en önemli risk faktörü ise alkoldür (9). Birçok seride, larinks yassı hücreli kanserli (YHK) hastaların %95'den fazlasında tümör tanısından önce tütün ve/veya alkol tüketimi hikayesi mevcuttur (10). Alkol bağımsız bir risk faktörü olmaktan çok tütün ile sinerjistik etki göstermektedir. Sigara içmeyen alkol bağımlısı kişilerde larinks kanserleri nadir görülmektedir (12). Tütün daha çok glottik kanserler için alkol ise supraglottik kanserler için risk faktörüdür (13). Puro ve pipo içimi de larinks kanseri ile ilişkili olmakla birlikte tartışmalıdır (12,14).

Larinks kanseri oluşumunda rol alan diğer faktörler ise çevresel karsinojenler (asbest, hardal gazı, nikel, is ve katran), kronik gastroözefageal ve safra reflüsü, sesin yanlış kullanımı, kronik larenjit, viral enfeksiyonlar

[Human Papilloma Virus (HPV) onkojenik suşları], diyetle ilgili faktörler, iyonize radyasyon ve bireysel yatkınlıktır (10, 15-20).

2.3. Semptom ve Bulgular

Larinksin en önemli fonksiyonları havayolu açıklığını sağlamak, trakeabronşiyal ağacı aspirasyonlardan korumak ve fonasyonu sağlamaktır. Larinksteeki tümörün boyutu, yeri ve invazyon derinliğine bağlı olarak değişik derecelerde fonksiyon kayıpları meydana gelebilmektedir. Ses kısıklığı, boğaz ağrısı, nefes darlığı, yutma güçlüğü ve boğazda şişlik hissi gibi semptomlar erken ya da ileri evre larinks kanserlerinde görülebilmektedir. Larinks kanserlerinde ilk klinik bulgunun sıklıkla lenf nodu metastazı olabilmesi nedeniyle servikal yumuşak doku şişlikleri dikkatle incelenmelidir (21).

Supraglottik kanserli hastalar genellikle boğaz ağrısı, kulak ağrısı, ses kalitesinde bozulma ("sıcak patates yutmuş" sesi) ya da büyümüş boyun nodları ile ileri evre hastalık şeklinde başvururlar. Glottik kanserli hastalar ise sıklıkla ses kısıklığı nedeniyle erken dönemde başvururlar ve hastalık progresyonu ile hava yolu tıkanıklığı gelişebilir. Subglottik bölge kanserleri nadir görülür ve hava yolu tıkanıklığı ya da vokal kord immobilitesi ile karşımıza çıkarlar.

Üç haftadan uzun süredir devam eden ses kısıklığı ya da 6 haftadan uzun süreli boğaz ağrısı, yutma güçlüğü ve kulak ağrısı varlığında hastalar mutlaka bir Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanına başvurulmalıdır (22).

2.4. Patolojik Sınıflama

Primer larinks kanserlerinin %95'den fazlasını YHK'ler meydana getirir (23). Sıklıkla iyi diferansiye tümörlerdir. Kalan %5'lik bölümü ise mukoepidermoid kanserler, adenoid kistik kanserler, nöroendokrin tümörler

sarkomlar ve lenfomalar oluşturmaktadır (24). EK 1’de primer larinks kanserlerinin histolojik tipleri özetlenmiştir.

Larinks kanserleri, premalign atipi ya da displaziden, karsinoma in situ (KİS)’ya ve yüzeysel YHK’lerden invaziv kanserlere uzanan geniş bir spektrumu içermektedir. Prekanseröz lezyonlar ilerideki dönemde invaziv kansere dönüşme riski olan lezyonları temsil etmektedir. Sınıflandırma atipinin derecesine göre yapılmaktadır (25). Grup I, II ve III hastalarda sırasıyla %10, 24 ve 58 oranında invaziv karsinom gelişmektedir.

- Grup I: yassı hücreli hiperplazi ± keratoz, atipisiz
- Grup II: yassı hücreli hiperplazi ± keratoz, + atipi ya da displazi
- Grup III: KİS
- Mikroinvaziv ya da yüzeysel stromal invazyonlu karsinom
- İnvaziv karsinom

KİS lamina propria’yı aşmamış, epiteldeki karsinomatöz değişiklikleri içeren bir patolojik tanımlamadır. Sıklıkla vokal kordlarda ortaya çıkar. Bazal memran boyunca invazyona neden olan lezyonlara ise invaziv kanserler denilmektedir. Biyopsi örneği histolojik değerlendirme için çok küçük ya da yüzeysel ise invaziv tümör atlanabilmektedir.

Baş-boyun kanserlerindeki en önemli problem “alan kanserleşmesi”dir (26). İlk kez 1953 yılında tanımlanan bu kavram, makroskopik olarak görünen tümörün ötesindeki prekanseröz değişiklikleri ifade etmektedir. Üst gastrointestinal ve solunum sistemi kanserlerinin etiyolojisinde rol oynayan etkenlerin benzer dokularda, aynı özellikte farklı kanserlere neden olabilmesidir (sekonder primer tümörler).

Verrüköz kanserlerin görülme sıklığı %1-2’dir (27). Lokal agresif ancak metastaz yapmayan iyi farklılaşmış formdur. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar nadiren supraglottik bölgede ortaya çıkan, hızlı

büyüyen, erken yayılan ve kemoterapötiklere duyarlı olan ancak kötü prognozlu bir alt gruptur.

Nadiren diğer kanserlerin larinkse metastazları da olabilmektedir ($\leq 0.2\%$) (28). En sık kütanöz melanomlar, takiben renal hücreli karsinom, meme ve akciğer kanserlerinin metastazları görülebilmektedir.

Bölgelere göre hücresel özellikler değişiklik gösterebilir. Supraglottik bölge lezyonları nonkeratinize ve kötü farklılaşmışlardır ve genel olarak lokal davranışları daha agresif seyirlidir (29). Gerçek vokal kord lezyonları ise sıklıkla iyi farklılaşmış ve lokal olarak daha az agresiftirler.

2.5. Tanı

Larinks kanserlerinin tanısındaki ilk basamak ayna ve indirek laringoskop (flexible ya da rijit) ile tam bir KBB muayenesinin yapılmasıdır. Vokal kord hareketleri, tümör lokalizasyonu ve uzanımı dikkatlice değerlendirilmelidir. Genel anestezi altında yapılan direkt laringoskopi ile tümör yaygınlığı, ön komissür, laringeal ventrikül, subglottis ve priform sinüs gibi larinks yapıları doğru bir şekilde değerlendirilerek, eş zamanlı biyopsi alınabilir (21).

BT ve MRG ile tümör hacmi, kıkırdak tutulumu, preepiglottik boşluk invazyonu, dil kökü tutulumu, larinks dışına uzanım, subglottik alan ve boyun nodları hakkında bilgi edinilerek daha doğru bir evrelendirme yapılabilir. Tercihen radyolojik tetkikler biyopsi öncesinde yapılmalıdır. BT ile hastaların %20'sinde daha ileri evre hastalık varlığı ortaya çıkmaktadır (30). Palpasyon ile servikal lenf nodu metastazı varlığı ya da yokluğu değerlendirmesinde yanlış negatiflik oranı %20-51'dir (31). Bu nedenle T1 ve erken evre T2 vokal kord tümörlerinde genellikle gerekli olmasa da diğer larinks lezyonlarında BT çekilmesi önerilmektedir. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), organ koruyucu yaklaşımlar sonrasında RT sonrası doku değişiklikler ile lokal

rekürren tümör ayrımı açısından değerli bir tetkiktir (32). Larinks kanserleri tanısında Florida Üniversitesi'nde uygulanan algoritma tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. Larinks kanserlerinde tanı algoritması

Genel
Hikaye
Fizik Muayene
İndirek Laringoskopi (+fotoğraf)
Direk Laringoskopi
Biyopsiler
Radyografik Çalışmalar
Akciğer grafisi
Kontastlı BT (biyopsi öncesi)
MRG (seçilmiş vakalarda)

2.6. Evreleme

Larinks kanserleri evrelemesi, American Joint Committee on Cancer (AJCC, 6. baskı, 2002) ve AJCC ile aynı olan International Union against Cancer (UICC, 6. baskı, 2002) evreleme sistemine göre yapılmaktadır (EK 2-4) (33). Evreleme ile ortak bir dil oluşturulmakta ve çalışma sonuçları karşılaştırılabilmektedir. Evreleme sistemi ile hastalığın boyutu tedavi öncesi [klinik Tümör-Nod-Metastaz Evresi (kTNM)] ve sonrası [patolojik Tümör-Nod-Metastaz Evresi (pTNM)] değerlendirilebilir. Ancak mevcut evreleme sistemi ideal olmaktan uzaktır. AJCC'de tanımlanmamakla birlikte T2 glottik kanserler vokal kord hareketleri normal ise T2a, bozulmuş ise T2b olarak değerlendirilirler. 1992 ve 2002 evreleme sistemi arasındaki en önemli farklılık supraglottik kanserlerin dil kökü mukozasını ve/veya priform sinüs iç duvarını invaze etmesi halinde T4 ya da T3 yerine T2 olarak değerlendirilmesidir. T4 lezyonlar da rezeke edilebilir (T4a) ve *unrezekeable* (T4b) olarak iki gruba ayrılmıştır. Tümörün köken aldığı bölge erken T evreli lezyonlarda doğru olarak belirlenebilirken, büyük lezyonlarda belirlenebilmesi

güçtür ve sıklıkla tümörün en büyük bölümünün olduğu yerleşime göre belirlenir.

2.7. Prognostik Faktörler

Primer tümör boyutu ve nodal hastalık prognozun en önemli belirleyicileridir. Birçok seride nodal tutulumun sağkalım için en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Lenf nodu metastazı varlığı sağkalımı yarı yarıya azaltmaktadır (34). Tiroid çentiğinin altında olan alt boyun lenf nodu metastazlarında, üst boyunda olan metastazlara göre hastalığa spesifik sağkalımın daha kötü olduğu bildirilmiştir. Glottik tümörler, supraglottik ya da subglottik tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir (35). Primer tümör hacmi, RT ile sağlanan lokal kontrol oranı ile mutlak ilişkilidir. Uzayan RT süresi lokal kontrol ve sağkalım ile ilişkilidir (36). Bourhis ve ark.'nın yaptığı metaanalizde, RT etkinliğinin artan hasta yaşı ile düştüğü gösterilmiştir (37). Alkol tüketimi sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir (38). Genel olarak larinks kanserleri kadınlarda erkeklere göre daha iyi prognozludur.

Cerrahi öncesi trakeotomi açılması, stomal rekürrens riskini arttırarak sağkalım oranını azaltabilmektedir (39). Bcl 2, p53 ve bax gibi bazı genlerin üzerinde çalışılmaktadır ve bcl 2'nin olası prognostik etkisi bulunmaktadır (40, 41). Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ekspresyonunda artış kötü prognostik faktördür (42). Birden fazla primer tümör varlığı da siktir ve prognoz açısından önemli bir değişkendir (43).

2.8. Tedavi

Larinks kanserlerinin tedavisi lokalizasyonlarına göre erken ve ileri evre olarak özetlenecek, ayrıca rekürren hastalık ve postoperatif adjuvan tedavi sonuçları tartışılacaktır.

2.8.1. Supraglottik Kanser

Glottik kanserlerde olduğu gibi supraglottik kanserlerde de en uygun tedavi şekli tartışmalıdır. Erken evrelerde dahi hastaların 1/3'ünde palpable servikal lenf nodu metastazı varlığı ya da 1/3'ünde elektif boyun diseksiyonunda subklinik nodal tutulum olması nedeniyle primer tümöre ek olarak boyun lenfatiklerinin tedavisi gereklidir (44-46).

Larinks fiksasyonu ya da lenf nodu metastazı olmayan küçük yüzeysel lezyon varlığında (T1N0 ve T2N0) yalnız RT ya da yalnız cerrahi (lazer ile eksizyon dahil) seçeneklerinden biri tercih edilebilir. Her iki tedavi şeklinde de tedavi başarı oranları benzerdir.

Erken ya da orta evre supraglottik larinks kanserlerinde ses koruyucu tedavi seçenekleri supraglottik larinjektomi ya da RT'dir (45-50). Lokal kontrol oranları cerrahi serilerde %80 ile %90 aralığında değişmektedir ancak hastaların büyük bir kısmı cerrahi sonrası RT almışlardır (47-52). Glottik bölge ve aritenoid tutulumu olmayan T2 ve T3 tümörlerde standart tedavi şekli horizontal supraglottik larinjektomidir. Aynı zamanda vallecula ve dil köküne sınırlı uzanımı bulunan vakalarda da tercih edilmektedir. Supraglottik larinjektomide ventriküllerin üzerindeki larinks yapıları (epiglot, preepiglottik boşluk, yalancı vokal kord, tiroid kıkırdak üst segmenti ve bazen de hyoid kemik) çıkarılmaktadır. Bu yöntem ile vokal kordlar korunduğu için ses kalitesi iyidir. Hastalık evresi ilerledikçe, lokal kontrol oranları RT ile karşılaştırıldığında supraglottik larinjektomi lehinedir (53). Glottik (tiroid kıkırdak iç korteks erezyonu dahil) ya da paraglottik boşluk tutulumu olan, en az bir aritenoid kıkırdağı korunmuş ve subglottik uzanımı olmayan T3 supraglottik kanserlerde krikohyoido-peksi ya da krikohyoido-epiglottito-peksi ile birlikte parsiyel suprakrikoid larinjektomi (SKL) yapılması düşünülebilir. Bu yöntemde tüm tiroid kıkırdak ve her iki vokal kord çıkarılırken, krikoid ve en az bir aritenoid ± epiglot üst yarısı korunur. Bu işlemin avantajı, havayolu devamlılığının ve normal oral alımın sağlanabilmesi, trakeostominin

kapatılabilmesi ve onkolojik sonuçlarının iyi olmasıdır (54, 55). En önemli cerrahi sonrası komplikasyon kötü ses kalitesi, yutma güçlüğü ve aspirasyondur (56).

Özetle belirtmek gerekirse; bulky ve infiltratif (yalancı vokal kord, infrahyoid epiglot invazyonu ya da vokal kord fiksasyonu) T2-3 tümörlerde medikal açıdan engel yoksa supraglottik larinjektomi ve endikasyon varlığında postoperatif RT uygulanmaktadır. RT ise, daha çok küçük, egzofitik lezyonlar (T2 / *favorable* T3) ya da medikal nedenlerle ses koruyucu cerrahiye uygun olmayan bulky tümör varlığında gündeme gelmektedir.

T2-3 supraglottik kanserlerde akselere RT ile elde edilen lokal kontrol oranları konvansiyonel tedavilere göre daha iyidir (53, 57, 58). Danimarka Baş Boyun Kanserleri Grubu (DAHANCA) çalışmasının alt grup analizinde akselere RT'nin özellikle supraglottik kanserlerde etkili olduğu gösterilmiştir (59).

Klinik lenf nodu metastazı varlığının lokal kontrol üzerine etkisi pek çok çalışmada araştırılmıştır. Wall ve ark. lenf nodu metastazı varlığının lokal kontrol oranlarını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (60). Yine benzer olarak Wang ve ark. akselere RT ile lokal kontrol oranlarının nod negatif hastalarda %86 iken, nod pozitif hastalarda %46'ya düştüğünü bildirmişlerdir (61). Ancak bunların aksine, lenf nodu metastazının lokal kontrol oranlarını etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır (62).

İleri T3,T4 lezyonlar, performansı düşük olan ve parsiyel cerrahi sonrası olası solunum sistemi komplikasyonlarını tolere edemeyecek olan hastalar için total larinjektomi ± RT, yalnız RT ya da kemoradyoterapi (KRT) seçenekleri gündeme gelmektedir.

2.8.2. Glottik Kanser

KIS tedavisi tartışmalıdır. Biyopsi sonrası izlem, vokal kord stripping, kordektomi, açık parsiyel larinjektomi ve primer RT tedavi seçenekleridir (63). Tüm lezyonların invaziv karsinoma dönüşmemesine rağmen, Hintz ve ark. bekle ve gör politikası ile hastaların yaklaşık üçte ikisinde ses koruyucu tedavilere uygun olmayan invaziv kanser geliştiğini rapor etmişlerdir (64). Ayrıca displaziden invaziv tümöre kardeş lezyonların birlikte bulunabildiği ve biyopsilerin invaziv tümörlere denk gelmemesi göz önünde bulundurulmalıdır. KIS'larda sıklıkla tercih edilen tedavi yaklaşımı cerrahidir (63, 65, 66). RT rekürrenslerde ya da sınırlı cerrahiye uygun olmayan diffüz lezyonlarda tercih edilmektedir. RT ile elde edilen lokal kontrol oranları % 70 ile 100 arasında değişmektedir (67-70).

Erken evre glottik kanserlerde (T1N0) kabul gören tedavi şekilleri lazer ile eksizyon, laringofissür, parsiyel larinjektomi ya da RT'dir (71-73). Onkolog, RT ya da ses koruyucu parsiyel cerrahi seçeneklerini önermeli ve tedavi seçimi hasta tercihleri göz önüne alınarak yapılmalıdır. Tedavi seçimindeki en önemli faktörlerden birisi de ses kalitesidir. Literatürdeki veriler sıklıkla retrospektif tek merkezli çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışmalarda cerrahi (eksizyon, kordektomi, hemilarinjektomi) ile RT sonuçları benzer bulunmuştur. Ancak iki tedavi modalitesinin karşılaştırıldığı prospektif bir çalışma yapılmamıştır. Dey ve ark., RT ile açık cerrahi/endolaringeal cerrahi etkinliğini karşılaştırmış ve her iki tedavi modalitesinin de birbirine üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir (74). RT ile lokal kontrol oranları %85 ile %95 aralığında değişmektedir (75-77, 78).

Rekürrens sonrası kurtarma cerrahisi olarak sıklıkla total larinjektomi gereklidir ve kontrol oranları %95'in üzerindedir (79, 80). Nadiren ses koruyucu parsiyel larinjektomi yapılabilmektedir (81, 82).

Günümüzde endoskopik lazer cerrahisi giderek popülerite kazanmaktadır. Bu işlemin en büyük avantajı tiroid kıkırdağın korunması ve bir günlük işlem olmasıdır. Ancak deneyimli ellerde yapılması gereklidir. Ön komissüre uzanım olması kontraendikasyon oluşturmaya da teknik zorluğa yol açmaktadır. Endoskopik cerrahi sonrası, daha ileri de kullanılmak üzere RT seçeneği de elde kalabilecektir (21). Lazer ile tedavi edilen hastalarda daha sık ses kısıklığı olmaktadır ve RT ile elde edilen ses kalitesi daha iyidir (83, 84).

T2 glottik kanserlerdeki RT ile lokal kontrol oranları %65 ile %80 aralığında değişmektedir (82, 85-87). Kord hareketlerindeki bozulma RT sonuçlarını olumsuz yönde etkilemektedir (78, 88, 89, 26). T2b tümörlerde mümkünse hemilarinjektomi yapılmasının daha uygun olacağını gösteren yayınlar mevcuttur (41, 64, 90). Wang ve ark., normal kord hareketleri olan T2 tümörlerde 2 frk/gün RT ile lokal kontrol oranlarının daha iyi olduğunu göstermişlerdir (80). M. D. Anderson Kanser Merkezi (MDACC)'den yapılan çalışmada ise fraksinasyondan bağımsız olarak immobilitenin bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (57). Bunun yanında kord hareketlerinin olumsuz etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (91, 92). Yine bir diğer prognostik faktör de ön komissür tutulumudur. Sıklıkla beklenmedik tiroid kıkırdak invazyonuna işaret eder. Lee ve ark.'ları ön komissür tutulumu olan hastalarda lokal kontrol oranlarının düşük olduğunu göstermişlerdir. Ancak bu hastalarda tümör yükü fazladır ve sıklıkla farkedilmemiş subglottik hastalık mevcuttur (26). Bu nedenle benzer birçok çalışmada subglottik yayılım olan olgularda sonuçların kötü olması hastalığın yaygınlığına bağlanmaktadır ve kötü prognostik faktör olarak kabul görmemektedir (93).

T2 glottik kanserlerde hiperfraksinasyon ile toplam doz arttırılarak lokal kontrol oranları arttırılmaya çalışılmaktadır (92). İki büyük retrospektif çalışmada günde-iki tedavi ile lokal kontrol artışı için bir trend olduğu gösterilmiştir (57, 78). Garden ve ark., günlük fraksiyon dozu için 2 Gray

(Gy)'in eşik değeri olduğunu göstermişlerdir. Lokal kontrol oranları 2 Gy altı ve üstü için sırasıyla %59 ve %80'dir (57). Trotti ark., T2 glottik kanserlerde hiperfraksiyone ve standart tedavinin karşılaştırıldığı randomize çalışmanın sonuçlarını bildirmiştir (94). Hiperfraksiyone tedavi ile 5 yıllık lokal kontrol oranları standart tedaviye göre yüksek bulunmakla birlikte anlamlı değildir (%79 vs %70, $p=0.11$). 5 yıllık hastalıksız sağkalım (HS) (%73 vs %62, $p=0.19$) ve genel sağkalım (GS) (%51 vs %37, $p=0.07$) için de gruplar arasında farklılık yoktur.

T1b ve T2 glottik kanserlerin tedavisinde son zamanlarda çeşitli yazarlar SKL ile onkolojik ve fonksiyonel sonuçların iyi olduğunu göstermişlerdir. Bu kanserlerde çeşitli vertikal parsiyel larinjektomiler (VPL) de uygulanabileceği gösterilmişse de, T2 ve T3 tümörlerde SKL ile daha geniş bir paraglottik boşluk çıkarılabilmesi nedeniyle sonuçların daha iyi olduğu gösterilmiştir (95).

T3 glottik kanserlerin klasik tedavisi 1990'lı yıllara kadar total larinjektomi ve boyun diseksiyonu ve sıklıkla postoperatif RT'dir. Subglottik tutulumu olmayan T3 glottik kanserlerde, en az bir aritenoid kıkırdak korunabilecek ise krikohyoido-peksi ya da krikohyoido-epiglottopeksi ile birlikte SKL uygulanabilir (55). Chevalier ve ark., SKL uygulanan 22 T3 glottik kanserli hastada 5 yıllık lokal kontrol oranını %95,4 olarak bildirmişlerdir. SKL ile RT ve diğer koruyucu yöntemler karşılaştırıldığında anlamlı bir lokal kontrol oranı (%85-90) ve sağkalım artışı vardır (96). Mendenhall ve ark. ise RT ya da total larinjektomi ile tedavi edilen hastalarda hastalıksız ve genel sağkalım oranlarını benzer bulmuşlardır (97). Parsiyel larinjektomiye uygun olmayan vakalarda kombine tedavi modaliteleri (KRT) ile oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır (98, 99).

Glottik T4a kanserlerin standart tedavisi total larinjektomi ile birlikte ipsilateral tiroidektomi, ipsilateral kapsamlı boyun diseksiyonu ± kontralateral selektif boyun diseksiyonudur (100). Ancak Knab ve ark. T4 larinks

kanserlerinde KRT sonuçlarını bildirmiştir (101). Toplam 32 hastanın %72'i büyük hacimli T4 hastalığa sahiptir (kıkırdak/dil kökü invazyonu). Tüm hastalara hiperfraksiyone RT ile eş zamanlı paklitaksel, hidroksiüre ve 5-florourasil (5-FU) verilirken, 13 hastaya yalnız KRT ve 19 hastaya 2 kür indüksiyon KT'si (karboplatin ve paklitaksel) uygulanmıştır. Ortanca 43 aylık izlem süresinde 4 yıllık lokal kontrol, lokal-bölgesel kontrol (LBK) ve GS sırasıyla %83, %71 ve %53'tür. Alt grup analizinde indüksiyon KT'sinin 4 yıllık lokal kontrol ve HS artışı sağladığı gösterilmiştir.

2.8.3. Subglottik Kanser

Görülme sıklığı % 1-3,6'dır. T1-T2 lezyonlar yalnız RT ile sesleri korunarak başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. RT başarısızlıklarında cerrahi gündeme gelmektedir (102). İleri evre T3-T4 lezyonlarda ise cerrahi [larinjektomi+ tiroidektomi+ düzey IV lenf nodu diseksiyonu (LND)] sonrası sıklıkla postoperatif RT uygulanmaktadır (103). Bu grupta KRT yine organ koruma amaçlı olarak kullanılmaktadır.

2.8.4. İleri Evre Larinks Kanseri

Organ koruyucu tedavi yaklaşımlarına uygun olmayan, larinksi aşmış ileri evre hastalıkta ve koruyucu tedavi sonrası başarısızlıklarda total larinjektomi gündeme gelmektedir.

Bulky, infiltratif T3 supraglottik kanserlerdeki tedavi yaklaşımı total larinjektomi ± RT'dir. Neoadjuvan KT yaklaşımı sıklıkla bu grup hastalar için gündeme gelmektedir.

Cerrahi dışı yaklaşımların temeli 1991 yılında Veterans Affairs (VA) Larinks Kanseri Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmaya dayanmaktadır (104). Bu çalışmada evre III ve IV larinks kanserli olgularda , standart tedavi olan cerrahi ile, KT (sisplatin-5-FU) sonrası cevap veren

hastalarda RT uygulanan kol ve vermeyen hastalarda ise cerrahi uygulanan kol karşılaştırılmıştır. Sıklıkla tümör supraglottik yerleşimlidir. Cerrahi dışı yöntem uygulanan tedavi kolunda hastaların %64'ünde larinks korunabilmiştir. Her iki kolda da iki yıllık sağkalım oranı % 68'dir. Her iki tedavi kolunda da 10 yıllık izlem süresinde sağkalım açısından anlamlı farklılık yoktur. Uzak metastazlar KT uygulanan grupta anlamlı olarak az görülmüştür (%11 vs %17).

Bu çalışmanın sonuçları sağkalım oranlarını etkilemeden larinks korunmasının sağlanmasını göstermesi açısından son derece önemlidir. Bu çalışma sadece RT olan bir kolla karşılaştırmalı olmadığı için eleştirilmiştir. Bu sıralarda 1996 yılında nazofarinks kanserlerinde yapılan bir çalışmada eş zamanlı KRT, tek başına RT'den sağkalım açısından üstün gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak ve VA çalışmasına yöneltile eleştiriler doğrultusunda Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) tarafından yeni bir çalışma planlanmıştır.

RTOG/Intergroup 91-11 çalışmasında farklı larinks koruyucu yaklaşımlar karşılaştırılmıştır (99). Kontrol kolunu indüksiyon KT'si diğer iki kolu ise yalnız RT ve KRT (eş zamanlı sisplatin) kolu oluşturmaktadır. Üç tedavi kolunda da sağkalım oranları eşitken, LBK ve larinks korunma oranları KRT kolunda daha üstündür. İndüksiyon KT'i yalnız RT kolundan üstün değildir. Bu çalışmanın 5 yıllık sonuçlarında, eş zamanlı KRT, indüsiyon KT'si ve yalnız RT kollarında larinjektomisiz sağkalım oranları sırasıyla %47, %45 ve %34, larinks korunması oranları ise yine sırasıyla %84, %70 ve %66'dır (105).

Eş zamanlı KT uygulamaları özellikle akut toksisiteyi arttırmaktadır. Grad 5 toksisite oranı %5 iken, ciddi toksisite oranları %20'lere ulaşmaktadır (99).

T4 glottik ve supraglottik kanserlerdeki en uygun tedavi yaklaşımı total larinjektomi ve RT'dir. Neoadjuvan KT'nin test edildiği larinks koruyucu klinik çalışmalarda T4 hastalıkta alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir (104, 106).

Baş ve boyun kanserlerinde 5-FU ve platin (P) temelli kombine kemoterapötikler uygulanmaktadır. Bu birliktelik, tek ajan ya da diğer klasik kombinasyonlara göre daha üstündür (107, 108).

GORTEC (French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group) randomize faz III çalışmasında indüksiyon KT'i olarak sisplatin+florourasil (CF) KT'sine eklenen dosetaksel'in (TCF) etkinliği değerlendirilmiştir (109). Larinks korunması oranı TCF kolunda %80, CF kolunda ise %57.6'dır. Bu çalışmada TCF ile elde edilen toplam cevap oranları CF koluna göre üstün bulunmuştur (%82.8 vs %60.8).

Kalıcı trakeostomi nedeniyle ses kaybına yol açan total larinjektomide tedavinin önemli bir parçasını ses rehabilitasyonu oluşturmaktadır. Ses rehabilitasyonu elektrolaringeal konuşma, özefageal konuşma ve *trakeoözefageal puncture* (TÖP) işlemlerini kapsamaktadır.

2.8.5. Rekürren Larinks Kanseri

Rekürren larinks kanserinin tedavisi oldukça zor olup, genellikle rekürrens öncesi ilk tedavi yöntemine bağlıdır. Cerrahi sonrası rekürrenslerin tedavisi RT, RT sonrası rekürrenslerin tedavisi ise genellikle cerrahidir.

Larinks fiksasyonu ya da lenf nodu tutulumu olmayan küçük yüzeysel rekürren kanserler yalnız RT ya da cerrahi (endoskopik lazer cerrahisi dahil) ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler. Ancak rekürren kanserlerin %80'inin sıklıkla T3 ya da T4 olması nedeniyle tedavi şekli total larinjektomidir. Seçilmiş bazı vakalarda, yüksek doz RT sonrası başarısızlıklarda parsiyel larinjektomi uygulanabilmektedir (110, 111).

Relaps baş-boyun kanserli (daha önceden ≥ 50 Gy RT uygulanmış olan bölgede rekürrens ya da ikinci primer kanser gelişen) hastalarda cerrahi sonrası reirradiyasyonun yerini araştıran ilk faz III çalışmanın sonuçları 2006 yılındaki ASCO (American Society of Clinical Oncology) toplantısında sunulmuştur (112). Yüzotuz relaps baş-boyun kanserli hastaya tam makroskopik rezeksiyon uygulandıktan sonra iki kola randomizasyon yapılmıştır. 65 hasta izlem koluna alınırken 65 hastaya ise KRT (60 Gy RT ve hidroksiüre + 5-FU) uygulanmıştır. KRT uygulanan kolda progresyonsuz sağkalım yüksek bulunurken, GS'da farklılık bulunmamıştır. İzlem kolunda daha çok lokal-bölgesel relaps, KRT kolunda ise uzak metastazlar gelişmiştir.

2.8.6. Servikal Lenf Nodu Metastazı Tedavisi

Primer tümörün cerrahi ile tedavi edildiği durumlarda klinik olarak lenf nodu metastazı varlığında kapsamlı boyun diseksiyonu (KBD) uygulanmalıdır (113). Boyun diseksiyonu tipleri tablo 2.2'de özetlenmiştir.

Larinks kanserlerinde lenf nodu metastazı sıklığı sırasıyla pT1 %10, pT2 %29, pT3 %38 ve pT4 %57'dir (110). Larinks YHK'lerindeki en önemli prognostik faktör servikal lenf nodu tutulumudur (115).

Klinik N0 boyun tedavisindeki seçenekler, boyun diseksiyonu, RT ve izlem (bekle ve gör politikası) ile kurtarma boyun diseksiyonudur. Elektif boyun tedavisi okült lenf nodu metastazı riski %20'den yüksek olan hastalar için önerilmektedir (116). Elektif cerrahide tercih edilen yöntem modifiye radikal boyun diseksiyonudur. Ancak günümüzde düzey I-V lenf nodlarının çıkarıldığı bu yöntem, klinik N0 boyunda aşırı bir tedavi olarak kabul görmektedir (117). Bu nedenle tercih edilen elektif tedavi yöntemi selektif boyun diseksiyonudur (düzey II-IV). Cerrahi sırasında tespit edilen lenf nodu metastazı varlığında ise KBD'ü uygulanmalıdır. Brezilya Baş Boyun Kanseri Çalışma Grubu tarafından yapılan bir prospektif çalışmada elektif tedavi selektif lateral boyun diseksiyonu ile tip III modifiye radikal boyun

diseksiyonu karşılaştırılmıştır ve her iki yöntemin onkolojik sonuçlar açısından birbirine üstünlüğü bulunmamıştır (118).

Tablo 2.2. Boyun diseksiyonları sınıflandırması

Kapsamlı boyun diseksiyonu	
Radikal boyun diseksiyonu	Düzey I-V tüm lenf nodları, spinal aksesuar sinir, internal jugüler ven, sternokleidomastoid kası çıkarılır
Modifiye radikal boyun diseksiyonu	Düzey I-V tüm lenf nodları çıkarılır ve ≥ 1 lenfatik olmayan yapı korunur
TİP I	Yalnızca spinal aksesuar sinir korunur
TİP II	Spinal aksesuar sinir ve internal jugüler ven korunur
TİP III	Spinal aksesuar sinir, internal jugüler ven ve sternokleidomastoid kası korunur
Selektif boyun diseksiyonu (SBD)	
Supraomohyoid BD	Düzey I, II, III lenf nodları çıkarılır
Posterolateral BD	Düzey II – V ve suboksipital ve retroauriküler lenf nodları çıkarılır
Lateral BD	Düzey II, III, IV lenf nodları çıkarılır
Anterior BD	Düzey VI lenf nodları ve boyun ön kompartmanındaki visseral yapıları çevreleyen bölüm çıkarılır
Genişletilmiş boyun diseksiyonu	Radikal boyun diseksiyonunda yer almayan ek lenf nodu grupları ve/veya lenfatik olmayan yapılar çıkarılır

T1-normal kord hareketleri olan T2 glottik ve T1 supraglottik kanserlerde boyun lenf nodu metastazı riskinin çok düşük olması nedeniyle elektif boyun tedavisi endikasyonu yoktur. Tablo 2.3’de primer laringeal lezyonun T evresi ve lokalizasyonuna göre elektif boyun diseksiyonu endikasyonları belirtilmiştir. T3-T4 subglottik kanserlerin tiroid bezini de tutması nedeniyle subtotal/total tiroidektomi de gereklidir.

Tablo 2.3. T evresi ve larinks primer bölgesine göre elektif boyun diseksiyonu endikasyonları

Bölge/T	Aynı taraf boyun düzeyleri	Karşı taraf boyun düzeyleri
Glottik / vokal kord hareketleri kısıtlı T ₂ , T ₃ , T ₄	II, III, IV	-
Supraglottik / T ₂ , T ₃ , T ₄	II, III, IV	II, III, IV
Subglottik / T ₃₋₄	II – IV, VI	VI

Elektif boyun RT'inde uygulanan 50 Gy doz ile klinik N0 boyunda rekürrens olasılığı azaltılmaktadır.

2.8.7. Postoperatif RT

Yakın/pozitif cerrahi sınır, pT4 hastalık, perinöral/lenfatik/vasküler invazyon, ≥ 3 lenf nodu metastazı varlığı, ekstrakapsüler uzanım, N3 hastalık ve subglottik uzanım varlığında postoperatif RT $\pm$ KT uygulanmalıdır (119-121).

Tedavi alanı tümör ve cerrahi yatağı içerecek şekilde düzenlenmelidir. Cerrahi yatağa 1,8/2 Gy fraksiyon dozunda 57,6/56 Gy uygulandıktan sonra yüksek riskli bölgeler ek doz ile 63/60 Gy'e tamamlanmalıdır (122). Stoma bölgesinde, paratrakeal ya da yumuşak doku uzanımı olmadığı sürece ek doz gerekmez ve 50 Gy yeterlidir. Cerrahi uygulanmamış elektif bölgelere ise 50-54 Gy uygulanır.

2.8.8. RT Tekniği

T1-T2, N0 glottik kanserler sıklıkla yalnızca larinksi kapsayacak şekilde karşılıklı paralel alanlar kullanılarak tedavi edilir. Alan boyutu sıklıkla 25 (5x5 cm) - 36 (6x6 cm) cm²'dir. Dört alan tekniği ya da önden wedge çifti de uygulanabilecek diğer yöntemlerdir (80). Glottik kanserlerin tedavisinde

tercih edilen Kobalt-60 gama ışınlarıdır. Çünkü özellikle zayıf hastalarda yüksek enerjili fotonlarla (≥ 6 MV) ön komissür bölgesinde düşük doz alan bölgeler oluşabilmektedir. Ancak literatürde, 6 MV ile tedavi edilen larinks kanserli hastalardaki lokal kontrol oranları %90'ların üzerindedir (123, 124). BT ile konturlar belirlenerek doz dağılımı görülebilir ve wedge açıları belirlenebilir. RT dozları 2 Gy fraksiyon dozunda 60-70 Gy arasında değişmektedir. Genel olarak stripping sonrası görünür klinik hastalığı olmayan hastalara 60 Gy, bulky T1 hastalığa 66 Gy ve T2 hastalığa ise 68-70 Gy uygulanmaktadır. Pek çok çalışmada 1.8 Gy fraksiyon dozuna göre 2 Gy fraksiyon dozunun daha etkin olduğu gösterilmiştir (125-128). Yu ve ark., >2 Gy fraksiyon dozları ile daha iyi sonuçlar bildirmişlerdir (77). T2 lezyonlarda ise 1.2 Gy fraksiyon dozunda hiperfraksiyone tedaviler ile 74.4-79 Gy uygulanmalıdır. Hiperfraksiyone tedaviler uygulanamaz ise günlük fraksiyon dozu 2 Gy'den yüksek olmalıdır.

T3N0 glottik ve T1-3N0 supraglottik kanserlerde primer tümör ve subdigastrik-midjugüler lenf nodlarını içerecek şekilde karşılıklı paralel iki yan alan ve alt jugüler ve supraklaviküler lenf nodlarını içerecek şekilde ön alan kullanılır. 2 Gy günlük fraksiyon dozunda T1 hastalıkta 64-68 Gy, T2-3 hastalıkta ise 70 Gy uygulanır. Hiperfraksiyone (1.2 Gy/76.8 Gy) tedaviler ya da alternatif olarak akselere şemalar (eş zamanlı ek doz RT) da sıklıkla uygulanmaktadır. Eş zamanlı ek doz RT tekniğinde geniş alandan 1.8 Gy fraksiyon dozunda 54 Gy uygulandıktan sonra, son 2.5 haftada günlük ikinci fraksiyonda 1.5 Gy ek doz uygulanır ve toplam doz 6 haftada 72 Gy'e tamamlanır. Elektif doza erişildikten sonra alan görünür primer hastalığı 1-2 cm emniyet ile kapsayacak şekilde küçültülür (3).

Klinik lenf nodu metastazı varlığında iki tedavi yaklaşımı vardır. Preoperatif RT dozu (50-60 Gy) uygulanarak, RT tamamlandıktan 4-6 hafta sonra boyun diseksiyonu yapılabilir ya da lenf nodlarına primer tümör ile aynı dozlar uygulanır ve yalnızca tam cevap vermeyen hastalarda boyun diseksiyonu gündeme gelebilir. Son yıllarda KRT uygulamalarından sonra

tam cevap veren hastalarda başlangıç evresi ne olursa olsun boyun diseksiyonu tedavi algoritmasından çıkmıştır.

2.9. İzlem

Hastalar rekürrens risklerine göre düzenli aralıklarla takip edilmelidir. Takiplerde ikinci primer kanserlerin gelişimi, tedavi ile ilişkili morbiditeler değerlendirilmeli, hastalara psikososyal destek sağlanmalı ve kanser ile ilişkili olmayan komorbid hastalıklar ile ilgilenilmelidir. Hastalar alkol, sigara ve diğer risk faktörlerinden uzak tutulmaya çalışılmalıdır. Tüm tedaviler tamamlandıktan sonra hasta özelliklerine göre değişmekle birlikte, ilk yıl 1-3 ayda bir, 2. yıl 2-4 ayda bir, 3. yıl 3-6 ayda bir, 4.-5. yıl 4-6 ayda bir ve 5 yıldan sonra yıllık takipler yapılmalıdır. Yılda bir, akciğer grafisi çekilmeli ve ileri evre hastalıkta karaciğer enzimlerine bakılmalıdır. Alt boyuna RT alan hastalarda tiroid fonksiyon testleri takip edilmelidir.

2.10. Yan Etkiler

Erken evre vokal kord kanserlerinde 2.25 Gy günlük fraksiyon dozunda toplam 63 Gy ile görülen tedaviye bağlı akut reaksiyonlar oldukça hafiftir. 1.2 Gy fraksiyon dozunda toplam 74-76.8 Gy RT uygulanan hastalarda ise akut reaksiyonlar belirgin olarak artmaktadır. Günde 2 fraksiyonlu tedaviler uygulanan hastaların %20'sinde yutma güçlüğü nedeniyle gastrostomi beslenme tüpü gerekliliği ortaya çıkmaktadır (11). Tedavinin ilk 2-3 haftasında tümör regresyonuna bağlı olarak ses düzelebilir ancak ilerleyen haftalarda radyasyona bağlı değişiklikler ile tekrar ses kısıklığı ortaya çıkar. Ses kısıklığı sıklıkla RT'den 3 hafta sonra düzelmeye başlar ve 2-3 ay sonra tamamen düzelir. Hafif boğaz ağrısı 2. haftanın sonunda ortaya çıkar ve sıklıkla ağrı kesicilere ihtiyaç olmaz. Supraglottik kanser nedeniyle ışınlanan hastalarda boğaz ağrısı tedavi bitiminden sonra 3-4 hafta devam edebilir (11). Ayrıca RT'e bağlı olarak ağız kuruluğu, tat değişikliği, tükürük kıvamında artma ve öksürük görülebilir (129).

RT sonrası en sık görülen yan etki larinks ödemidir. Ciddiyeti RT dozuna, ışınlanan hacime, boyun diseksiyonu yapılmasına, alkol ve sigaraya devam edilmesine, primer lezyon boyutu ve yayılımına bağlıdır (11). Tedavide kortikosteroidler etkilidir. Ülserasyon ya da ağrı eklenirse antibiyotik tedavisinin eklenmesi gereklidir. Hastaların %1'den azında yumuşak doku nekrozu görülür ve sıklıkla sigara içmeye devam eden hastalarda ortaya çıkar (11). Daha önce boyuna RT uygulanan hastalarda iskemik inme riskinde artış olduğu bildirilmiştir (130).

Supraglottik larinks kanserli 114 hastada ciddi komplikasyon oranları incelenmiştir (131). Beş hastada nekroz 7 hastada ise ileri derecede ödem geliştiği bildirilmiştir. Bir olgu hariç tüm komplikasyonların büyük tedavi hacimlerinin kullanıldığı ve 70 Gy'in üzerinde dozlar alan hastalarda görüldüğü bildirilmiştir. Yalnız RT ya da kombine boyun diseksiyonu uygulanan 209 hastayı içeren diğer bir seride ise ciddi komplikasyon oranları sırasıyla T1, T2, T3 ve T4 hastalık için %0, %5, %3 ve %24'tür (132).

HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında Aralık 1993 - Şubat 2007 tarihleri arasında küratif amaçlı RT uygulanan 718 larinks kanserli hasta retrospektif olarak incelenmiştir.

Hastalar definitif RT, postoperatif RT ve nüks sonrası RT uygulanımına göre 3 ana gruba ayrılmışlardır. Tümör ve tedaviye ait özellikler Tablo 3.1'deki dağılıma göre ayrı ayrı özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Tedavi Grupları

	n	%
Definitif RT		
T1N0M0 Glottik	271	38
T2N0M0 Glottik	45	6
T1-T2N0M0 Supraglottik	53	7
İleri Evre	104	15
Postoperatif RT		
Parsiyel Larinjektomi Sonrası	58	8
Total Larinjektomi Sonrası	132	18
Nüks Sonrası RT	55	8

3.1. T1N0M0 (Evre I) Glottik Larinks Kanseri

3.1.1. Hasta Özellikleri

Aralık 1993 - Ocak 2007 tarihleri arasında küratif RT uygulanan 271 T1N0M0 glottik larinks kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedaviyi yarım bırakan 2 hasta ve takip dışı olan 11 hasta analize dahil edilmemiştir. Analiz edilen toplam 258 hastanın yaşları 35-86 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 59 olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%94). Hastaların sigara tüketimi 1-200 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 40 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2. T1N0M0 glottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri

Hasta Özellikleri	n	%
Yaş		
<60 y	134	52
≥60 y	124	48
Cinsiyet		
Erkek	252	98
Kadın	6	2
Refere Eden Merkez		
HÜTF	125	49
HÜTF dışı	122	47
Belirtilmemiş	11	4
Başvuru Şikayeti		
Ses kısıklığı	244	94
Yutma güçlüğü	1	1
İşitme Azlığı	1	1
Boğaz ağrısı	1	1
Belirtilmemiş	11	3
Sigara		
Var	216	84
Yok	7	3
Belirtilmemiş	35	13
Alkol		
Var	62	24
Yok	88	34
Sosyal içici	27	11
Belirtilmemiş	81	31

3.1.2. Tümör Özellikleri

Tümör en sık sağ vokal kord yerleşimlidir (%44). Olgular %88 T1a evresindedir. En sık YHK'ler görülmekle birlikte vakaların %39'unda farklılaşma derecesi patoloji raporlarında belirtilmemiştir. Tümöre ait özellikler Tablo 3.3'de özetlenmiştir.

Tablo 3.3. T1N0M0 glottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Sağ vokal kord	114	44
Sol vokal kord	100	39
Bilateral	32	12
Belirtilmemiş	12	5
T Evresi		
T1a	226	88
T1b	32	12
Ön Komissür Tutulumu		
Var	40	15
Yok	218	85
Patoloji		
Karsinoma insitu	15	6
Mikroinvaziv YHK	14	5
İyi diferansiye YHK	77	30
Orta diferansiye YHK	39	15
Az diferansiye YHK	8	3
Diferansiasyon derecesi belirtilmemiş	100	39
Diğer	5	2

3.1.3. Tedavi Özellikleri

Olgularımızın %76'sı biyopsi, %18'i stripping, %4'ü kordektomi ile tanı alırken, %2'sinin tanı şekline dosya bilgisinden ulaşılamamıştır. Çalışmamızdaki olgular 200-230 cGy/gün (ortanca 230 cGy/gün) fraksiyon dozlarında haftada 5 gün, günde bir fraksiyon ile tedavi edilmişlerdir. Toplam doz aralığı 5980-7000 cGy (ortanca 6440 cGy) olan küratif RT dozları

uygulanmıştır. Toplam RT süresi minimum 30, maksimum 70 gündür ve ortalama süre ise 38 gün olarak saptanmıştır. RT alanı minimum 22 cm², maksimum 132 cm²'dir (ortalama 38 cm²).

3.2. T2N0M0 (Evre II) Glottik Larinks Kanseri

3.2.1. Hasta Özellikleri

Mart 1995 - Şubat 2007 tarihleri arasında definitif RT uygulanan 45 T2 N0M0 glottik larinks kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedaviyi yarım bırakan 3 hasta analize dahil edilmemiştir. Toplam 42 hastanın yaşları 42-79 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 56 olarak bulunmuştur. Hastaların tümü ses kısıklığı şikayeti ile başvurmuşlardır. Hastaların sigara tüketimi 22-105 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 41 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.4'de verilmiştir.

Tablo 3.4. T2N0M0 glottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri

Hasta Özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	40	95
Kadın	2	5
Sigara		
Var	36	86
Yok	1	2
Belirtilmemiş	5	12
Alkol		
Var	8	19
Yok	14	33
Sosyal içici	5	12
Belirtilmemiş	15	36

3.2.2. Tümör Özellikleri

En sık YHK'ler görülmekle birlikte vakaların %41'inde farklılaşma derecesi patoloji raporlarında belirtilmemiştir. Onsekiz (%43) hastada tümörün subglottik uzanımı mevcuttur (4-18 mm, ortalama 10 mm). Tümöre ait özellikler Tablo 3.5'de özetlenmiştir.

Tablo 3.5. T2N0M0 glottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Patoloji		
İyi diferansiye YHK	13	31
Orta diferansiye YHK	10	24
Az diferansiye YHK	1	2
Diferansiasyon derecesi belirtilmemiş	17	41
Sarkomatoid Ca	1	2
Vokal kord hareketleri		
Normal	28	66
Bozuk	7	17
Belirtilmemiş	7	17

3.2.3. Tedavi Özellikleri

Olgularımızın 41'i (%98) biyopsi, 1'i (%2) eksizyonel biyopsi ile tanı almışlardır.

36 (%86) olguya yalnız RT, 3 (%7) olguya eş zamanlı KRT, 3 (%7) olguya hiperfraksiyone RT uygulanmıştır.

Konvansiyonel RT fraksiyon dozu 180-230 cGy (ortalama 200 cGy) ve toplam doz 5000-7000 cGy (ortalama 6670 cGy), hiperfraksiyone RT uygulanan hastalarda ise fraksiyon dozu 110-200 cGy ve toplam doz 7400-7920 cGy aralığında değişmektedir. Toplam tedavi süresi minimum 36 gün, maksimum 59 gündür ve ortalama tedavi süresi 46 gün olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 3'ü (%7) RT ile eş zamanlı sisplatin kemoterapisi (2-3 kür, 3 haftada bir 75-80 mg/m² sisplatin) almışlardır.

3.3. T1-T2N0M0 Supraglottik/Transglottik Larinks Kanseri

3.3.1. Hasta Özellikleri

Nisan 1994 – Ocak 2007 tarihleri arasında definitif RT uygulanan 53 T1-T2N0M0 supraglottik/transglottik larinks kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedaviyi yarım bırakan 2 hasta analize dahil edilmemiştir. Toplam 51 hastanın yaşları 30-82 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 66 olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%82). Hastaların sigara tüketimi 8-140 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 50 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.6'de verilmiştir.

Tablo 3.6. T1-T2N0M0 supraglottik/transglottik larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri

Hasta Özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	48	94
Kadın	3	6
Başvuru Şikayeti		
Ses kısıklığı	42	82
Yutma güçlüğü	4	8
Boğaz ağrısı	4	8
Burun tıkanıklığı	1	2
Sigara		
Var	41	80
Yok	2	4
Belirtilmemiş	8	16
Alkol		
Var	6	12
Yok	17	33
Sosyal içici	4	8
Belirtilmemiş	24	47

3.3.2. Tümör Özellikleri

Tümör en sık supraglottik yerleşimlidir (%82). En sık YHK'ler görülmekle birlikte vakaların %47'sinde farklılaşma derecesi patoloji raporlarında belirtilmemiştir. İki (%4) hastada tümörün subglottik uzanımı mevcuttur (5 ve 20 mm). Tümöre ait özellikler Tablo 3.7'de özetlenmiştir.

Tablo 3.7. T1-T2N0M0 supraglottik/transglottik larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Supraglottik	42	82
Transglottik	9	18
T Evresi		
T1	10	20
T2	41	80
Evre		
I	10	20
II	41	80
Patoloji		
CIS	1	2
Mikroinvaziv YHK	1	2
İyi diferansiye YHK	14	27
Orta diferansiye YHK	8	16
Az diferansiye YHK	2	4
Diferansiasyon derecesi belirtilmemiş	24	47
Sarkomatoid Ca	1	2
Vokal kord hareketleri		
Normal	34	67
Bozuk	7	13
Belirtilmemiş	10	20

3.3.3. Tedavi Özellikleri

Olgularımızın 46'sı (%90) biyopsi, 4'ü (%8) eksizyonel biyopsi ve 1'i (%2) stripping ile tanı almışlardır.

Otuzaltı (%71) olguya yalnız RT, 6 (%12) olguya eş zamanlı KRT, 3 (%6) olguya hiperfraksiyone RT, 4 (%8) olguya neoadjuvan KT sonrası RT, 2 (%4) olguya neoadjuvan KT sonrası KRT uygulanmıştır.

Konvansiyonel RT fraksiyon dozu 180-230 cGy (ortanca 200 cGy), toplam doz 6210-7000 cGy (ortanca 7000 cGy) aralığında değişmektedir. Üç olguya (%6) 120-180 cGy fraksiyon dozunda hiperfraksiyone RT uygulanmıştır (7020-7680 cGy). Toplam tedavi süresi minimum 36 gün, maksimum 59 gündür ve ortanca tedavi süresi 49 gün olarak hesaplanmıştır.

Altı (%12) olgu sisplatin-5-FU içerikli, 1-3 kür neoadjuvan KT'i almıştır. Hastaların 8'i (%16) RT ile eş zamanlı sisplatin kemoterapisi (2-6 kür, haftada bir 50 mg ya da 3 haftada bir 80 mg/m² sisplatin) ve 1'i 3 kür adjuvan sisplatin-5-FU KT'si almışlardır.

3.4. İleri evre Larinks Kanseri

3.4.1. Hasta Özellikleri

Nisan 1994 - Ocak 2007 tarihleri arasında definitif RT uygulanan 104 ileri evre larinks kanserli hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Tedaviyi yarım bırakan 8 hasta ve takip dışı olan 2 hasta analize dahil edilmemiştir. Toplam 94 hastanın yaşları 34-82 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 56 olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%68). Hastaların sigara tüketimi 10-132 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 45 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.8'de verilmiştir.

Tablo 3.8. İleri evre larinks kanserli hastaların tedavi öncesi özellikleri

Hasta Özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	88	94
Kadın	6	6
Başvuru Şikayeti		
Ses kısıklığı	64	68
Yutma güçlüğü	16	17
Boyunda şişlik	7	8
Boğaz ağrısı	5	5
Nefes darlığı	2	2
Sigara		
Var	73	78
Yok	1	1
Belirtilmemiş	20	21
Alkol		
Var	15	17
Yok	35	37
Sosyal içici	7	7
Belirtilmemiş	37	39

3.4.2. Tümör Özellikleri

Tümör en sık supraglottik yerleşimlidir (%73). En sık YHK'ler görülmekle birlikte vakaların %46'sında farklılaşma derecesi patoloji raporlarında belirtilmemiştir. Dokuz hastada tümörün subglottik uzanımı mevcuttur (10-35 mm, ortanca 18 mm). Tümöre ait özellikler Tablo 3.9'da özetlenmiştir.

Tablo 3.9. İleri evre larinks kanserli hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Supraglottik	69	73
Glottik	6	7
Subglottik	17	18
Transglottik	2	2
T Evresi		
T1	1	1
T2	11	12
T3	46	49
T4	36	38
N Evresi		
N0	52	55
N1	18	19
N2a	4	4
N2b	5	5
N2c	11	13
N3	4	4
Evre		
III	46	49
IVa	44	47
IVb	4	4
Patoloji		
Mikroinvaziv YHK	1	1
İyi diferansiye YHK	16	17
Orta diferansiye YHK	25	27
Az diferansiye YHK	7	7
Diferansiasyon derecesi belirtilmemiş	43	46
Belirtilmemiş	2	2

3.4.3. Tedavi Özellikleri

Olgularımızın tümü biyopsi ile tanı almışlardır. Yirmidokuz (%31) olguya eş zamanlı KT ve 42 (%45) olguya indüksiyon KT'si uygulanmıştır. Altı (%6) hastaya RT öncesinde acil trakeostomi açılmıştır.

Oniki (%13) olguya yalnız RT, 3 (%3) olguya hiperfraksiyone RT, 29 (%31) olguya eş zamanlı KRT, 8 (%9) olguya eş zamanlı ek doz RT, 22

(%23) olguya neoadjuvan KT sonrası RT, 18 (%19) olguya neoadjuvan KT sonrası KRT ve 2 (%2) olguya ise neoadjuvan KT sonrası eş zamanlı ek doz RT uygulanmıştır. P-5-FU ve taxan-P içerikli, 1-6 kür aralığında değişen neoadjuvan KT protokolleri uygulanmıştır. Konvansiyonel RT fraksiyon dozu 180-300 cGy (ortanca 200 cGy), tümör yatağı dozu 5000-7300 cGy (ortanca 7000 cGy), lenf nodu pozitif boyun dozu 5000-7400 cGy (ortanca 6995), lenf nodu negatif boyun dozu 4000-6400 cGy (ortanca 5000 cGy) ve alt boyun bölgesi dozları 800-6400 (ortanca 5000) cGy aralığında değişmektedir. Hiperfraksiyone RT uygulanan hastalara ise günlük 115-230cGy fraksiyon dozunda, 7400-8155 cGy aralığında değişen toplam RT dozları uygulanmıştır. Toplam tedavi süresi minimum 32 gün, maksimum 80 gündür ve ortanca tedavi süresi 45 gün olarak hesaplanmıştır. Toplam RT süresi minimum 31, maksimum 65 gündür ve ortanca süre ise 51 gün olarak saptanmıştır.

Hastaların 48'i (%51) RT ile eş zamanlı sisplatin KT'si [1-6 kür, haftada bir 50 mg-haftada bir 35-40 mg/m² ya da 3 haftada bir 75-80 mg/m² sisplatin ya da 3 haftada bir 80 mg/m² sisplatin+urasil-tegafur(UFT)] ve 11'i (%12) adjuvanKT (2-4kür, sisplatin+5FU / sisplatin+bleomisin+metotreksat(CBM) / taxotere+sisplatin / karboplatin+5-FU / sisplatin) almışlardır.

3.5. Parsiyel Larinjektomi Sonrası RT

3.5.1. Hasta Özellikleri

Aralık 1993 - Aralık 2006 tarihleri arasında parsiyel larinjektomi sonrası küratif RT uygulanan 58 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip dışı olan 1 hasta analiz dışı bırakılmıştır. Geride kalan 57 hastanın yaşları 25-73 yıl arasında değişmekte olup, medyan yaş 52 olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%65). Hastaların sigara tüketimi 10-120 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 33 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.10'da verilmiştir.

Tablo 3.10. Parsiyel larinjektomi uygulanan hastaların tedavi öncesi özellikleri

Hasta Özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	56	98
Kadın	1	2
Refere Eden Merkez		
HÜTF	24	42
HÜTF dışı	30	53
Belirtilmemiş	3	5
Başvuru Şikayeti		
Ses kısıklığı	37	65
Yutma güçlüğü	3	5
Boyunda şişlik	10	18
Boğaz ağrısı	7	12
Sigara		
Var	38	67
Yok	3	5
Belirtilmemiş	16	28
Alkol		
Var	9	16
Yok	12	21
Sosyal içici	5	9
Belirtilmemiş	31	54

3.5.2. Tümör Özellikleri

Tümör en sık supraglottik yerleşimlidir (%63). Beş hastada tümörün subglottik uzanımı mevcuttur (3-20 mm, ortalca 10 mm). Tümöre ait özellikler Tablo 3.11’de özetlenmiştir. Hastaların %25’i trakeostomilidir. Onaltı hastaya eş zamanlı boyun diseksiyonu uygulanmıştır (%28).

3.5.3. Tedavi Özellikleri

Kırkdokuz (%86) hastaya yalnız RT, 7 (%12) hastaya eş zamanlı KRT ve 1 (%2) hastaya ise neoadjuvan 2 kür sisplatin-5-FU KT’si sonrası RT uygulanmıştır. RT fraksiyon dozu 180-200 cGy (ortalca 200 cGy), tümör yatağı dozu 4600-7020 cGy (ortalca 6000 cGy), lenf nodu pozitif boyun dozu 5040-7000 cGy (ortalca 6000), lenf nodu negatif boyun dozu 4320-6600 cGy (ortalca 4680 cGy) ve alt boyun bölgesi dozları 4320-5400 (ortalca 5000) cGy aralığında değişmektedir. Toplam tedavi süresi minimum 32 gün, maksimum 80 gündür ve ortalca tedavi süresi 45 gün olarak hesaplanmıştır.

Boyun diseksiyonu uygulanan 41 (%72) hastada %80 lenf nodu metastazı varlığı saptanmıştır. Metastatik ve reaksiyoner lenf nodu sayıları sırasıyla minimum 1/1 ve maksimum 22/123’tür (ortalca 2/34). Lenf nodu metastazı saptanan olgularda, lenf nodu boyutu 13-30 mm (ortalca 20 mm) aralığında değişmektedir ve 6 olguda (%18) ekstrakapsüler uzanım mevcuttur.

Tablo 3.11. Parsiyel larinjektomi uygulanan hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Supraglottik	36	63
Glottik	13	23
Subglottik	1	2
Transglottik	4	7
Belirtilmemiş	3	5
T Evresi		
T1	11	19
T2	25	44
T3	5	9
T4	10	18
Belirtilmemiş	6	10
N evresi		
N0	25	44
N1	10	18
N2a	1	2
N2b	10	18
N2c	7	12
N3	2	3
Belirtilmemiş	2	3
Evre		
I	5	9
II	13	23
III	9	16
IVa	25	44
IVb	2	3
Belirtilmemiş	3	5
Patoloji		
İyi diferansiye YHK	16	28
Orta diferansiye YHK	25	44
Az diferansiye YHK	8	14
Diferansiasyon derecesi bilinmeyen	6	10
Belirtilmemiş	2	4
Tiroid Kıkırdak Tutulumu		
Var	6	10
Yok	51	90
Perinöral invazyon		
Var	6	10
Yok	5	9
Belirtilmemiş	46	81
Lenfovasküler boşluk İnvazyonu		
Var	5	9
Yok	4	7
Belirtilmemiş	48	84
Cerrahi sınır		
Pozitif	19	33
Negatif	26	46
Yakın	4	7
Belirtilmemiş	8	14

3.6. Total Larinjektomi Sonrası RT

3.6.1. Hasta Özellikleri

Nisan 1994 - Ocak 2007 tarihleri arasında total larinjektomi sonrası küratif RT uygulanan 132 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip dışı olan 4 olgu, tedavisi yarım kalan 4 olgu ve SCC dışı patolojisi olan 4 olgu analize dahil edilmemiştir. Yüzyirmi hastanın yaşları 36-78 yıl arasında değişmekte olup, medyan 56.5 yaş olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%77). Hastaların sigara tüketimi 7-150 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 45 paket/yıl'dır. Hasta  zellikleri Tablo 3.12'de verilmiştir.

Tablo 3.12. Total larinjektomi uygulanan hastaların tedavi öncesi  zellikleri

Hasta �zellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	116	97
Kadın	4	3
Başvuru şikayeti		
Ses kısıklığı	92	77
Yutma g������	15	12
Boyunda şişlik	7	6
Nefes darlığı	4	3
Hemoptizi	1	1
Burun tıkanıklığı	1	1
Sigara		
Var	84	70
Yok	2	2
Belirtilmemiş	34	28
Alkol		
Var	22	18
Yok	29	24
Sosyal içici	5	4
Belirtilmemiş	64	54

3.6.2. Tümör  zellikleri

Tümör en sık supraglottik yerleşimlidir (%47). Yirmiyedi (%23) hastada patolojik incelemede tümörün subglottik uzanımının olduğu görülmüştür (3-40 mm, ortalama 15 mm). Tümöre ait özellikler Tablo 3.13'de özetlenmiştir. Hastaların %11'ine RT öncesi acil trakeostomi açılmıştır.

Hastaların % 86'sına (103/120) boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda %87 (59/103) lenf nodu metastazı varlığı saptanmıştır. Metastatik ve reaksiyoner lenf nodu sayıları sırasıyla minimum 1/1 ve maksimum 23/111'tür (ortalama 1/30). Lenf nodu metastazı saptanan olgularda, lenf nodu boyutu 8-45 mm (ortalama 15 mm) aralığında değişmektedir ve 11 olguda (%9) ektrakapsüler uzanım mevcuttur.

3.6.3. Tedavi Özellikleri

Doksanbir (%76) hastaya yalnız RT, 17 (%14) hastaya eş zamanlı KRT, 2 (%2) hastaya neoadjuvan KT sonrası KRT ve 10 (%8) hastaya ise neoadjuvan KT sonrası RT uygulanmıştır. Neoadjuvan KT olarak sisplatin-5-FU temelli rejimler kullanılmıştır (1-3 kür). Hastaların 8'i neoadjuvan KT'ye cevapsız iken, 1 hastada parsiyel cevap görülmüştür. Üç hastada ise cevap değerlendirmesi yapılmamıştır. RT fraksiyon dozu 180-200 cGy (ortalama 200 cGy), tümör yatağı dozu 4600-7020 cGy (ortalama 6000 cGy), lenf nodu pozitif boyun dozu 5000-7000 cGy (ortalama 6000), lenf nodu negatif boyun dozu 4400-6400 cGy (ortalama 5000 cGy) ve alt boyun bölgesi dozları 4000-5600 (ortalama 5000) cGy aralığında değişmektedir. Toplam tedavi süresi minimum 29 gün, maksimum 72 gündür ve ortalama tedavi süresi 45 gün olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 19'u (%16) RT ile eş zamanlı sisplatin KT'si (2-6 kür, haftada bir 50 mg- haftada bir 35 mg/m² ya da 3 haftada bir 75-80 mg/m² sisplatin) ve 6'sı (%5) adjuvan KT (2-6kür, sisplatin + 5-FU / dosetaksel + sisplatin / karboplatin + 5-FU) almışlardır.

Tablo 3.13. Total larinjektomi uygulanan hastalarda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Supraglottik	56	47
Glottik	17	14
Subglottik	2	2
Transglottik	40	33
Belirtilmemiş	5	4
T Evresi		
T1	1	1
T2	13	11
T3	41	34
T4	60	50
Belirtilmemiş	5	4
N evresi		
N0	57	47
N1	18	15
N2a	3	3
N2b	25	21
N2c	11	9
N3	1	1
Belirtilmemiş	5	4
Evre		
II	3	3
III	28	23
IVa	82	68
IVb	2	2
Belirtilmemiş	5	4
Patoloji		
İyi diferansiye YHK	42	35
Orta diferansiye YHK	46	38
Az diferansiye YHK	16	13
Diferansiasyon derecesi bilinmeyen SCC	15	13
Belirtilmemiş	1	1
Tiroid Kıkırdak Tutulumu		
Var	46	38
Yok	74	62
Perinöral invazyon		
Var	14	12
Yok	15	13
Belirtilmemiş	91	75
Lenfovasküler boşluk invazyonu		
Var	14	12
Yok	16	13
Belirtilmemiş	90	75
Cerrahi sınır		
Pozitif	23	19
Negatif	83	69
Yakın	1	1
Belirtilmemiş	13	11

3.7. Nüks sonrası RT uygulanan olgular

3.7.1. Hasta Özellikleri

Ocak 1994 - Şubat 2007 tarihleri arasında nüks larinks kanseri tanısı ile küratif RT uygulanan 55 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Takip dışı olan 2 olgu ve tedavisi yarım kalan 3 olgu analize dahil edilmemiştir. Elli olgunun yaşları 37-70 yıl arasında değişmekte olup, medyan 55.5 yaş olarak bulunmuştur. En sık başvuru şikayeti ses kısıklığıdır (%70). Hastaların sigara tüketimi 13-171 paket/yıl arasında değişmekte olup medyan 50 paket/yıl'dır. Hasta özellikleri Tablo 3.14'de verilmiştir.

Tablo 3.14. Nüks sonrası RT uygulanan olgularda tedavi öncesi özellikler

Hasta Özellikleri	n	%
Cinsiyet		
Erkek	49	98
Kadın	1	2
Başvuru Şikayeti		
Ses kısıklığı	35	70
Yutma güçlüğü	6	12
Boyunda şişlik	6	12
Boğaz ağrısı	3	6
Sigara		
Var	38	76
Yok	1	2
Belirtilmemiş	11	22
Alkol		
Var	10	20
Yok	10	20
Sosyal içici	1	2
Belirtilmemiş	29	58

3.7.2. Tümör Özellikleri

Tümör en sık supraglottik yerleşimlidir (%44). Tümöre ait özellikler Tablo 3.15'de özetlenmiştir. Hastaların %1'ine RT öncesi acil trakeostomi açılmıştır.

Yineleme öncesi boyun diseksiyonu uygulanan 35 hastanın 18'inde (%51) lenf nodu metastazı varlığı saptanmıştır. Metastatik ve reaksiyoner lenf

nodu sayıları sırasıyla minimum 1/3 ve maksimum 13/74'tür (ortanca 1/29). Lenf nodu metastazı saptanan 1 olguda, lenf nodu boyutu 11 mm'dir ve ekstrakapsüler uzanım mevcut değildir. Hastaların 31'i (%62) trakeostomilidir.

3.7.3. Tedavi Özellikleri

Parsiyel larinjektomili 30, total larinjektomili 15, kordektomi sonrası 2 ve eksizyonel biyopsi sonrası 3 hastada takip eden dönemde hastalıkta yinleme olmuştur. Hastaların 21'inde (%42) bölgesel yinleme ve 23'ünde (%46) lokal yinleme ve 6'sında (%12) lokal+bölgesel yinleme görülmüştür. Yinleme sonrası hastaların 33'üne (%66) ikinci cerrahi prosedürler uygulanmıştır (kitle eksizyonu / kordektomi / parsiyel larinjektomi / total larinjektomi / boyun diseksiyonu) ve takiben RT için bölümümüze refere edilmişlerdir. Yinleme sonrası 29 (%58) hastaya yalnız RT, 17 (%34) hastaya eş zamanlı KRT , 1 (%2) hastaya neoadjuvan KT sonrası KRT ve 3 (%6) hastaya ise neoadjuvan KT sonrası RT uygulanmıştır. Neoadjuvan KT olarak 6 hastada (%12) sisplatin-5-FU temelli rejimler kullanılmıştır (1-4 kür). Hastaların 1'i neoadjuvan KT'ye parsiyel cevap verirken diğer hastalarda cevap değerlendirmesi yapılmamıştır. RT fraksiyon dozu 180-250 cGy (ortanca 200 cGy), tümör yatağı dozu 4600-7000 cGy (ortanca 6400 cGy), lenf nodu pozitif boyun dozu 5000-7260 cGy (ortanca 6245), lenf nodu negatif boyun dozu 4320-6400 cGy (ortanca 5000 cGy) ve alt boyun bölgesi dozları 4340-5040 (ortanca 5000) cGy aralığında değişmektedir. Toplam tedavi süresi minimum 26 gün, maksimum 70 gündür ve ortanca tedavi süresi 49.5 gün olarak hesaplanmıştır.

Hastaların 20'si (%40) RT ile eş zamanlı sisplatin KT'si (2-7 kür, haftada bir 50 mg ya da 3 haftada bir 75-80 mg/m² sisplatin) ve 2'si (%4) adjuvan KT (1-2 kür , sisplatin + 5-FU) almışlardır.

Tablo 3.15. Nüks sonrası RT uygulanan olgularda tümör özellikleri

Tümör Özellikleri	n	%
Yeri		
Supraglottik	22	44
Glottik	13	26
Transglottik	4	8
Belirtilmemiş	11	22
T Evresi		
T1a	5	10
T1b	4	8
T2	15	30
T3	5	10
T4a	6	12
Belirtilmemiş	15	30
N evresi		
N0	24	48
N1	5	10
N2b	2	4
N2c	3	6
N3	2	4
Belirtilmemiş	14	28
Evre		
I	9	18
II	8	16
III	6	12
IV	12	24
Belirtilmemiş	15	30
Patoloji		
İyi diferansiye YHK	8	16
Orta diferansiye YHK	14	28
Az diferansiye YHK	3	6
Diferansiasyon derecesi belirtilmemiş YHK	25	50
Tiroid Kıkırdak Tutulumu		
Var	7	14
Yok	9	18
Belirtilmemiş	34	68
Perinöral invazyon		
Var	2	4
Yok	5	10
Belirtilmemiş	43	86
Lenfovasküler boşluk invazyonu		
Var	1	2
Yok	4	8
Belirtilmemiş	45	90
Cerrahi sınır		
Pozitif	3	6
Negatif	21	42
Yakın	1	2
Belirtilmemiş	25	50

3.8. Hasta İzlemi

3.8.1. RT Öncesi ve Sırasında

RT öncesinde hastalar tedavi sırasında oluşabilecek yan etkiler açısından uyarılmaktadırlar. Ağız bakımına özen göstermeleri, asitli ve baharatlı yiyeceklerden uzak durmaları ve kesinlikle sigara/alkol kullanmamaları önerilir.

RT sırasında hastalar haftada en az bir kez olmak üzere değerlendirilmektedirler. Özellikle eş zamanlı KT alan hastalarda beslenme ve hidrasyon durumları yakından takip edilmekte ve haftada bir kez tam kan sayımı yapılmaktadır. Her kontrolde toksisite değerlendirmesi yapılarak uygun tedavi yaklaşımları önerilir. Bulantı ve kusma yakınması olan hastalara antiemetik tedavi, radyasyon dermatiti gelişen hastalara steroidli pomadlar, yaş dermatit varlığında Burrow solüsyonu ve disfaji varlığında analjezikler ve antiasitler başlanır. Oral alımı bozulan hastalara beslenme solüsyonları ve gerekirse nazogastrik tüp takılması ya da gastrostomi açılması gerekebilir.

3.8.2. RT Sonrası

Hastalar nüks riski, sekonder primer tümör gelişme riski ve tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından ilk iki yıl 3 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir ve 5 yıl tamamlandıktan sonra da yılda bir düzenli olarak kontrollere çağırılmışlardır.

Her kontrolde, hikaye alındıktan sonra fizik muayene yapılmış ve hasta ayrıntılı bir baş-boyun muayenesi için KBB hekimine refere edilmiştir. Rutin olarak tam kan sayımı, kan biyokimyası ve akciğer grafileri istenmiştir. Daha önce boyun bölgesine RT almış olan hastalarda ek olarak tiroid fonksiyon testlerine bakılmıştır.

Metastaz açısından klinik şüphe varlığında gerekli ek tetkiklere başvurulmuştur.

RT'ye bağlı akut ve geç toksisite değerlendirmesi için RTOG akut ve geç toksisite skalaları kullanılmıştır (EK-1).

3.9. İstatistiksel Yöntem

İzlem süresi yaşayan hastalar için, tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre, ölen hastalar için ise tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre olarak hesaplanmıştır. GS tanı tarihi ile hastanın herhangi bir nedenden ölüm tarihi arasındaki süre; Kansere spesifik sağkalım (KSS) tanı tarihi ile kansere bağlı ölümler ve komplikasyon nedeniyle ölüm tarihi arasındaki süre; HS tanı tarihi ile herhangi bir yinleme (lokal-bölgesel yinleme ve uzak metastaz) ve kansere bağlı ölüm tarihi arasındaki süre; LBK ise lokal ve bölgesel yinlemesiz süre olarak tanımlanmıştır. GS, HS, lokal rekürrensiz sağkalım (LRS) ve uzak metastazsız sağkalım (UMS) Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmış, çok değişkenli analizler Cox regresyon analizi ile yapılmıştır. Tek değişkenli analizler için Log-Rank testi kullanılmıştır. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS 11 (SPSS Inc, Chicago, IL) yazılım programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

4.1. T1N0M0 (Evre I) Glottik Larinks Kanseri

Hastaların izlem süresi 4-159 ay arasında değişmekte olup medyan 43 aydır. İkiyüzellisekiz hastanın 224'ü (%87) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 5 hasta (%2) lokal yineleme, 1 hasta (%0.4) bölgesel yineleme ile hayattadır. Bölgesel yineleme gelişen 1 hasta (%0.4), lokal yineleme gelişen 13 hasta (%5) kaybedilmiştir. İki hasta (%1) ikinci primer kanser, 5 hasta (%2) ise kanser dışı nedenlerle exitus olmuştur. Yedi (%3) hastanın ölüm bilgilerine nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm sebebi bilinmemektedir.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %96 ve %89 , LBK oranları %90 ve %88, KSS oranları %98 ve %94 olarak belirlenmiştir. Lokal-bölgesel yineleme medyan 10 ayda görülmüştür (4-31 ay). Prognostik faktör olarak incelenen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.1.'de verilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör bulunmamıştır. Toplam RT dozu ve tedavi süresinin etkisi de LBK, KSS ve GS açısından anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Hastaların 31'inde (%12) lokal yineleme ve 2'sinde (%1) bölgesel yineleme görülmüştür. Yineleme sonrası hastaların %85'ine kurtarma cerrahisi uygulanmıştır. İki (%1) hastaya ikinci seri ışınlama yapılmıştır. Altı (%2) hastaya ise sisplatin temelli palyatif KT uygulanmıştır.

Tedavi sırasında hastaların 121'inde (%47) grad I disfaji, 57'sinde (%22) grad II disfaji, 13'ünde (%5) grad III disfaji, 73'ünde (%28) grad I dermatit, 29'unda (%11) grad II dermatit ve 6'sında (%2) grad III dermatit gelişmiştir. Grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir. Hastaların %8'inde RT sırasında akut toksisiteyi azaltmak amacıyla peroral kortizon kullanılmıştır.

Tablo 4.1. Tek değişkenli analiz sonuçları (5 yıllık LBK ve KSS)

Prognostik Parametre	5 yıllık LBK	p değeri	5 yıllık KSS	p değeri
Cins				
Kadın	%100		%100	
Erkek	%88	0.43	%94	0.48
Yaş				
<60 y	%88		%95	
≥60 y	%88	0.87	%94	0.15
T evresi				
T1a	%88		%94	
T1b	%92	0.48	%100	0.16
Subglottik uzanım				
Var	%67		%67	
Yok	%89	0.42	%95	0.88
Ön komissür tutulumu				
Var	%86		%91	
Yok	%88	0.99	%95	0.99
Fraksiyon dozu				
200 cGy	%87		%92	
230 cGy	%86	0.92	%95	0.69

Geç komplikasyonlar 1 (%0.4) hastada periferik fasiyal paralizi, 1 (%0.4) hastada trakeoözefageal fistül ve 1 (%0.4) hastada da internal karotid arter darlığıdır.

Hastaların %6'sında (15/258) ikinci primer kanserler gelişmiştir. Sıklık sırasına göre akciğer kanserlerini (%47), gastrointestinal sistem kanserleri (%27), lenfomalar (%13), mesane (%7) ve dil kökü tümörleri (%7) takip etmektedir.

4.2. T2N0M0 (Evre II) Glottik Larinks Kanseri

Hastaların izlem süresi 3-134 ay arasında değişmekte olup medyan 49 aydır. Kırkiki hastanın 33'ü (%79) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 1 hasta (%2) lokal yineleme ile hayattadır. Bir (%2) hasta radyasyon nekrozuna sekonder gelişen solunum sıkıntısı nedeniyle, 1 hasta (%2) ise kanser dışı nedenlerle exitus olmuştur. Dört (%10) hastanın ölüm bilgisine telefon ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm nedeni bilinmemektedir.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %95 ve %87 , LBK oranları %83 ve %79, KSS oranları %95 ve %87 olarak belirlenmiştir.

LBK ve KSS için cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, vokal kord hareketlerinin durumu, patolojik tip, cerrahi tipi, subglottik uzanım varlığı, tedavi protokolü, toplam tedavi süresi, RT fraksiyon ve toplam dozu tek ve çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Hastaların 6'sında (%14) lokal yineleme, 1'inde (%2) bölgesel yineleme görülmüştür. Yineleme sonrası hastaların 3'üne (%7) kurtarma cerrahisi olarak total larinjektomi uygulanmıştır. Diğer hastalara kurtarma tedavisi olarak uygulanan tedavilerin ayrıntısına ulaşılamamıştır.

Tedavi sırasında hastaların 18'inde (%43) grad I disfaji, 11'inde (%26) grad II disfaji, 1'inde (%2) grad III disfaji, 15'inde (%36) grad I dermatit, 3'ünde (%7) grad II dermatit ve 2'sinde (%5) grad III dermatit gelişmiştir. Tedavi sırasında grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir. Geç komplikasyon olarak 1 (% 2) hastada kıkırdak radyonekrozu gelişmiştir. Hastaların %5'inde (2/42) ikinci primer kanserler gelişmiştir (akciğer ve prostat kanseri).

4.3. T1-T2N0M0 Supraglottik/Transglottik Larinks Kanseri

Hastaların izlem süresi 2-153 ay arasında değişmekte olup medyan 36 aydır. Ellibir hastanın 29'u (%57) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 4 hasta (%8) lokal yineleme ile hayattadır. Lokal yineleme gelişen 3 hasta (%6) kaybedilmiştir. Dört hasta (%8) ise kanser dışı nedenlerle exitus olmuştur. Onbir (%22) hastanın ölüm bilgisine telefon ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm nedeni bilinmemektedir.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %77 ve %62, LBK oranları %86 ve 82, KSS oranları %83 ve %70 olarak belirlenmiştir.

LBK ve KSS için cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, T evresi, vokal kord hareketlerinin durumu, patolojik tip, cerrahi tipi, subglottik uzanım varlığı, tedavi protokolü, toplam tedavi süresi, RT fraksiyon ve toplam dozu tek ve çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Hastaların 7'sinde (%14) lokal yineleme, 1'inde (%2) ise lokal+bölgesel yineleme görülmüştür. Yineleme sonrası 1 hasta inoperable olarak değerlendirilirken, 1 hasta ise cerrahiyi kabul etmemiştir. 2 hastaya (%4) kurtarma cerrahisi olarak total larinjektomi, 1 (%2) hastaya palyatif brakiterapi ve 2 (%4) hastaya ise sisplatin temelli palyatif KT uygulanmıştır.

Tedavi sırasında hastaların 10'unda (%20) grad I disfaji, 24'ünde (%47) grad II disfaji, 1'inde (%2) grad III disfaji, 12'sinde (%24) grad I dermatit, 7'sinde (%14) grad II dermatit ve 4'ünde (%8) grad III dermatit gelişmiştir. Tedavi sırasında grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir. Geç komplikasyonlar 2 (%4) hastada Lhermitte's işareti ve 1 (%2) hastada Hashimoto tiroiditidir. İki hastada (%4) ikinci primer kanserler gelişmiştir (akciğer kanseri).

4.4. İleri Evre Larinks Kanseri

Hastaların izlem süresi 2-152 ay arasında değişmekte olup medyan 25 aydır. Neoadjuvan KT alan olguların 11'i (%26) tam, 18'i (%43) parsiyel cevap verirken, 1'i (%2) progrese olmuş ve 6 olgu (%14) ise stabil seyretmiştir. Altı (%14) olguda ise cevap değerlendirmesi yapılmamıştır.

Doksandört hastanın 29'u (%31) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 13 hasta (%14) lokal yineleme, 4 hasta (%4) uzak metastaz ve 1 hasta (%1) lokal+uzak metastaz ile hayattadır. Bölgesel yineleme gelişen 2 hasta (%2), lokal yineleme gelişen 4 hasta (%4), lokal+bölgesel yineleme gelişen 3 hasta (%3), uzak metastaz gelişen 3 hasta (%3) ve lokal yineleme+uzak metastaz gelişen 1 hasta (%1) kaybedilmiştir. Üç hasta (%3) ikinci primer kanser, 4 hasta (%4) tedaviye bağlı komplikasyonlar ve 5 (%5) hasta ise kanser dışı nedenlerle exitus olmuştur. Yirmiki (%23) hastanın ölüm nedenine nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm sebebi bilinmemektedir.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %68 ve %40, KSS oranları %81 ve %53, LBK oranları %84 ve %70, HS oranları %71 ve %49 olarak belirlenmiştir. Tedavi protokolleri ve indüksiyon KT'i cevabına göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları için istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.).

RT sonrası ilk kontrolde (3.ay) hastaların 45'inde (%48) tam cevap, 9'unda (%10) parsiyel cevap alındığı görülürken, 5 hastanın hastalığı stabil seyretmiştir. Otuzbeş hastada (%37) ise cevap değerlendirmesi yapılmamıştır.

Hastaların 19'unda (%20) lokal yineleme ve 2'sinde (%2) bölgesel yineleme, 3'ünde (%3) lokal+bölgesel yineleme görülmüştür. Dokuz (%10) hastada uzak metastaz gelişmiştir. En sık uzak metastaz yeri sırasıyla

akciğer (%78), kemik (%11) ve aksilladır (%11). Yineleme sonrası 14 olguya (%15) kurtarma cerrahisi yapılmıştır. RT sonrası 8. ayda bölgesel yineleme gelişen 1 olguya ikinci seri ışınlama yapılmıştır (40 Gy). Dört (%4) hastaya palyatif RT ve 9 (%10) hastaya ise palyatif KT verilmiştir.

Tedavi sırasında hastaların 31'inde (%33) grad I disfaji, 33'ünde (%35) grad II disfaji, 10'unda (%11) grad III disfaji, 23'ünde (%25) grad I dermatit, 10'unda (%11) grad II dermatit ve 16'sında (%17) grad III dermatit gelişmiştir. Grad IV toksisite nedeniyle ölüm gözlenmemiştir.

Geç komplikasyon olarak 1 (%1) olguda RT sonrası 12. yılda özefageal darlık ve 1 (%1) olguda ise RT sonrası 3. ayda kıkırdak radyonekrozu gelişmiştir.

Olguların %7'sinde (7/94) ikinci primer kanserler gelişmiştir. Sıklık sırasına göre akciğer kanserlerini (%57), cilt bazal hücreli kanseri (%14), dış kulak yolu yassı hücreli kanseri (%14) ve tiroid kanseri (%14) takip etmektedir.

Tablo.4.2. Tedavi protokolüne göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları

Tedavi Protokolü	Hasta Sayısı (%)	5 yıllık HS	p değeri	5 yıllık LBK	p değeri	5 yıllık KSS	p değeri
Yalnız RT	12 (%13)	%55		%67		%41	
Eş zamanlı KRT	29 (%31)	%57		%90		%66	
Hiperfraksiyone RT	3 (%3)	%100		%100		%67	
Eş zamanlı ek doz RT	8 (%9)	%38	NS	%75	0.02	%50	NS
Neoadjuvan KT+RT	22 (%23)	%39		%44		%50	
Neoadjuvan KT+KRT	18 (%19)	%83		%100		%75	
Neoadjuvan KT+ Eş zamanlı ek doz RT	2 (%2)	%50		%50		%100	

Tablo.4.3. İndüksiyon KT cevabına göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları

İndüksiyon KT Cevabı	Hasta Sayısı (%)	5 yıllık HS	p değeri	5 yıllık LBK	p değeri	5 yıllık KSS	p değeri
Tam	11 (%26)	%46		%46		%64	
Parsiyel	18 (%43)	%70		%83		%75	
Stabil	6 (%14)	%63	NS	%100	NS	%42	NS
Progresyon	1 (%2)	%100		%100		%100	

4.5. Parsiyel Larinjektomi Sonrası RT

Hastaların izlem süresi 2-167 ay arasında değişmekte olup medyan 32 aydır. Elliye di hastanın 24'ü (%42) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 15 hasta (%26) lokal yineleme, 2 hasta (%4) uzak metastaz ile hayattadır. Bölgesel yineleme gelişen 1 hasta (%2), lokal yineleme gelişen 3 hasta (%5), lokal+bölgesel yineleme gelişen 1 hasta (%2) ve uzak metastaz gelişen 7 hasta (%12) kaybedilmiştir. Bir hasta (%2) ikinci primer kanser nedeniyle exitus olmuştur. Dört (%7) hastanın ölüm nedenine nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm sebebi bilinmemektedir. Hastaların 15'i (%26) takip dışıdır.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %86 ve %68 , LBK oranları %88 ve %85, KSS oranları %90 ve %78, HS oranları %66 ve %48 olarak belirlenmiştir.

Hastaların 5'inde (%9) lokal yineleme ve 2'sinde (%3) bölgesel yineleme, 1'inde (%2) lokal+bölgesel yineleme görülmüştür. Yedi (%12) hastada uzak metastaz gelişmiştir. En sık uzak metastaz yeri sırasıyla akciğer (%71), karaciğer (%14) ve cilttir (%14). Yineleme sonrası hastaların %88'ine total larinjektomi uygulanmıştır. Bir (%2) hastaya palyatif RT

uygulanmıştır. Hastaların 7'si (%13) RT ile eş zamanlı sisplatin KT'si (2-6 kür) ve 2'si (%4) adjuvan CBM KT'si (3 ve 6 kür) almışlardır.

Tedavi sırasında hastaların 20'sinde (%35) grad I disfaji, 16'sında (%28) grad II disfaji, 1'inde (%2) grad III disfaji, 20'sinde (%35) grad I dermatit, 5'inde (%9) grad II dermatit ve 5'inde (%9) grad III dermatit gelişmiştir. Grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir.

Geç komplikasyon olarak 1 (%2) hastada RT bitiminden 4 ay sonra spinal myelopati gelişmiştir.

Üç (%5) hastada ikinci primer kanserler gelişmiştir. Sıklık sırasına göre 2 hastada akciğer kanseri ve bir hastada lösemi gelişmiştir.

4.6. Total Larinjektomi Sonrası RT

Hastaların izlem süresi 4-152 ay arasında değişmekte olup medyan 29 aydır. Yüzyirmi hastanın 72'si (%60) en son kontrolünde hastalıksız olarak remisyonda izlenirken, 2 hasta (%2) lokal yineleme, 2 hasta (%2) uzak metastaz ve 1 hasta (%1) lokal+uzak metastaz ile hayattadır. Bölgesel yineleme gelişen 3 hasta (%3), lokal yineleme gelişen 7 hasta (%6), lokal+bölgesel yineleme gelişen 1 hasta (%1), uzak metastaz gelişen 9 hasta (%8) ve lokal yineleme+uzak metastaz gelişen 2 hasta (%2) kaybedilmiştir. İki hasta (%2) ikinci primer kanserine, 1 hasta (%1) ikinci primer akciğer kanseri nedeniyle aldığı KT toksisitesine bağlı olarak ve 2 (%2) hasta ise kanser dışı nedenlerle exitus olmuştur. Yirmiyedi (%23) hastanın verisine telefon ve nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşılabilmektedir. Bu nedenle son durumları hakkında hayatta olup olmadıkları dışında sağlıklı bilgi alınamamıştır.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %77 ve %62, KSS oranları %86 ve %76, LBK oranları %91 ve 80, hastalısız sağkalım oranları %83 ve %71 olarak belirlenmiştir.

Hastaların 11'inde (%9) lokal yineleme ve 8'inde (%7) bölgesel yineleme, 1'inde (%1) lokal+bölgesel yineleme görülmüştür. Onbeş (%13) hastada uzak metastaz gelişmiştir. En sık uzak metastaz yeri sırasıyla akciğer (%67), kemik (%13) ve cilttir (%7). Yineleme sonrası 2 olguda kitle eksizyonu ve 2 olguda ise boyun diseksiyonu uygulanmıştır. RT sonrası 10. ayda lokal rekürrens gelişen 1 hastaya ikinci seri ışınlama yapılmıştır (50 Gy). İki (%2) hastaya palyatif RT uygulanmıştır (1-kemik metastazı, 1-boyun relapsı). 10 (%8) hastaya ise palyatif KT verilmiştir.

Tedavi sırasında hastaların 35'inde (%29) grad I disfaji, 34 'ünde (%28) grad II disfaji, 26'sında (%22) grad I dermatit, 18'inde (%15) grad II dermatit ve 30'unda (%25) grad III dermatit gelişmiştir. Grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir.

Geç komplikasyon olarak 1 (%1) olguda RT tamamlandıktan 3 ay sonra özefageal darlık ve 1 (%1) olguda ise RT tamamlandıktan 11 ay sonra kıkırdak radyonekrozu gelişmiştir.

Olguların %5'inde (6/120) ikinci primer kanserler gelişmiştir. Sıklık sırasına göre akciğer kanserlerini (%50), mesane, mide ve renal hücreli karsinom (%17) takip etmektedir.

4.7. Nüks Sonrası RT

Hastaların izlem süresi 1-147 ay arasında değişmekte olup medyan 13 aydır. Elli hastanın 24'ü (%48) en son kontrolünde hastalısız olarak remisyonda izlenirken, 6 hasta (%12) lokal yineleme, 1 hasta (%2) uzak metastaz ve 1 hasta ise 2. primer tümörüne bağlı metastazlar ile hayattadır.

Olguların 4'ü (%8) uzak metastaz, 8'i (%16) ise lokal-bölgesel yineleme nedeniyle kaybedilmiştir. Altı (%12) hastanın ölüm nedenine nüfus müdürlüğü kayıtlarından ulaşıldığı için ölüm sebebi bilinmemektedir.

Sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %62 ve %46 , KSS oranları %70 ve %58 olarak belirlenmiştir.

RT sonrası iki hastada (%2) bölgesel ve 2 hastada (%4) ise lokal yineleme görülmüştür. Altı (%12) hastada uzak metastaz gelişmiştir. En sık uzak metastaz yeri sırasıyla akciğer (%67) ve cilttir (%33). İki (%4) hastaya palyatif RT ve 5 (%10) hastaya palyatif KT uygulanmıştır (Vinorelbine/ CBM/ Farlutal-sisplatin-5-FU, 1-5 kür).

Tedavi sırasında hastaların 12'sinde (%24) grad I disfaji, 12'sinde (%24) grad II disfaji, 8'inde (%16) grad I dermatit, 4'ünde (%8) grad II dermatit ve 11'inde (%22) grad III dermatit gelişmiştir. Grad IV toksisite ya da komplikasyon nedeniyle ölüm gözlenmemiştir. Hastalarda ciddi geç komplikasyonlar rapor edilmemiştir.

Hastaların %4'ünde (2/50) ikinci primer kanser gelişmiştir (bir hastada akciğer kanseri ve 1 hastada renal hücreli kanser).

TARTIŞMA

5.1. Erken Evre Larinks Kanseri

Literatürde evre I larinks kanserlerindeki RT ile lokal kontrol oranları %85-94 aralığında değişmektedir ve cerrahi kurtarma ile kontrol oranları %98'lere ulaşmaktadır (79). Bizim serimizde T1 glottik larinks kanserlerindeki 2 ve 5 yıllık GS oranları sırasıyla %96 ve %89 , LBK oranları %90 ve %88, KSS oranları %98 ve %94 olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur.

KIS'lu hastalarda yalnız stripping ile lokal kontrol oranları %72'lerde iken, RT ya da cerrahi (laringofissür ve kordektomi, hemilaringektomi ya da total laringektomi) ile kurtarma tedavisi sonrası lokal kontrol oranları %92'lere çıkmaktadır (133-136). Florida Üniversitesi'nde KIS'lar, T1 invaziv glottik kanserler gibi 28 fraksiyonda toplam 63 Gy ile tedavi edilmektedir (70). Bunun nedeni bazı in situ kanserlerin invaziv kanserler içermesi ve tedavi sonuçlarının invaziv kanserler ile benzer olmasıdır. Bizim serimizdeki KIS hastalarının (19 hasta), 9'u (%47) 2.3/62.1 Gy, 7'si (%37) 2.3/64.4 Gy ve 3'ü (%16) ise 2 Gy fraksiyon dozunda 62-66 ve 70 Gy ile tedavi edilmişlerdir.

T1-2N0 glottik larinks kanserli hastalarda cerrahi veya RT etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize çalışma yoktur. Literatürde yapılan pek çok çalışmada ön komissür tutulumu, foton enerjisi, alan boyutu, günlük fraksiyon dozu, toplam doz, toplam tedavi süresi, erkek cinsiyet, kötü histolojik diferansiasyon ve tedavi öncesi düşük hemoglobin düzeyi gibi prognostik faktörler incelenmiştir (137). T1 glotik kanserlerde sıklıkla günlük tek fraksiyonlu tedaviler uygulanmaktadır. Pek çok retrospektif çalışmada bu hasta grubunda fraksiyon dozunun büyüklüğü araştırılmıştır ve yüksek fraksiyon dozu ile (2.25 Gy/gün ve üzeri) lokal kontrol oranlarının daha iyi olduğu rapor edilmiştir. Burke ve ark., T1 –T2 larinks kanserli 100 hastada lokal kontrol oranlarını günlük 2 Gy fraksiyon dozunda %44 iken, >2.1 Gy dozunda %92 olarak bildirmişlerdir (128). Yine diğer benzer çalışmalarda da

yüksek fraksiyon dozlarında (2.1-2.5 Gy) lokal kontrol oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir (77, 126). Yamazaki ve ark., 189 T1N0 glottik kanserli olguda RT fraksiyon dozu ve toplam tedavi süresinin karşılaştırıldığı litertürdeki tek prospektif randomize çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır (138). Bu çalışmada günlük 2 Gy ile 2.25 Gy fraksiyon dozları karşılaştırılmıştır. Ve günlük 2 Gy fraksiyon dozlu tedavinin ve toplam tedavi süresindeki uzamanın tedavi sonuçlarını olumsuz etkilediği belirtilmiştir. Benzer şekilde diğer birçok çalışmada da toplam tedavi süresindeki uzama lokal kontrolde azalmaya neden olmaktadır (26, 77, 126, 128, 137, 139-141). Günlük fraksiyon dozundaki artış lokal kontrol oranlarını arttırırken kabul edilemez toksisitelere neden olabilmektedir. Özellikle hipofraksiyone tedaviler (≥ 3 Gy) toplam tedavi süresini kısaltırken ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır. 15 yıllık izlem süresinde, van der Voet ve ark., ≥ 3 Gy fraksiyon dozlarında Gr 3 ve 4 komplikasyon oranlarını $>10\%$ bildirmişlerdir (140). Hipofraksiyone tedavilerin bu dezavantajı toplam tedavi süresini kısaltarak ve toplam dozu azaltarak telafi edilmeye çalışılmış ve CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiation Treatment) çalışması yapılmıştır (59). Sırasıyla 5 yıllık LBK oranları haftada 6-fraksiyon ve 5-fraksiyon tedavide 70% ve 60% 'tır ($p=0.0005$). Ortanca tedavi süresi sırasıyla 39 ve 46 gündür. Le ve ark., T1-2 glottik kanserli 398 hastada yalnız RT sonuçlarını bildirmişlerdir (26). T2 tümörlerde toplam tedavi süresi ≤ 43 gün, fraksiyon dozu ≥ 2.25 Gy ve toplam doz ≥ 65 Gy ise lokal kontrolün arttığı, kord hareketleri kısıtlı ve subglottik uzanım var ise lokal kontrolün azaldığı rapor edilmiştir. Ön komissür tutulumunun ise T1 tümörlerde lokal kontrolü azalttığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise T1 glottik kanserlerde T evresi (T1a vs T1b), subglottik uzanım, ön komissür tutulumu ya da fraksiyon dozunun (200 vs 230 cGy) anlamlı prognostik etkisinin olmadığı görülmüştür.

Hiperfraksiyone tedaviler ile geç yan etkileri arttırmadan, doz eskalasyonu ile tümör kontrolünün artırılması hedeflenmektedir. Bu tedavi modalitesi özellikle T2 glottik kanserlerde lokal kontrolü arttırmak açısından önemli rol oynamaktadır. Lokal kontrol oranları T2 lezyonlarda $70-80\%$

aralığında değişmektedir. RTOG çalışmasında evre II-IV baş-boyun kanserli hastalarda konvansiyonel RT'e (35 frk/70 Gy) göre hiperfraksiyone RT (1.2 Gy, 2 frk/gün, 80 Gy) ile lokal kontrolde artış sağlanmıştır (142). Yine benzer şekilde EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında da hiperfraksiyone RT (80 Gy) kolunda lokal kontrol oranları yüksek bulunmuştur (143). Ancak RTOG çalışmasında T2 glottik kanserler yer almazken, EORTC çalışmasında evre II-III orofarinks kanserli hastalar değerlendirilmiştir ve bu grup hastalarda özellikle T3 olgularda hiperfraksiyone RT'nin etkin olduğu gösterilmiştir. T2 glottik kanserli hastalarla ilgili en büyük hasta sayısına sahip olan retrospektif seri Florida Üniversitesi'nin deneyimidir (78). Hiperfraksiyone RT ile konvansiyonel RT'nin karşılaştırılmasında 5 yıllık lokal kontrol oranları T2a hastalık için %83 vs %82, T2b hastalık için ise %69 vs %71 olarak bildirmiştir. Fraksinyasyonun lokal kontrol üzerine sınırda bir etkisi olduğunu belirtmişlerdir ($p=0.07$). Garden ve ark., 230 T2N0 glottik kanserli olgunun retrospektif değerlendirmesinde hiperfraksiyone tedavinin etkinliğini araştırmış ve hiperfraksiyone RT ile lokal kontrol artışı lehine güçlü bir eğilim olduğunu bildirmişlerdir (5 yıllık lokal kontrol %79 vs %67, $p=0.06$) (57). Çok değişkenli analiz sonucunda subglottik uzanım varlığı ve günlük ≤ 2 Gy fraksiyon dozu lokal kontrol azalması (%51 vs %74) ile ilişkili bulunmuştur. Subglottik uzanım varlığında günlük fraksiyon dozunun yüksek tutulması ile 5 yıllık lokal kontrol oranı %74'tür. Trotti ark., 250 T2 glottik kanserli hastada hiperfraksiyone (1.2 Gy, 2 frk/gün, 79.2 Gy) ve standart tedavinin (2/70 Gy) karşılaştırıldığı randomize çalışmanın sonuçlarını sunmuşlardır (94). Hiperfraksiyone tedavi ile 5 yıllık lokal kontrol oranları standart tedaviye göre yüksek bulunmakla birlikte anlamlı değildir (%79 vs %70, $p=0.11$). 5 yıllık HS (%73 vs %62, $p=0.19$) ve GS (%51 vs %37, $p=0.07$) için de gruplar arasında farklılık yoktur. Bizim serimizde ise sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %95 ve %87, LBK oranları %83 ve %79, KSS oranları %95 ve %87 olarak belirlenmiştir. Literatürden farklı olarak LBK ve KSS için cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, vokal kord hareketlerinin durumu, patolojik tip, cerrahi tipi, subglottik uzanım varlığı, tedavi protokolü, toplam tedavi süresi, RT fraksiyon

ve toplam dozu tek ve çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Hastalarımızın analizinde T1-T2 supraglottik larinks kanserli hastalarda sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %77 ve %62 , LBK oranları %86 ve 82, KSS oranları %83 ve %70 olarak saptanmış olup literatür ile uyumludur. LBK ve KSS için cinsiyet, yaş, tümör yerleşim yeri, T evresi, vokal kord hareketlerinin durumu, patolojik tip, cerrahi tipi, subglottik uzanım varlığı, tedavi protokolü, toplam tedavi süresi, RT fraksiyon ve toplam dozu tek ve çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

5.2. İleri Evre Larinks Kanseri

İleri evre larinks kanserlerindeki en önemli nokta larinksin korunabilirliğidir. Buna karşılık yapılan pek çok çalışmada, hastalar için normal sese sahip olmak yerine hastalıktan iyileşerek uzun yıllar yaşayabilmenin daha önemli olduğu gösterilmiştir (144). Günümüzdeki en etkin tedavi yaklaşımı KRT olmakla birlikte, cerrahi de uygulanabilecek diğer bir tedavi modalitesidir. Tedavi kararı disiplinler arası işbirliği içinde alınmalıdır. Yüksek oranda larinks infiltrasyonu ya da kıkırdak harabiyetine neden olan transglottik kanserli hastalardaki en uygun tedavi yaklaşımı radikal cerrahi olmakla birlikte, tedavi kararı verilirken hasta istekleri göz önüne alınmalı ve tedavi sonrası hayat kalitesinin nasıl etkileneceği de düşünülerek en uygun tedavi modalitesi seçilmelidir. Lokal ileri evre larinks kanserlerinde %30 hastada lokal-bölgesel rekürrens, %25 hastada uzak metastaz görülürken, 5 yıllık sağkalım oranları %40'lardadır (145).

5.2.1 Definitif Radyoterapi

İleri evre larinks kanserlerinde definitif RT ve radikal cerrahi geçerli tedavi yaklaşımları olmakla birlikte, iki tedavi modalitesinin karşılaştırıldığı randomize çalışma yoktur.

Mendenhall ve ark., lokal kontrol oranlarını, T3 supraglottik ve glottik lezyonlarda %65, T4 glottik lezyonlarda %60 ve T4 supraglottik lezyonlarda %50 olarak bildirmişlerdir (146). Bir diğer seride ise küratif RT ile T3 glottik lezyonlar için 5 yıllık HS %59, LBK %31 iken T4 lezyonlarda ise sırasıyla %37 ve %24'dür (147). Aynı çalışmada supraglottik tümörler için 5 yıllık HS %63 ve LBK %44'dür.

Wang ve ark., larinks kanserlerinde günde 2 fraksiyon RT sonuçlarını yayınlamışlardır (80). Supraglottik YHK'lerin 5 yıllık lokal kontrol oranları T2, T3, T4 lezyonlar için sırasıyla %83, %71, %84 iken konvansiyonel RT kolunda %61, %56 ve %29 olarak bulunmuştur. Glottik YHK'lerin günde-2 fraksiyon RT ile 5 yıllık lokal kontrol oranları T2a, T2b, T3 lezyonlar için sırasıyla %83, %72, %67 iken konvansiyonel RT kolunda %70,%67 ve %42'dir.

Akselere RT, larinks kanserlerini de içeren ileri evre baş-boyun kanserlerindeki pek çok randomize çalışmada değerlendirilmiştir. Genel olarak standart fraksiyone tedavi ile benzer toplam dozu verirken toplam tedavi süresini 1-2 hf kısaltmak lokal kontrolü arttırmaktadır (148, 149). Mendenhall ve ark., evre IVa baş-boyun kanserli hastalarda, ileri primer tümör evresi ve düşük nodal evre varlığında değiştirilmiş fraksiyone RT ile sağkalımın arttığını göstermişlerdir (150). Geç etkiler 2 fraksiyon/gün tedavi ya da haftada ≥ 14 Gy olduğunda toplam doz azaltılmadığı takdirde ciddi şekilde artmaktadır (148, 151, 152). Bu çalışmalar içindeki en büyük seriyi DAHANCA 6 ve 7 numaralı çalışmaları oluşturmaktadır (59). Bu çalışmalarda toplam 1476 baş-boyun YHK'li (larinks, farinks ve oral kavite) hastaya 2 Gy

fraksiyon dozunda, haftada 5 ya da 6 fraksiyon RT (66-68 Gy) uygulanmıştır. DAHANCA 6 glottik kanserleri, DAHANCA 7 ise supraglottik larinks, farinks ve oral kavite tümörlerini içermektedir. DAHANCA 6 'da yalnızca fraksinasyonun etkisi incelenirken DAHANCA 7'de aynı zamanda hipoksik radyoduyarlılaştırıcı nimorazol kullanılmıştır. Ortanca tedavi süresi haftada 5 fraksiyon kolunda 46 gün ve 6 fraksiyon kolunda 39 gündür. Tedavi süresindeki kısalma ile 5 yıllık LBK (%70 vs %60) ve larinks korunması oranında (%80 vs %68) artış sağlanırken bu yarar sağkalıma yansımamıştır. Özellikle hiperfraksiyone tedavi nodal kontrole göre tümör kontrolünde etkilidir ve iyi ya da orta diferansiye tümörler kötü diferansiye tümörlere göre daha fazla yarar görmektedir. Haftada 6 fraksiyon tedavi kolunda akut yan etkiler (mukozit, disfaji) artmakla birlikte, geç yan etkiler (ödem, fibrozis) açısından farklılık bulunmamıştır. Tek değişkenli analiz sonucunda 5 yıllık LBK için tümör yeri (glottik %76 vs supraglottik %56 vs farinks %51, oral kavite %39, $p<0.0001$), T evresi (T1-2 %73 vs T3-4 %40, $p<0.0001$) ve tedavi öncesi hemoglobin düzeyi (yüksek %66 vs düşük %58, $p=0.006$) prognostik faktör olarak bulunurken, cinsiyetin etkisi gösterilememiştir. Bu da muhtemelen glottik kanserlerde erkek cinsiyetin hakim olmasından kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalar ışığında Danimarka'da uygulanan standart tedavi haftada 6 fraksiyondur.

RTOG 90-03 çalışmasında evre III-IV 1073 baş-boyun kanserli hastada konvansiyonel RT (2/70 Gy/7 hf) ile hiperfraksiyone RT (1.2 Gy, 2 frk/gün, 81.6 Gy/7 hf), *split-course* akselere RT (1.6 Gy, 2 frk/gün, 67.2 Gy-38.4 Gy:2 hf ara/6 hf) ve eş zamanlı ek doz-akselere fraksiyone RT (1.8 Gy/frk, geniş alan, son 12 gün 1.5 Gy/frk, ek doz alanı,72 Gy) tedavi kolları karşılaştırılmıştır (142). Hiperfraksiyone ve eş zamanlı ek doz RT gruplarında LBK ve HS artışı sağlanırken, sağkalım katkısı rapor edilmemiştir. Standart fraksinasyona göre her üç tedavi kolunda da akut toksisite yüksektir. Ancak yalnızca eş zamanlı ek doz-akselere RT kolunda geç etkiler artmıştır. RT sonuçlarını etkileyen en önemli iki faktör toplam doz ve toplam tedavi süresidir.

Toronto çalışmasında, evre III-IV larinks ve hipofarinks kanserli hastalarda hiperfraksiyone RT (1.45 Gy frk/gün, 58 Gy/4 hf) ile hipofraksiyone RT (2.55 Gy/gün/51 Gy/4 hf) kolu karşılaştırılmıştır (153). Hiperfraksiyone RT ile 5 yıllık lokal kontrol (%45 vs %37,p=0.01), GS (%40 vs %30,p=0.01) ve akut toksisite oranlarında artış saptanırken, geç toksisite açısından farklılık yoktur.

CHART çalışmasında, konvansiyonel RT (2 Gy/66 Gy) ile 12 gün devamlı RT (54 Gy, 1.5 Gy, 3 frk/gün) tedavi kolları karşılaştırılmıştır (154). Beklenildiği üzere bu çalışmada devamlı RT kolunda akut yan etkilerde artış gözlenirken, 3 ay sonra gruplar arasındaki farklılık kaybolmuştur. Larinks kanserli hastalarda CHART ile T3 ve T4 lezyonlarda 3 yıllık lokal kontrol oranlarında artış sağlanmıştır (T3; %70 vs 47 ve T4; %78 vs %38). Toplam dozun azaltılmasının toksisiteyi azaltacağı gösterilmiştir ancak tümör kontrolünde etkisizdir. Akselere fraksiyone RT'de toplam tedavi süresindeki kısalma akut yan etkilerde artışa neden olacağı ve buna bağlı olarak da toplam dozda azaltma gerektireceği için 7 günden fazla kısaltma yapılmaması gerektiği belirtilmiştir. CAIR (Continuous Accelerated Irradiation) çalışmasında ise, haftanın 7 günü günde tek fraksiyon tedavi ile toplam tedavi süresi 2 hafta kısaltılan tedavi kolu (T2: 66±2 Gy, T3-4: 70±2 Gy) ve konvansiyonel tedavi kolu karşılaştırılmıştır (155). Toplam 100, T2-4 N0-1 orofarinks, hipofarinks, oral kavite ve supraglottik larinks kanserli hasta çalışmaya dahil edilmiştir. İkinci yılda akut toksisitelerdeki artış nedeniyle fraksiyon dozu 2 Gy'den 1.8 Gy'e düşülmüş. CAIR kolunda konvansiyonel kola göre 3. yılda %42 lokal tümör kontrol oranında artış saptanmış ve bu katkı 5 yıllık GS ve HS oranlarına da yansımıştır. Ancak etik nedenlerle çalışma erken kapatılmıştır.

Bourhis ve ark.'larının yapmış olduğu metaanalizde (March Colloborative Group) ortanca izlem süresi 6 yıl olan 15 randomize çalışma (6515 hasta) değerlendirilmiştir. Olguların %74'ü evre III-IV hastalığa sahiptir. Konvansiyonel RT (66-70 Gy, 2 Gy/frk, 5 gün/hf) , hiperfraksiyone RT (aynı

sürede artmış toplam doz), akselere RT (aynı toplam doz, 5-6 hf) ve akselere azaltılmış toplam doz (3-4 hf) RT tedavi kolları karşılaştırılmıştır. KT olmadan uygulanan agresif değiştirilmiş-fraksiyone RT şemaları ile LBK (5 yıllık lokal kontrol katkısı %8.5 ve bölgesel kontrol katkısı %1.9) ve GS'da artış (2 ve 5 yıllık GS katkısı %3.3 ve %3.4) sağlandığı gösterilmiştir. Sağkalım katkısı özellikle toplam dozun arttırıldığı (örn. hiperfraksiyone RT) tedavi grubunda görülmektedir. Bu şemalar ölüm riskinde %8 azalmaya neden olmaktadır (142, 156).

Larinks kanserlerinin tedavisinde değiştirilmiş fraksiyone RT tartışmalı olmakla birlikte, hiperfraksiyone ya da akselere RT (+ eş zamanlı ek doz) standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Ancak rutin tedavide bu yöntemlerin kullanımı, günümüzdeki KT-temelli protokollerin önemi nedeniyle azalmıştır. (157). Ancak Knab ve ark., 2006 yılındaki ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) toplantısında T4 larinks kanserlerindeki definitif KRT sonuçlarını sunmuşlardır (101). Toplam 32 hastanın %72'i büyük hacimli T4 hastalığa sahiptir (kıkırdak/dil kökü invazyonu). Tüm hastalara hiperfraksiyone RT ile eş zamanlı paklitaksel, hidroksiüre ve 5-FU verilirken, 13 hastaya yalnız KRT ve 19 hastaya 2 kür indüksiyon KT'si (karboplatin ve paklitaksel) uygulanmıştır. Ortanca 43 aylık izlem süresinde 4 yıllık lokal kontrol, LBK ve GS oranları sırasıyla %83, %71 ve %53'tür. Alt grup analizinde indüksiyon KT'sinin 4 yıllık lokal kontrol ve HS artışı sağladığı gösterilmiştir.

5.2.2 İndüksiyon Kemoterapisi

1982 yılında ASCO yıllık toplantısında sunulan Decker ve ark.'larının çalışmasında 34 larinks kanserli hastaya 2-3 kür sisplatin ve 5-FU uygulanmış ve hastaların %63'ünde tam cevap alındığı rapor edilerek radyoduyarlı tümörlerin aynı zamanda kemoduyarlı oldukları bildirilmiştir (158, 159). Bu çalışma, total larinjektomi gerektiren olguları indüksiyon KT'si ile konservatif tedavi edilebilecek olgulardan ayırabilmek için randomize

Çalışmaların başlatılmasına nc olmuştur. Böylece KT'ye iyi cevap veren hastalara RT uygulanırken, cevap vermeyen hastalara total larinjektomi uygulanmıştır.

İlk randomize alışma VA larinks kanserleri çalışma grubu tarafından yapılmıştır. Evre III-IV larinks kanserli 332 hasta, total larinjektomi ve indüksiyon KT'si (2 kr sisplatin+5-FU) sonrası parsiyel cevap veren olgulara 3. kr KT ve RT (66-76 Gy), cevap vermeyen olgularda ise total larinjektomi kollarına randomize edilmişlerdir. Cerrahi sonrası risk faktörlerine göre hastalara postoperatif RT (50-74 Gy) uygulanmıştır. Hastaların %63' supraglottik tmrl iken, %57'sinde larinks fiksasyonu mevcuttur. Gruplar arasında sağkalım farkı bulunmazken (2 yıllık %68), 4. yılda KT uygulanan hastaların üçte ikisinde larinks korunabilmiştir (104). İndüksiyon KT'si ile uzak metastaz ve lokal rekürrens (%12 vs %2) oranları azalmıştır. Bu alışma ile 1990'lı yıllara kadar lokal ileri evre larinks kanserlerinde tek tedavi yaklaşımı olan total larinjektomiye alternatif olarak larinks koruyucu yaklaşımlar gündeme gelmeye başlamıştır.

Benzer olarak yayınlanan cerrahların düzenlediği bir Fransız çalışmasında da total larinjektomi uygulanan tedavi kolu ile indüksiyon KT'si (3 kr sisplatin ve 5-FU) sonrası >%80 cevap veren olgulara RT ya da diğer olgulara total larinjektominin uygulandığı tedavi kolları karşılaştırılmıştır (160). Bu çalışmadaki olguların hepsi larinks fiksasyonu olan T3 hastalarken, olguların yalnızca %31'i supraglottik kanserlidir. Bu alışma olumsuz sonuçları nedeniyle erken kapatılmıştır. 2 yıllık sağkalım anlamlı olarak cerrahi uygulanan kolda yüksek bulunurken (%84 vs %69), KT uygulanan hastaların %42'sinde larinks korunabilmiştir.

EORTC'nin yalnızca total larinjektomi ile parsiyel farinjektomiye uygun olan hipofarinks (%78) ve lateral epilarinks (%22) kanserli hastalar için düzenlediği çalışmada, 202 hasta cerrahi ve postoperatif RT (50-70 Gy) ile 2-3 kr sisplatin-5-FU'i takiben tam cevap veren hastalara RT (70 Gy) ve

vermeyen hastalara total larinjektomi tedavi kollarına randomize edilmişlerdir (161). Gruplar arasında sağkalım farkı görülmezken, KT uygulanan hastaların yarısının larinkslerini korudukları ve indüksiyon KT'si ile uzak metastazların azaldığı (%36 vs %25) belirtilmiştir.

Yukarda özetlenen 3 randomize çalışmanın MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer) grubu tarafından yapılan metaanalizinde cerrahi uygulanan olgularda %6 sağkalım yararı gösterilmiştir (162). KT uygulanan hastaların %58'inde larinks korunabilmiştir. Üç çalışmada da postoperatif tedavi uygulanan gruplarda KT'nin cerrahi sınırlar ya da komplikasyonlar açısından ek katkısı gösterilmemiştir. İndüksiyon KT'si RT sonrası morbiditeyi arttırmamıştır.

Yayınlanan diğer pek çok randomize olmayan çalışmalarda da indüksiyon KT'sinin sağkalım ya da larinks korunması açısından katkısı olmadığı gösterilmiştir (163-166). İndüksiyon KT'si sonrası uygulanan akselere RT şemaları ile larinks korunmasının daha iyi olabileceği gösterilse de akut ve geç toksisite riski artmaktadır (166). Franchin ve ark., akselere RT uygulanan olgularda %73 oranında larins korunma oranları bildirirken Gr 3-4 toksisite oranlarını %74 olarak rapor etmişlerdir (167).

Araştırmalar düzeyinde kalan bir tedavi modalitesi de yalnız KT uygulamasıdır. Fransızların yapmış olduğu bir çalışmada 67 T1-4N0M0 faringolaringeal YHK'li hastaya indüksiyon KT'sine (sisplatin 25 mg/m²/gün ve 5-FU 1 g/m²/gün, 4 günlük devamlı infüzyon) tam cevap alındığı takdirde yalnızca KT (toplam 5 ya da 6 kür) uygulanmıştır (168). Grup I glottik larinks kökenli tümörü olan 36 hastayı, grup II ise glottik larinks dışındaki faringolarinks kökenli tümörü olan 31 hastayı içermektedir. Sırasıyla 5 yıllık sağkalım oranları %85.1 ve %54.8 (p=0.01), lokal kontrol oranları %65.7 ve %37.5 olarak bulunmuştur (p=0.02). Kurtarma tedavisi sonrası lokal kontrol oranları sırasıyla %100 ve %83, larinks korunma oranları ise %100 ve %64'tür. P-temelli KT rejiminin özellikle indüksiyon KT'sine tam cevap veren

glottik larinks kökenli tümörü olan hastalarda uygun tedavi yaklaşımı olduğu sonucuna varılmıştır. En önemli sorun tam cevabın nasıl tanımlanacağı, bu hastaların nasıl izleneceği ve rekürrens durumunda tedavinin nasıl belirleneceğidir. Bu çalışma bir grup hastada tek başına KT'nin tedavi modalitesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Ancak günümüzde bu hastaların hangi hastalar olduğu bilinmemektedir. Önümüzdeki yıllarda bu hastaların saptanması için ileri yöntemlerin geliştirilmesi beklenmektedir.

Özetle, indüksiyon KT'si ile RT'den fayda görecektir uygun hasta grubu seçilebilir ve yeterli cevap vermeyen olgulara da erken dönemde cerrahi uygulanabilir. Çalışmaların sonuçları göstermektedir ki sağkalım yararı olmamakla birlikte larinks korunabilmekte ve uzak metastaz sıklığı azalmaktadır. En büyük eleştiri bu çalışmalarda KT ajanlarının ve dozlarının etkili olmadığı yönündedir. Son yapılan çalışmalarda ise sisplatin ve 5-FU'e eklenen dosetaksel ile daha iyi sonuçlar alınabildiği gösterilmiştir (109). GORTEC randomize faz III çalışmasında indüksiyon KT'i olarak CF KT'sine eklenen dosetaksel'in etkinliği değerlendirilmiştir (109). Larinks korunması oranı TCF kolunda %80, CF kolunda ise %57.6'dır. Bu çalışmada TCF ile elde edilen toplam cevap oranları CF koluna göre üstün bulunmuştur (%82.8 vs %60.8). Vermorken ve ark., 358 lokal-ileri evre unrezektable baş-boyun kanserli hastada standart indüksiyon KT'si olan CF tedavisi ile TCF KT'sini karşılaştırmışlardır (169). Ortanca 32.5 aylık izlem süresinde ortanca progresyonsuz sağkalım TCF kolunda 11 ay, CF kolunda ise 8.2 aydır ($p=0.007$). TCF ile ölüm riskinde %27 oranında azalma elde edilmiştir ($p=0.02$). Yine benzer şekilde Amerika'dan yayınlanan diğer bir randomize faz III çalışmada ise Posner ve ark., 501 evre III-IV baş-boyun kanserli hastayı indüksiyon KT'si olarak TCF ve CF kollarına randomize etmişlerdir (170). KRT olarak eş zamanlı karboplatin uygulanmıştır. 3 yıllık genel sağkalım TCF kolunda %62, CF kolunda ise %48 olarak bulunmuştur. Ortanca genel sağkalım sırasıyla 71 ve 30 aydır. Bu son çalışmalar dosetaksel içeren üçlü kemoterapi rejiminin sağkalım avantajı sağlaması açısından büyük önem taşımaktadır. Ancak bu çalışmalarda standart KRT

tedavi kollarının olmaması ve eş zamanlı KRT ile yapılan diğer randomize kontrollü çalışmaların henüz sonuçlanmamış olması nedeniyle halen standart tedavi olarak kabul edilmemektedir.

İleri evre larinks kanserli hastalarda lokal ve bölgesel rekürrenslerin %70'i tedavi sonrası ilk yıl içinde , hemen hemen tamamı ise ilk iki yıl içinde ortaya çıkmaktadır (171). Bizim çalışmamızda ise sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %68 ve %40, KSS oranları %81 ve %53, LBK oranları %84 ve %70, HS oranları %71 ve %49 olarak belirlenmiştir. Tedavi protokolleri ve indüksiyon KT'i cevabına göre 5 yıllık HS, LBK ve KSS sonuçları için istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır.

5.2.3 Eş zamanlı Kemoradyoterapi

MACH-NC grubunun metaanalizinde eş zamanlı KRT uygulamasının sağkalım avantajı (5 yıllık %8) olduğu gösterilirken, adjuvan ya da indüksiyon KT'nin katkısı gösterilememiştir (162). Metaanalizin güncellenmesinde eş zamanlı KRT ile yalnız RT'nin karşılaştırıldığı çalışmalar dahil edildiğinde de bu farklılık devam etmektedir (172). En büyük yarar P-temelli KT ajanları ile gösterilmiştir.

Larinks koruma amaçlı eş zamanlı KRT'nin kullanıldığı ilk randomize çalışma RTOG 91-11 çalışmasıdır (99). Evre III-IV glottik-supraglottik larinks kanserli 547 hasta; indüksiyon KT'si sonrası cevap veren olgulara RT, eş zamanlı KRT (1, 22, 43. gün 100 mg/m² sisplatin) ya da definitif RT tedavi kollarına randomize edilmişlerdir. Cevap vermeyen olgulara total larinjektomi ve endikasyon dahilinde postoperatif RT uygulanmıştır. Tanı anında ≥ 1 lenf nodu metastazı ya da ≥ 3 cm lenf nodu olan olgulara RT tamamlandıktan 8 hafta sonra boyun diseksiyonu uygulanmıştır. Primer tümör ve klinik pozitif lenf nodu dozu 2 Gy fraksiyon dozunda toplam 70 Gy'dir. İki yıllık larinks korunması oranı eş zamanlı KRT uygulanan kolda en yüksektir (%84). Ancak 5 yıllık GS açısından gruplar arasında farklılık yoktur (%55 civarında). KT

uygulanen olgularda, yalnız RT uygulanan olgulara göre HS yararı mevcuttur. LBK oranları yalnız RT kolunda %56, indüksiyon KT'si kolunda %61 ve eş zamanlı KRT kolunda ise %78'dir. Eş zamanlı KRT uygulanan kolda Gr 3-4 mukozal toksisite oranı diğer kollara göre iki kat fazla görülmüştür. Bu çalışma sonuçlarına göre larinks koruyucu tedavi isteyen ancak eş zamanlı KRT alma imkanı olmayan hastalara tek başına RT önerilebilir. Ancak çalışmanın 2006 ASCO toplantısında güncellenen sonuçlarında ilk sonuçlardan farklı olarak indüksiyon KT'sinin larinjektomisiz yaşam oranı eş zamanlı kol ile eşitlenmiştir (% 47 vs % 47) (105). Ancak larinks korunması oranı eş zamanlı KRT, indüksiyon tedavisi ve RT kollarında sırasıyla %84, %71 ve %66'dır ve eş zamanlı kol lehinedir. Larinjektomisiz yaşam oranı ile larinks korunma oranı arasındaki tutarsızlık eş zamanlı koldaki bazı hastaların uzun dönemde toksisiteye bağlı ölümlerine bağlanmaktadır. GS ve HS açısından gruplar arasında farklılık görülmemiştir.

İspanyol Hitt ve ark., ileri evre faringolarinks kanserli hastalara hiperfraksiyone RT ve eş zamanlı sisplatin KT'si uygulamışlardır (173). Ortanca 55 aylık takip süresinde 5 yıllık GS ve HS oranları sırasıyla %42 ve %39 olarak bulunmuştur. %44 olguda larinks korunmuştur. Diğer bir çalışmada ileri evre baş-boyun kanserli 127 hastaya 2 kür sisplatin ve 5-FU ile eş zamanlı KRT uygulanmıştır (174). Bu olguların 44'ü ek olarak 2 kür indüksiyon KT'si almışlardır. Ortanca 3 yıllık izlem süresinde lokal kontrol oranı %89 olarak bulunurken, %80 hastanın da larinksi korunabilmiştir. Tedaviye bağlı toksisite oranları oldukça yüksek olarak bildirilmiştir (%73 gastrostomi tüpü, %60 >4.5 kg kilo kaybı) . Tüm değiştirilmiş fraksiyone RT şemaları ve eş zamanlı KRT protokollerinin dezavantajı akut yan etkilerdeki artıştır. Bu nedenle bu tedavi modalitesinin uygulanacağı hasta grubu çok iyi seçilmeli ve beslenme desteği sağlanmalıdır. Larinks bölgesine uygulanan yüksek RT dozları ile ciddi lokal yan etkiler görülebilir ve ileri dönemde trakeatomi ve beslenme tüpü gereksinimine neden olan larinks fonksiyon kayıpları nedeniyle total larinjektomi gerekliliği ortaya çıkabilir.

Intergroup faz III çalışmasında unrezektable baş-boyun YHK'li 271 hastada RT'e eklenen KT'nin etkinliği incelenmiştir (175). Olgular 3 tedavi koluna randomize edilmişlerdir. Yalnız RT uygulanan olgular A kolunu (2 Gy/70 Gy), RT ile eş zamanlı sisplatin uygulanan olgular B kolunu (2 Gy/70 Gy, eşzamanlı sisplatin, 100 mg/m², 1.-22.-43. günler) ve RT (split; 2/30 Gy-2/30-40 Gy) ile eş zamanlı sisplatin-5-FU uygulanan olgular ise C kolunu (3 kür 4 günlük devamlı infüzyon 1000 mg/m²/gün 5-FU ve bolus sisplatin 75 mg/m², 1. gün, 1/4 hf) oluşturmaktadır. Üç yıllık genel sağkalım A kolunda %23, B kolunda %37 ve C kolunda %27'dir (p=0.014). Bu çalışma RT ile eş zamanlı uygulanan tek ajan sisplatin KT'nin etkin olduğunu göstermiştir.

Daha önce definitif RT bölümünde de bahsedildiği üzere, Bourhis ve ark.'larının yapmış olduğu metaanalizde sağkalım katkısı özellikle toplam dozun arttırıldığı tedavi grubunda görülmektedir. Özellikle performansı iyi olan, genç hastalarda ve nodal hastalıktan çok primer tümör için etkisi daha belirgindir. Uzak metastazlara katkısı yoktur. Ancak bu şemalara eklenen KT'nin katkısının olup olmayacağı tartışmalıdır (142, 156). Örneğin Brizel ve ark., ileri evre baş-boyun kanserli 116 hastada RT (1.25 Gy frk/gün, 75 Gy) ile eş zamanlı KRT (1.25 Gy, 2 frk/gün, 70 Gy, 40 Gy'de 1 hf ara, 1. ve 6. hf'da sisplatin+5-FU) tedavi kollarını karşılaştırılmıştır. Her iki kola da adjuvan 2 kür sisplatin+5-FU verilmiştir. Hiperfraksiyone RT'e (70 Gy) eklenen eş zamanlı KT'nin (sisplatin+5-FU) LBK, HS ve GS'ı arttırdığı gösterilmiştir (176). Ancak sıklıkla eklenen KT'nin etkinliği ortaya çıkan toksisite nedeniyle kısıtlanmaktadır.

Evre III-IV orofarinks, hipofarinks ve larinks kanserli 424 hastada definitif RT (2/70 Gy ya da 1.2 Gy, 2 frk/gün, 72-76.8 Gy ya da eş zamanlı ek doz 72 Gy) ile birlikte uygulanan epidermal büyüme faktörü inhibitörü olan setuksimab (RT'den 1 hf önce, 120 dk'lık IV setuksimab 400 mg/m² ve RT sırasında haftada bir, 250 mg/m² 60 dk'lık infüzyon) ile LBK ve GS yalnız RT'e göre daha üstün bulunmuştur (177). Üç yıllık mutlak sağkalım yararı %10'dur. Akneiform döküntü ve infüzyona bağlı olaylar dışında ciddi

komplikasyon oranları benzer bulunmuştur. Bu çalışmanın önemi setuksimabın RT'ye eklenmesinin akut toksisiteyi döküntü dışında artırmamasıdır. Bu nedenle ileriki yıllarda setuksimabın larinks korunma protokollerinde kullanılması beklenmektedir.

Özet olarak; larinks kanserli hastalarımızda pratikte tercih edilen tedavi şekli eş zamanlı KRT uygulaması olmakla birlikte radyoterapi bekleme listesinin uzun olabilmesi bu tedavinin uygulanabilirliğini azaltmakta ve bazı vakalarda (medikal ya da pratikteki problemler) indüksiyon KT'inin tercih edilmesine neden olmaktadır.

5.3. Postoperatif Radyoterapi

Evre I-II larinks kanserli hastalarda tedavi seçeneği RT ya da cerrahidir. Önerilen yaklaşım, yalnızca bir tedavi modalitesinin kullanımıdır. Evre III-IV hastalarda ise primer tümör lokalizasyonu ve yüküne göre tedavi kararı verilmelidir. Cerrahi sonrası lokal-bölgesel başarısızlık riski yüksek olan hastalara uygulanan postoperatif RT ile lokal kontrol ve sağkalım artışı sağlanabilir.

Cerrahi sonrası lokal-bölgesel rekürrensle ilişkili patolojik faktörler yakın (<5 mm) ya da pozitif cerrahi sınır, ekstrakapsüler uzanım, boyun yumuşak doku invazyonu, >5mm subglottik tutulum, ≥ 2 pozitif lenf nodu, perinöral ve lenfovasküler invazyondur (122, 178-180). Peters ve ark. takip eden ≥ 2 risk faktörünü rekürrens riskinde artma ile ilişkili bulmuşlardır: primer oral kavite tümörü, yakın/pozitif cerrahi sınır, sinir invazyonu, ≥ 2 lenf nodu metastazı, >3 cm lenf nodu metastazı, cerrahi ile RT arası süre >6 hf, Zubrod performans durumu ≥ 2 ve ekstrakapsüler uzanım (122). Tüm bu faktörler arasındaki bağımsız tek değişken ekstrakapsüler uzanım varlığıdır.

Olsen ve ark., yalnız cerrahi uygulanan 284 patolojik N1 ve N2 hastada çok değişkenli analiz sonucunda ≥ 4 lenf nodu metastazı,

lenfovasküler boşluk invazyonu, yumuşak doku invazyonu ve desmoplastik stromal paternin boyun rekürrens riskinde artma ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (179).

Postoperatif RT'nin etkinliğini inceleyen randomize çalışma yoktur. Huang ve ark., cerrahi sonrası RT'e yönlendirilen ve yönlendirilmeyen hastaların sonuçlarını değerlendirmişlerdir ve sırasıyla 3 yıllık lokal kontrol oranlarını ekstrakapsüler uzanım varlığında %66 ve %31 ($p=0.03$), cerrahi sınır pozitifliğinde %49 ve %41 ($p=0.04$), ikisinin birlikteliğinde ise %68 ve %0 olarak bulmuşlardır (181). Üç yıllık HS yalnız cerrahi uygulanan hastalarda %25 iken, postoperatif RT uygulanan olgularda %45'tir. Diğer bir çalışmada cerrahi sonrası (boyun diseksiyonu dahil) lenf nodu metastazı olan olgulara postoperatif RT uygulanmıştır. Boyun rekürrens riski ve herhangi bir nedenden ölüm riski yalnız cerrahi uygulanan kolda daha yüksektir ($p=0.0002$ ve $p=0.02$).

Florida Üniversitesi'nde postoperatif RT dozu 60-66 Gy aralığında değişmektedir (47). Parsiyel larinjektomi uygulanan hastalara ise komplikasyonları azaltmak için 1.8 Gy fraksiyon dozunda toplam 55.8 Gy uygulanmaktadır.

Toplam tedavi süresi, yalnız RT ile tedavi edilen olgulardaki tedavi sonuçlarını etkileyen en önemli belirleyicidir (182). Bu nedenle RT'nin etkinliğini arttırmak amaçlı değiştirilmiş fraksiyone rejimler uygulanmaktadır. Bu rejimler ile toplam tedavi süresi kısaltılarak yalnız RT uygulanan hastalardaki tedavi başarısı arttırılmaya çalışılmaktadır. Birçok retrospektif çalışmada postoperatif RT başlangıcındaki >6 hf gecikmenin LBK ve sağkalımı olumsuz etkilediği gösterilmiştir (183-185). Rosenthal ve ark., toplam tedavi süresinin (≤ 100 gün ya da >100 gün) LBK ve GS'ı etkilediğini göstermişlerdir (186). Yakın zamanda Ang ve ark.'ları 213 lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastada cerrahi sonrası postoperatif RT gerekliliğini gösteren prospektif çalışma dizayn etmişlerdir (187). Peters ve ark.'larının daha önce

belirtmiş oldukları risk faktörlerine göre olguları düşük-orta ve yüksek riskli olarak tanımlamışlardır. Cerrahi sonrası düşük riskli hastalara (risk faktörü yok) RT uygulanmazken, orta riskli hastalara (ekstrakapsüler uzanım/yalnız 1 risk faktörü) 1.8/57.6 Gy/6.5 hf uygulanmıştır. Yüksek riskli hastalar (ekstrakapsüler uzanım/ ≥ 2 risk faktörü) ise 1.8/76 Gy/5 hf ya da 1.8/63.6 Gy/7 hf tedavi kollarına randomize edilmişlerdir. Yüksek riskli hastalarda (ekstrakapsüler uzanım ve ≥ 2 kötü prognostik faktör) cerrahi ile RT arası sürenin uzaması LBK ve sağkalımda azalmaya neden olurken bu grup hastalara akselere RT uygulandığı takdirde LBK ya da sağkalımdaki farklılık ortadan kalkmaktadır. 5 yıllık LBK toplam tedavi süresi <11 hf ise %76, 11-13 hf ise %62 ve >13 hf ise %38'dir ($p=0.002$). Sağkalım oranları da sırasıyla %48, %27 ve %25'tir ($p=0.03$). Doz eskalasyonunun LBK'e katkısı olmadığı gösterilmiştir. Yüksek riskli hastalarda yüksek RT dozları uygulanmasına rağmen (63 Gy) 5 yıllık LBK %68 ve sağkalım %42'dir. Akselere RT uygulanan hastalardaki en büyük problem akut toksisite artışıdır. Ancak eş zamanlı ek doz-akselere fraksiyon kolu geç toksisite artışına neden olmamıştır. Bu çalışma postoperatif RT gerektirmeyen alt grup varlığını göstermektedir.

Bachaud ve ark., 83 evre III-IV baş-boyun kanserli olguyu cerrahi sonrası ekstrakapsüler uzanım varlığında yalnız postoperatif RT ve eş zamanlı KRT (haftada bir 50 mg sisplatin) kollarına randomize etmişlerdir (188). Sisplatin uygulanan hastalarda LBK ($p=0.05$), hastalığa spesifik sağkalım ($p<0.05$) ve GS ($p<0.01$) yüksek olarak bulunurken uzak metastaz ya da geç komplikasyon oranlarında farklılık saptanmamıştır. Bernier ve ark. da (EORTC 22931) 334 rezektable lokal ileri evre baş-boyun kanserli hastayı cerrahi sonrası postoperatif RT (2/66 Gy) ve postoperatif KRT (2/66 Gy ve sisplatin 100 mg/m² 1.,22. ve 43. günler), kollarına randomize etmişlerdir (189). Hastaların seçim kriterleri ektranodal yayılım, pozitif cerrahi sınır, perinöral tutulum, vasküler tümör embolisi, tümör/nodal hacim ve nodal bölgeye göre yapılmıştır. Yani bu çalışmaya dahil edilen hastalar hem lokal-bölgesel başarısızlık hem de uzak metastaz açısından yüksek riskli

hastalardır. Ortanca 60 aylık izlem süresinde adjuvan KRT'nin 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (%47 vs %36, $p=0.04$), GS (%53 vs %40, $p=0.02$) ve LBK ($p=0.007$) oranlarını arttırdığı gösterilmiştir. İki tedavi kolu arasında KRT kolunda Gr 3-4 akut yan etkiler artmakla birlikte, geç komplikasyonlar açısından fark bulunmamıştır. Cooper ve ark., çok merkezli prospektif çalışmalarında (RTOG 95-01) ise ileri evre baş-boyun kanserli 459 olguyu, EORTC çalışması ile benzer olarak yalnız RT (2/60-66 Gy) ve KRT (2/60-66 Gy ve 3 kür sisplatin) kollarına randomize etmişlerdir. EORTC çalışmasından farklı olarak, ≥ 2 lenf nodu metastazı tutulumu, ekstrakapsüler uzanım ve mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği olan hasta grubu yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi ile RT arası geçen süre 8 haftayı geçmemiştir. Eş zamanlı sisplatin KT'si ile LBK (%82 vs %72) ve HS artışı saptanırken, GS'a katkısı gösterilememiştir ancak bir eğilim olduğu belirtilmiştir (190). Bunun nedeni muhtemelen hasta seçim kriterlerindeki farklılıktan kaynaklanmaktadır. EORTC çalışması ile benzer olarak KRT kolundaki akut toksisite artışı geç toksisitelere yansımamıştır.

Uygulanan RT dozu da tedavi sonuçlarını etkilemektedir. Zelefsky ve ark., yakın/pozitif cerrahi sınır varlığında (oral dil kanserleri hariç) 7 yıllık lokal kontrol oranlarının ≥ 60 Gy %92, < 60 Gy ise %44 olduğunu göstermişlerdir ($p=0.0007$). Peters ve ark., 240 hastayı içeren prospektif çalışmalarında cerrahi ve postoperatif RT uygulanan hastalara risk kategorilerine göre RT dozu uygulamışlardır (122). Düşük riskli hastalarda ≥ 57.6 Gy ile karşılaştırıldığında, ≤ 54 Gy uygulanan dozlarda lokal başarısızlık yüksek bulunmuştur. Ekstrakapsüler uzanım varlığı dışında 57.6 Gy'in üzerinde uygulanan dozların katkısı gösterilmemiştir. Ekstrakapsüler uzanım varlığında ise ≥ 63 Gy uygulanan dozlarda lokal kontrol oranlarının daha yüksek olduğu belirtilmiştir ($p=0.03$).

Amdur ve ark., 161 hastada günde tek fraksiyon RT ile *split-course* RT'yi karşılaştırmışlardır. Çok değişkenli analiz sonucunda *split-course* RT ile lokal-bölgesel yineleme ve ölüm riskinde artış saptanmıştır (191). Diğer bir

çalışmada hiperfraksiyone tedavinin etkinliği incelenmiştir (192). Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda 5 yıllık LBK oranları günde 2 fraksiyon RT ile ≥ 74.4 Gy alan olgularda %65, düşük doz alan olgularda ise %40'tır ($p=0.047$).

ASCO 2006'da sunulan literatürdeki üçüncü randomize postoperatif eş zamanlı KRT çalışması ARO 96-3'de 440 yüksek riskli baş-boyun kanserli hasta (T3-4 tümör, ≥ 3 lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler uzanım) RT ve KRT (sisplatin-5-FU) kollarına randomize edilmişlerdir (193). KRT ve RT kollarında sırasıyla LBK %83 ve %62 ($p=0.0006$), HS %62 ve %50'dir ($p=0.23$). UMS ya da GS açısından gruplar arasında farklılık yoktur.

Anabilim dalımızda postoperatif RT endikasyonlarını ≥ 2 lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler uzanım varlığı, cerrahi sınır pozitifliği, tiroid kıkırdak invazyonu ve perinöral invazyon oluşturmaktadır. Çalışmamızda parsiyel larinjektomili hastalardaki sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS %86 ve %68, LBK %88 ve %85, KSS %90 ve %78, HS %66 ve %48 olarak saptanmıştır. Total larinjektomi uygulanan hastalarda ise 2 ve 5 yıllık GS %77 ve %62, KSS %86 ve %76, LBK %91 ve 80, HS %83 ve %71 olarak belirlenmiştir.

5.4. Nüks Larinks Kanseri

Hinerman ve ark., postoperatif RT uygulanan 226 hastadaki lokal-bölgesel rekürrens oranını %24 olarak bildirmişlerdir. Rekürrenslerin %91'i ilk 2 yıl içinde olmaktadır (192). MDACC'den yayınlanan bir çalışmada da cerrahi sonrası postoperatif RT uygulanan hastaların %24'ünde hastalık yinelemiştir. Yineleme sonrası uygulanan kurtarma tedavileri ile yalnızca 1 hastada (%2) uzun dönemli sağkalım (22 ay) elde edilebilmiştir (122). Hastalarımız için sırasıyla 2 ve 5 yıllık GS oranları %62 ve %46, KSS oranları %70 ve %58 olarak belirlenmiştir.

5.5. İkincil Kanserler

Larinks kanserli hastalarda en önemli problemlerden biri de ikinci primer kanser gelişimidir. Baş boyun kanserlerinde ikinci primer kanserlerin insidansı %10-30'dur. Sıklıkla akciğer ve özefagus kanserleri görülmektedir (2). Bizim çalışmamızda ikinci primer kanserlerin oranı tüm hasta grupları için %4 ile %7 aralığında değişmektedir. En sık akciğer kanserleri görülmektedir. Literatüre göre düşük olan bu sonuçların nedeni, takip dışı olan hastalardan kaynaklanıyor olabilir.

5.6. Yan Etkiler

Tüm tedavi gruplarındaki hastalarda görülen akut yan etkiler literatür ile uyumlu bulunmuştur. Hiçbir tedavi kolunda Grad 4 toksisite ya da tedaviye bağlı ölüm görülmemiştir. Geç komplikasyonlara bakılacak olursa tüm larinks kanserli hastalarda en sık görülen yan etki kıkırdak radyonekrozudur (3 hastada). Dosyadaki verilere göre komplikasyon sıklıkları belirlendiği için yan etkilerin tüm dosyalarda not edilmemiş olması ya da gradların belirtilmemiş olması nedeniyle sıklıklar literatüre göre düşük bulunmuş olabilir.

Çalışmamızın retrospektif bir değerlendirme olması nedeniyle pek çok sınırlılıkları vardır. Öncelikle retrospektif çalışmalar, Türkiye'de birçok merkezde hastaların kayıtları dijital ortamda kaydedilmediği için verilerin toplanması aşamasında büyük bir çaba ve özveri gerektirmektedir. Aynı zamanda daha önce bölümümüzde tedavi gören pek çok hasta verisine dosyaların kayıp olması nedeniyle ulaşılamamıştır. Dosyalar incelenmeye başlandığında dosyalarda kayıtlı olan bilgilerin oldukça yetersiz olduğu ve pek çok hastanın kontrollere gelmediği görülmüştür. Bu durumda bölümümüze kontrollere gelmeyen hastaların bilgisine hastanemizin genel arşivinden ulaşılabileceği düşüncesi akla gelmekte ancak benzer sorunlar hastanemizin genel arşivinde de yaşanmaktadır. Merkezi arşivden, hasta dosyalarının yaklaşık yarısının bilgisine ulaşılabilmiştir. Bu durumda takip dışı

olan hastalara iki şekilde ulaşılabilir. Birincisi telefon açılabilir. Ancak özellikle tedaviden uzun yıllar geçen hastalarda telefonların büyük kısmının yanlış numara olduğu görülmektedir. Telefon ile ulaşılabilen hastalardan ise oldukça sınırlı bilgi alınabilmekte, özellikle ölen hastaların ölüm nedenlerine ya da uygulanan tedavi şekillerinin ayrıntılarına ulaşılamamaktadır. İkinci yöntem ise nüfus müdürlüğünden yardım almaktır. Ancak nüfus müdürlüğünden yalnızca hastaların l ya da sağ olduğu bilgisine ve ölüm tarihine ulaşılabilmektedir. Elde edilen bu bilgiler ile yalnızca sağkalım sonuçlarının verilmesi yeterli değildir. Tüm bu bilgiler ışığında çalışma sonuçlarımızın büyük dikkatle ve belirli bir tolerans dahilinde değerlendirilmesi gereklidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

- T1 glotik kanserlerde günlük tek fraksiyonda, yüksek fraksiyon dozlu (2.25 Gy/gün ve üzeri) tedaviler, T2 glottik kanserlerde ise hiperfraksiyone tedaviler lokal kontrolü arttırmak açısından önemli rol oynamaktadır. İleri evre larinks kanserli hastalarda günümüzdeki en etkin tedavi yaklaşımı KRT olmakla birlikte, RT bekleme süresinin uzun olabilmesi bu tedavinin uygulanabilirliğini azaltmakta ve bazı vakalarda (medikal ya da pratikteki problemler) indüksiyon KT'sinin tercih edilmesine neden olmaktadır. Cerrahi de uygulanabilecek bir diğer tedavi modalitesidir.
- Çalışmamızdaki 5 yıllık GS ve LBK oranları sırasıyla T1 glottik kanserlerde %89 ve %88, T2 glottik kanserlerde %87 ve %79, T1-T2 supraglottik kanserlerde %62 ve 82'dir. Bulgularımız literatür ile uyumludur. RT ($\pm$ KT) ile ileri evre larinks kanserlerinde elde edilen 5 yıllık GS ve LBK oranları ise sırasıyla %40 ve %70 olarak bulunmuştur ve RT cerrahiye alternatif bir tedavi şeklidir.
- Çalışmamızda, postoperatif dönemde ve nüks sonrası RT uygulanan olgulardaki sonuçlarımız da literatür ile paraleldir. Sırasıyla 5 yıllık GS ve LBK oranları parsiyel larinjektomi sonrası RT uygulanan olgularda %68 ve %85, total larinjektomi sonrası RT uygulanan olgularda %62 ve %80'dir. Nüks sonrası RT uygulanan olgularda ise 5 yıllık sağkalım oranı %46 olarak belirlenmiştir.
- Tüm değiştirilmiş fraksiyone RT şemaları ve eş zamanlı KRT protokollerinin dezavantajı akut yan etki artışıdır. Bu nedenle, bu tedavi modalitelerinin uygulanacağı hasta grubunun seçimi ve uygun beslenme desteği önem kazanmaktadır.

- Kanseri tiplerine göre standart bir form hazırlanması ve tüm hasta verilerinin dijital ortamda kaydedilmesi retrospektif çalışmaların kısıtlılıklarını önemli oranda azaltabilir. Ayrıca tedavi sonrası izlemin önemi ve gerekliliği açısından tüm hastaların bilgilendirilmesi izlem dışı olgu sorununu azaltabilecektir. Serimizde de olduğu gibi izlem dışı hastaların nüfus müdürlüğü ya da telefon ile elde edilen verilerinin yetersizliği nedeniyle retrospektif çalışmaların sonuçlarının dikkatli ve belirli bir tolerans dahilinde değerlendirilmesi uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lamont, E.B. ve E.E. Vokes, Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Lancet Oncol*, 2001. 2(5): p. 261-9.
2. Schwartz, L.H., ve ark., Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, 1994. 74(7): p. 1933-8.
3. Gunderson LL, Tepper JE , *Clinical Radiation Oncology*, Second Edition, 2007.
4. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA: Larynx. In: Cassisi NJ, ve ark (eds): *Management of Head and Neck Cancer: A multidisciplinary Approach*, 2nd ed. Philadelphia, JB Lippincot, 1994.
5. Byers, R.M., P.F. Wolf, ve A.J. Ballantyne, Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg*, 1988. 10(3): p. 160-7.
6. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, ve ark (eds): *SEER Cancer Statistics Review, 1997-2002*. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 2005.
7. Lowry, W.S., Alcoholism in cancer of the head and neck. *Laryngoscope*, 1975. 85(8): p. 1275-80.
8. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 1.0*. IARC Cancer Base No. 5. Lyon: IARC Press, 2001.
9. Muscat, J.E. ve E.L. Wynder, Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*, 1992. 69(9): p. 2244-51.
10. Perez, A.C., ve ark., *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
11. Rothman, K.J., ve ark., Epidemiology of laryngeal cancer. *Epidemiol Rev*, 1980. 2: p. 195-209.

12. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research, Food, Nutrition and Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: American Institute of Cancer Research, 1997.
13. Freudenheim, J.L., ve ark., Diet, smoking, and alcohol in cancer of the larynx: a case-control study. *Nutr Cancer*, 1992. 17(1): p. 33-45.
14. Krajina, Z., Z. Kulcar, ve V. Konic-Carnelutti, Epidemiology of laryngeal cancer. *Laryngoscope*, 1975. 85(7): p. 1155-61.
15. Iwamoto, H., An epidemiological study of laryngeal cancer in Japan. *Laryngoscope*, 1975. 85(7): p. 1162-72.
16. Hiranandni, L.H., Panel on epidemiology and etiology of laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*, 1975. 85(7): p. 1197-207.
17. Graham, S., ve ark., Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. *Am J Epidemiol*, 1981. 113(6): p. 675-80.
18. Morgan, R.W. ve P.T. Shettigara, Occupational asbestos exposure, smoking, and laryngeal carcinoma. *Ann N Y Acad Sci*, 1976. 271: p. 308-10.
19. Wynder, E.L., I.J. Bross, ve E. Day, Epidemiological approach to the etiology of cancer of the larynx. *J Am Med Assoc*, 1956. 160(16): p. 1384-91.
20. Goolden, A.W., Radiation cancer of the pharynx. *Br Med J*, 1951. 2(4740): p. 1110-2.
21. Licitra, L., ve ark., Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003. 47(1): p. 65-80.
22. Kaanders, J.H. ve G.J. Hordijk, Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiother Oncol*, 2002. 63(3): p. 299-307.

23. Almadori, G., ve ark., Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *Eur J Cancer*, 2005. 41(5): p. 683-93.
24. Gnepp, D.R., Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1991. 53(4): p. 210-9.
25. Ferlito, A., Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1985. 94(6 Pt 1): p. 575-9.
26. Nicolai, P., ve ark., Metastatic neoplasms to the larynx: report of three cases. *Laryngoscope*, 1996. 106(7): p. 851-5.
27. McGavran, M.H., W.C. Bauer, ve J.H. Ogura, The incidence of cervical lymph node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. A study based on the clinical and pathological findings for 96 patients treated by primary en bloc laryngectomy and radical neck dissection. *Cancer*, 1961. 14: p. 55-66.
28. Barbera, L., ve ark., The role of computed tomography in the T classification of laryngeal carcinoma. *Cancer*, 2001. 91(2): p. 394-407.
29. Breau, R.L. ve J.Y. Suen, Management of the N(0) neck. *Otolaryngol Clin North Am*, 1998. 31(4): p. 657-69.
30. McGuirt, W.F., ve ark., Positron emission tomography in the evaluation of laryngeal carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995. 104(4 Pt 1): p. 274-8.
31. American joint committee on cancer. *AJCC Cancer Staging Manual Sixth Edition*. Nw York. Springer-Verlag. 2002.
32. Stell, P.M., Prognosis in laryngeal carcinoma: host factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1990. 15(2): p. 111-9.

33. Pera, E., A. Moreno, ve L. Galindo, Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer*, 1986. 58(4): p. 928-34.
34. Wang, C.C. ve J.T. Efid, Does prolonged treatment course adversely affect local control of carcinoma of the larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 29(4): p. 657-60.
35. Pradier, R., ve ark., Prognostic factors in laryngeal carcinoma. Experience in 296 male patients. *Cancer*, 1993. 71(8): p. 2472-6.
36. Manni, J.J., ve ark., Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg*, 1992. 164(6): p. 682-7.
37. Georgiou, A., ve ark., Prognostic significance of p53, bax and bcl-2 gene expression in patients with laryngeal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2001. 27(6): p. 574-80.
38. Yuen, A.P., ve ark., The clinicopathological significance of bcl-2 expression in the surgical treatment of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 2001. 26(2): p. 129-33.
39. Grandis, J.R. ve D.J. Tweardy, Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res*, 1993. 53(15): p. 3579-84.
40. Berrino, F. ve G. Gatta, Variation in survival of patients with head and neck cancer in Europe by the site of origin of the tumours. *Eur J Cancer*, 1998. 34(14): p. 2154-2161.
41. Bourhis Sr. J, Le Maitre A, Pignon J, ve ark. Impact of age on treatment effect in locally advanced head and neck cancer (HNC): two individual patient data meta-analyses. *ASCO annual meeting proceeding 2006*; 24 n. 18S Part I (Oral presentation n. 5501).
42. Lindberg, R., Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer*, 1972. 29(6): p. 1446-9.

43. Wendt, C.D., ve ark., Hyperfractionated radiotherapy in the treatment of squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(5): p. 1057-62.
44. Levendag, P. ve B. Vikram, The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer--results of different treatment modalities for the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. 13(11): p. 1621-4.
45. Lee, N.K., H. Goepfert, ve C.D. Wendt, Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. *Laryngoscope*, 1990. 100(8): p. 831-6.
46. Soo, K.C., ve ark., Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *Am J Surg*, 1988. 156(4): p. 301-5.
47. Laccourreye, O., ve ark., Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. *Laryngoscope*, 1996. 106(4): p. 495-8.
48. Robbins, K.T., ve ark., Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988. 114(4): p. 421-6.
49. Fein DA, Nichols RC Jr, Lee WR, ve ark: T2-T3 carcinoma of the supraglottic larynx: a comparison of surgery and radiotherapy. *Radiat Oncol Investig* 2:237, 1995.
50. Bocca, E., O. Pignataro, ve C. Oldini, Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1983. 92(1 Pt 1): p. 14-8.
51. Hinerman, R.W., ve ark., Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck*, 2002. 24(5): p. 456-67.
52. Laccourreye, H., ve ark., Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy: a partial laryngeal procedure for selected supraglottic and transglottic carcinomas. *Laryngoscope*, 1990. 100(7): p. 735-41.

53. Dufour, X., ve ark., Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. 130(9): p. 1092-9.
54. Robbins, K.C., ve ark., Fibrinolytic activity of an isolated equimolar human plasmin-streptokinase activator complex in an experimental dog model. *Microvasc Res*, 1974. 7(1): p. 114-9.
55. Garden, A.S., ve ark., Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003. 55(2): p. 322-8.
56. Garden, A.S., ve ark., Hyperfractionated radiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the head and neck: a comparison of two fractionation schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995. 31(3): p. 493-502.
57. Overgaard, J., ve ark., Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 362(9388): p. 933-40.
58. Wall, T.J., ve ark., Relationship between lymph nodal status and primary tumor control probability in tumors of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985. 11(11): p. 1895-902.
59. Wang, C.C., ve ark., Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma: assessment of results. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(2): p. 88-91.
60. Freeman, D.E., ve ark., Does neck stage influence local control in squamous cell carcinomas of the head and neck? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 23(4): p. 733-6.
61. Ferlito, A., F. Polidoro, ve M. Rossi, Pathological basis and clinical aspects of treatment policy in carcinoma-in-situ of the larynx. *J Laryngol Otol*, 1981. 95(2): p. 141-54.

62. Hintz, B.L., ve ark., A 'watchful waiting' policy for in situ carcinoma of the vocal cords. *Arch Otolaryngol*, 1981. 107(12): p. 746-51.
63. Wolfensberger, M. ve J.C. Dort, Endoscopic laser surgery for early glottic carcinoma: a clinical and experimental study. *Laryngoscope*, 1990. 100(10 Pt 1): p. 1100-5.
64. Maran, A.G., I.J. Mackenzie, ve R.E. Stanley, Carcinoma in situ of the larynx. *Head Neck Surg*, 1984. 7(1): p. 28-31.
65. Pene, F. ve G.H. Fletcher, Results in irradiation of the in situ carcinomas of the vocal cords. *Cancer*, 1976. 37(6): p. 2586-90.
66. Kalter, P.O., ve ark., Squamous cell hyperplasia of the larynx (a clinical follow-up study). *J Laryngol Otol*, 1987. 101(6): p. 579-88.
67. Smitt, M.C. ve D.R. Goffinet, Radiotherapy for carcinoma-in-situ of the glottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994. 28(1): p. 251-5.
68. Garcia-Serra, A., ve ark., Radiotherapy for carcinoma in situ of the true vocal cords. *Head Neck*, 2002. 24(4): p. 390-4.
69. Strong, M.S., Laser excision of carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, 1975. 85(8): p. 1286-9.
70. Sessions, D.G., G.M. Maness, ve B. McSwain, Laryngofissure In The Treatment Of Carcinoma Of The Vocal Cord: A Report Of Forty Cases And A Review Of The Literature. *Laryngoscope*, 1965. 75: p. 490-502.
71. Laccourreye, O., ve ark., Vertical partial laryngectomy: a critical analysis of local recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991. 100(1): p. 68-71.
72. P. Dey, D. Arnold, R. Wight, K. McKenzie, C. Kelly ve J. Wilson, Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Wiley, Chichester, UK (2004).
73. Harwood, A.R., ve ark., Radiotherapy of early glottic cancer--I. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979. 5(4): p. 473-6.

74. Olszewski, S.J., ve ark., The influence of field size, treatment modality, commissure involvement and histology in the treatment of early vocal cord cancer with irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985. 11(7): p. 1333-7.
75. Yu, E., ve ark., Impact of radiation therapy fraction size on local control of early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 37(3): p. 587-91.
76. Dorresteijn, L.D., ve ark., Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol*, 2002. 20(1): p. 282-8.
77. Mendenhall, W.M., ve ark., T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2001. 19(20): p. 4029-36.
78. Fletcher GH, Goepfert H: Larynx and hypopharynx. In Fletcher G (ed): *Textbook of Radiotherapy*, 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980, p 330.
79. Wang, C.C., Carcinoma of the larynx. In: Wang C, ed. *Radiation Therapy for Head and Neck Neoplasms*, 3rd edn. New York: Wiley-Liss, 1997, p 221-56.
80. Biller, H.F., ve ark., Hemilaryngectomy following radiation failure for carcinoma of the vocal cords. *Laryngoscope*, 1970. 80(2): p. 249-53.
81. Schwaab, G., ve ark., Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. *Am J Surg*, 1994. 168(5): p. 474-5.
82. Hirano, M., Y. Hirade, ve H. Kawasaki, Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1985. 94(3): p. 232-5.
83. Harrison, L.B., ve ark., Prospective computer-assisted voice analysis for patients with early stage glottic cancer: a preliminary report of the

- functional result of laryngeal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990. 19(1): p. 123-7.
84. Van den Bogaert, W., F. Ostyn, ve E. van der Schueren, The significance of extension and impaired mobility in cancer of the vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983. 9(2): p. 181-4.
 85. Mendenhall, W.M., ve ark., T1-T2 vocal cord carcinoma: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck Surg*, 1988. 10(6): p. 373-7.
 86. Warde, P., ve ark., T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 41(2): p. 347-53.
 87. Harwood, A.R., ve ark., T2 glottic cancer: an analysis of dose-time-volume factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1981. 7(11): p. 1501-5.
 88. Kelly, M.D., ve ark., Definitive radiotherapy in the management of stage I and II carcinomas of the glottis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1989. 98(3): p. 235-9.
 89. Biller, H.F., J.H. Ogura, ve L.L. Pratt, Hemilaryngectomy for T2 glottic cancers. *Arch Otolaryngol*, 1971. 93(3): p. 238-43.
 90. Karim, A.B., ve ark., Heterogeneity of stage II glottic carcinoma and its therapeutic implications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987. 13(3): p. 313-7.
 91. Howell-Burke, D., ve ark., T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1990. 116(7): p. 830-5.
 92. Sessions, D.G., J.H. Ogura, ve M.P. Fried, The anterior commissure in glottic carcinoma. *Laryngoscope*, 1975. 85(10): p. 1624-32.
 93. Bron, L., ve ark., Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy and cricohyoidopexy for glottic and supraglottic carcinomas. *Laryngoscope*, 2000. 110(4): p. 627-34.

94. Chevalier, D., ve ark., Cricohyoidoepiglottopexy for glottic carcinoma with fixation or impaired motion of the true vocal cord: 5-year oncologic results with 112 patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1997. 106(5): p. 364-9.
95. Mendenhall, W.M., ve ark., Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 23(4): p. 725-32.
96. Mendenhall, W.M., ve ark., Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck*, 1996. 18(1): p. 24-35.
97. Weinstein, G.S., ve ark., Nonsurgical treatment of laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(10): p. 1049-53; author reply 1049-53.
98. American Head and Neck Society. Practice guidelines. Los Angeles; 2005.
99. Paisley, S., ve ark., Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002. 52(5): p. 1245-50.
100. Shaha, A.R. ve J.P. Shah, Carcinoma of the subglottic larynx. *Am J Surg*, 1982. 144(4): p. 456-8.
101. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 1991. 324(24): p. 1685-90.
102. Forastiere, A.A., ve ark., Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(22): p. 2091-8.
103. R. Fietkau, C. Lautenschläger, Postoperative concurrent radiochemotherapy versus radiotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: Results of the German phase III trial ARO 96-3. *JCO*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24,18S: 5507.

104. Shirinian, M.H., ve ark., Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck*, 1994. 16(1): p. 39-44.
105. Clavel, M., ve ark., Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin (C) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. A phase III study of the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol*, 1994. 5(6): p. 521-6.
106. A phase III randomised trial of cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. *Br J Cancer*, 1990. 61(2): p. 311-5.
107. Marchese-Ragona, R., ve ark., Supracricoid laryngectomy with cricohyoidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results. *Acta Otolaryngol*, 2005. 125(1): p. 91-5.
108. Marioni, G., ve ark., The role of supracricoid laryngectomy for glottic carcinoma recurrence after radiotherapy failure: a critical review. *Acta Otolaryngol*, 2006. 126(12): p. 1245-51.
109. Redaelli de Zinis, L.O., ve ark., The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck*, 2002. 24(10): p. 913-20.
110. Weiss, M.H., L.B. Harrison, ve R.S. Isaacs, Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage N0 neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 120(7): p. 699-702.
111. Pinsolle, J., ve ark., Prognostic value of histologic findings in neck dissections for squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1997. 123(2): p. 145-8.

112. Spriano, G., ve ark., Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience. *Head Neck*, 2003. 25(2): p. 97-102.
113. Shah, J.P., Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg*, 1990. 160(4): p. 405-9.
114. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. *Head Neck*, 1999. 21(8): p. 694-702.
115. Akine, Y., ve ark., Radiotherapy of T1 glottic cancer with 6 MeV X rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991. 20(6): p. 1215-8.
116. Foote, R.L., ve ark., Radiation therapy for glottic cancer using 6-MV photons. *Cancer*, 1996. 77(2): p. 381-6.
117. Schwaibold, F., ve ark., The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988. 14(3): p. 451-4.
118. Rudoltz, M.S., A. Benammar, ve M. Mohiuddin, Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 26(5): p. 767-72.
119. Ricciardelli, E.J., ve ark., Effect of radiation fraction size on local control rates for early glottic carcinoma. A model analysis for in vivo tumor growth and radio-response parameters. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 120(7): p. 737-42.
120. Burke, L.S., ve ark., Definitive radiotherapy for early glottic carcinoma: prognostic factors and implications for treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 38(1): p. 37-42.
121. Muller, R., ve ark., Quality of life of patients with laryngeal carcinoma: a post-treatment study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2001. 258(6): p. 276-80.

122. Klein, R. ve G.H. Fletcher, Evaluation Of The Clinical Usefulness Of Roentgenologic Findings In Squamous Cell Carcinomas Of The Larynx. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1964. 92: p. 43-54.
123. Yuen, A., ve ark., Management of stage T3 and T4 glottic carcinomas. *Am J Surg*, 1984. 148(4): p. 467-72.
124. Goepfert, H., ve ark., Optimal treatment for the technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*, 1975. 85(1): p. 14-32.
125. Peters, L.J., ve ark., Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 26(1): p. 3-11.
126. Hellquist H., Lundgren J., Olofson J., Keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vokal cords – a follow-up study. *Clin Otolaryngol* 1982, 7:11-27.
127. Knab B.R, Salama J.K, Stenson K.M., et. al., Definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(3), 14S.
128. Forastiere A.A., Maor M., Weber R.S., et. al., Long-term results of Intergroup RTOG 91-11 : A phase III trial to preserve the larynx- Induction cisplatin / 5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *JCO*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24, 18S: 5517.
129. Calais G., Pointreau Y., Alfonsi M., et. al., Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01. *JCO*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24, 18S: 5506.
130. Janot F., Raucourt D.De, Castaing M., et. al., Re-irradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma : A randomized trial from the GETTEC and GORTEC

groups. JCO, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24, 18S: 5508.

131. Trotti A., Pajak T., Emami B., A randomized trial of hyperfractionation versus standard fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(3), 15S.
132. Shukovsky, L.J., Dose, time, volume relationships in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 1970. 108(1): p. 27-9.
133. Miller, A.H. ve H.R. Fisher, Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope*, 1971. 81(9): p. 1475-80.
134. Crissman, J.D., ve ark., Carcinoma in situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1988. 114(3): p. 299-307.
135. Rothfield, R.E., E.N. Myers, ve J.T. Johnson, Carcinoma in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vocal cords. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1991. 100(10): p. 793-6.
136. Nguyen, C., ve ark., Carcinoma in situ of the glottic larynx: excision or irradiation? *Head Neck*, 1996. 18(3): p. 225-8.
137. Mendenhall, W.M., ve ark., Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*, 2004. 100(9): p. 1786-92.
138. Yamazaki, H., ve ark., 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): p. 77-82.
139. Fein, D.A., ve ark., Do overall treatment time, field size, and treatment energy influence local control of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 34(4): p. 823-31.

140. Le, Q.T., ve ark., Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(1): p. 115-26.
141. van der Voet, J.C., ve ark., The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998. 42(2): p. 247-55.
142. Chatani, M., ve ark., Radiation therapy for early glottic carcinoma (T1N0M0). The adverse effect of treatment interruption. *Strahlenther Onkol*, 1997. 173(10): p. 502-6.
143. Fu, K.K., ve ark., A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000. 48(1): p. 7-16.
144. Horiot, J.C., ve ark., Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol*, 1992. 25(4): p. 231-41.
145. List, M.A., ve ark., How Do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? *J Clin Oncol*, 2000. 18(4): p. 877-84.
146. Laramore, G.E., ve ark., Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992. 23: p.706-13.
147. Mendenhall, W.M., T3-4 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiation therapy alone. *Semin Radiat Oncol*, 1998. 8(4): p. 262-9.
148. Jorgensen, K., ve ark., Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol*, 2002. 41(1): p. 69-76.

149. Horiot, J.C., ve ark., Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol*, 1997. 44(2): p. 111-21.
150. Overgaard, J., ve ark., Conventional radiotherapy as primary treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomized multicenter study of 5 versus 6 fractions per week – report from the DAHANCA 7 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39:188.
151. Maciejewski, B., ve ark., Randomized clinical trial on accelerated 7 days per week fractionation in radiotherapy for head and neck cancer. Preliminary report on acute toxicity. *Radiother Oncol*, 1996. 40(2): p. 137-45.
152. Jackson, S.M., ve ark., A randomised trial of accelerated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 1997. 43(1): p. 39-46.
153. Mendenhall, W.M., ve ark., A favorable subset of AJCC stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984. 10(10): p. 1841-3.
154. Skladowski, K., ve ark., Continuous accelerated 7-days-a-week radiotherapy for head-and-neck cancer: long-term results of phase III clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 66(3): p. 706-13.
155. Cumming, B., O'Sullivan B., et. al., 5-year results of 4 week/twice daily radiation schedule. *Radiother Oncol*, 2000. 56 (suppl): S8.
156. Dische, S., ve ark., A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. *Radiother Oncol*, 1997. 44(2): p. 123-36.
157. Bourhis, J., Syz N., et. al. Conventional vs. Modified fractionated radiotherapy : Meta-analysis of radiotherapy in head & neck

squamous cell carcinoma : a meta-analysis based individual patient data. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54 (suppl), 1:71-2.

158. Lefebvre, J.L., Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*, 2006. 7(9): p. 747-55.
159. Decker D, Drelichman H., et. al. Adjuvant chemotherapy with high dose bolus cis-diamminodichloroplatinum II (CDD) and 120-hour infusion 5-fluorouraci (5-FU) in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. ASCO annual meeting 1982, Saint Louis: abstract C-757.
160. Decker, D.A., ve ark., Adjuvant chemotherapy with cis-diamminodichloroplatinum II and 120-hour infusion 5-fluorouracil in Stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 1983. 51(8): p. 1353-5.
161. Richard, J.M., ve ark., Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*, 1998. 34(3): p. 224-8.
162. Lefebvre, J.L., ve ark., Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*, 1996. 88(13): p. 890-9.
163. Pignon, J.P., ve ark., 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): p. 949-55.
164. Price, L., H.J. Shaw, ve B.T. Hill, Larynx preservation after initial non-cisplatin containing combination chemotherapy plus radiotherapy, as opposed to surgical intervention with or without radiotherapy in previously untreated advanced head and neck cancer: final analysis after 12 years follow-up. *J Laryngol Otol*, 1993. 107(3): p. 211-6.

165. Leon, X., ve ark., Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005. 262(2): p. 93-8.
166. Thakar, A., ve ark., Laryngeal preservation by treatment with induction chemotherapy and radiotherapy protocol for stage III & IV carcinoma larynx--results of a pilot study. *J Laryngol Otol*, 1999. 113(5): p. 433-8.
167. Eisbruch, A., ve ark., Chemotherapy followed by accelerated fractionated radiation for larynx preservation in patients with advanced laryngeal cancer. *J Clin Oncol*, 1996. 14(8): p. 2322-30.
168. Franchin, G., ve ark., Neoadjuvant accelerated chemotherapy followed by hyperfractionated radiation therapy in patients with operable, locally advanced head and neck carcinoma. *Oral Oncol*, 2005. 41(5): p. 526-33.
169. Laccourreye, O., ve ark., Chemotherapy alone with curative intent in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pharyngolarynx classified as T1-T4N0M0 complete clinical responders. *Cancer*, 2001. 92(6): p. 1504-11.
170. Vermorken, J.B., ve ark., Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007. 357(17): p. 1695-704.
171. Posner, M.R., ve ark., Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2007. 357(17): p. 1705-15.
172. Croll, G.A., ve ark., Primary radiotherapy with surgery in reserve for advanced laryngeal carcinoma. Results and complications. *Eur J Surg Oncol*, 1989. 15(4): p. 350-6.
173. Bourhis, J., Armand C. et. al. Update of the MACH-NC (meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on

- concomitant chemoradiotherapy. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004. 22, abstr 5505.
174. de la Vega, F.A., ve ark., Hyperfractionated radiotherapy and concomitant cisplatin for locally advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas: final results of a single institutional program. *Am J Clin Oncol*, 2003. 26(6): p. 550-7.
 175. Hanna, E., ve ark., Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004. 130(7): p. 861-7.
 176. Adelstein, D.J., ve ark., An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(1): p. 92-8.
 177. Brizel, D.M., ve ark., Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 1998. 338(25): p. 1798-804.
 178. Bonner, J.A., ve ark., Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2006. 354(6): p. 567-78.
 179. Amdur, R.J., ve ark., 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): p. 25-36.
 180. Olsen, K.D., ve ark., Primary head and neck cancer. Histopathologic predictors of recurrence after neck dissection in patients with lymph node involvement. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1994. 120(12): p. 1370-4.
 181. Zelefsky, M.J., ve ark., Postoperative radiation therapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and oropharynx: impact of therapy

- on patients with positive surgical margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993. 25(1): p. 17-21.
182. Huang, D.T., ve ark., 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): p. 737-42.
 183. Withers, H.R., J.M. Taylor, ve B. Maciejewski, The hazard of accelerated tumor clonogen repopulation during radiotherapy. *Acta Oncol*, 1988. 27(2): p. 131-46.
 184. Vikram, B., ve ark., Failure in the neck following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*, 1984. 6(3): p. 724-9.
 185. Byers, R.M., ve ark., Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Head Neck*, 1992. 14(2): p. 133-8.
 186. Garden, A.S., ve ark., Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer*, 1994. 73(10): p. 2563-9.
 187. Rosenthal, D.I., ve ark., Importance of the treatment package time in surgery and postoperative radiation therapy for squamous carcinoma of the head and neck. *Head Neck*, 2002. 24(2): p. 115-26.
 188. Ang, K.K., ve ark., Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001. 51(3): p. 571-8.
 189. Bachaud, J.M., ve ark., Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996. 36(5): p. 999-1004.

190. Bernier, J., ve ark., Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1945-52.
191. Cooper, J.S., ve ark., Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 2004. 350(19): p. 1937-44.
192. Amdur, R.J., ve ark., Split-course versus continuous-course irradiation in the postoperative setting for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989. 17(2): p. 279-85.
193. Hinerman, R.W., ve ark., Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck*, 2004. 26(11): p. 984-94.

EK 1: Primer larinks kanserleri histolojik tipleri (WHO, 1991)

Epitelyal Tümörler
Yassı hücreli karsinom
Verrüköz yassı hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Bazaloid yassı hücreli karsinom
Adenoid yassı hücreli karsinom
Adenokarsinom
Asinik hücreli karsinom
Mukoepidermoid karsinom
Adenoid kistik karsinom
Pleomorfik adenom zemininde gelişen karsinom
Epitelyal-miyoepitelyal karsinom
Şeffaf hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom
Dev hücreli karsinom
Karsinoid tümör
Tükrük kanalı karsinomu
Atipik karsinoid tümör
Küçük hücreli karsinom
Lenfoepitelyal karsinom
Yumuşak Doku Tümörleri
Fibrosarkom
Malign fibröz histiositom
Liposarkom
Leiomyosarkom
Rabdomyosarkom
Anjiosarkom
Kaposi sarkomu
Malign hemanjioperisitoma
Malign sinir kılıfı tümörü
Sinovyal sarkom
Ewing sarkomu
Kemik ve Kıkırdak tümörleri
Kondrosarkom
Osteosarkom
Malign Lenfoma
Miçelanöz Tümörler
Malign melanoma
Malign germ hücreli tümörler
Sekonder Tümörler
Sınıflandırılmayan Tümörler

EK 2: Larinks kanserleri TNM tanımlaması (T-evresi)

Bölge	T-evresi	Tanım
Supraglottik	T1	Tümör supraglottisin bir alt kısmına sınırlı, vokal kord hareketleri normal
	T2	Tümör supraglottisin birden fazla komşu bölge mukozasını tutmuş ya da glottise uzanmış ya da supraglottis dışına uzanmış (örn. dil kökü mukozası, vallekula ya da priform sinüs iç duvarı), larinks fiksasyonu yok
	T3	Tümör larinkste sınırlı ancak vokal kordlar fikse ve/veya aşağıdakilerden herhangi biri: postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik boşluk ve/veya minör tiroid kıkırdak erezyonu (örn. iç korteks)
	T4a	Tümör tiroid kıkırdağa yayılmış ve/veya komşu dokulara uzanmış (örn. trake, dil derin ekstrasik kasları dahil olmak üzere boyun yumuşak dokuları, tiroid, özefagus, strap kasları)
	T4b	Tümör prevertebral boşluk, karotid arter kılıfı ya da mediastinal yapılara uzanmış
Glottik	T1	Tümör vokal kord(lar)da sınırlı ve/veya ön veya arka komissürü tutmuş, kord hareketleri doğal T1a : Tümör tek kordda sınırlı T1b: Tümör her iki kordu tutmuş
	T2	Tümör supraglottik ve/veya subglottik bölgeye uzanmış ve/veya kord hareketlerini kısıtlamış
	T3	Tümör larinkste sınırlı ve vokal kord(lar) hareketsiz ve/veya paraglottik boşluk tutulumu ve/veya minör tiroid kıkırdak erezyonu (örn. iç korteks)
	T4a	Tümör tiroid kıkırdağa yayılmış ve/veya komşu dokulara uzanmış (örn. trake, dil derin ekstrasik kordları dahil olmak üzere, boyun yumuşak dokuları, tiroid, özefagus, strap kasları)
	T4b	Tümör prevertebral boşluk, karotid arter kılıfı ya da mediastinal yapılara uzanmış
Subglottis	T1	Tümör subglottik bölgede sınırlı
	T2	Tümör vokal kord(lar)a yayılmış ve vokal kord hareketleri normal ya da kısıtlı
	T3	Tümör larinkste sınırlı ve vokal kord(lar) hareketsiz
	T4a	Tümör krikoid ya da tiroid kıkırdağa yayılmış ve/veya larinkse komşu dokuları tutmuş (örn. trake, dil derin ekstrasik kasları dahil olmak üzere boyun yumuşak dokuları, tiroid, özefagus, strap kasları)
	T4b	Tümör prevertebral boşluk, karotid arter kılıfı ya da mediastinal yapılara uzanmış
Açıklamalar: T _x : Primer tümör değerlendirilmemiş; T ₀ : Primer tümör yok; T _{is} : Karsinoma in situ		

EK 3: Larink kanserleri TNM tanımlaması (N-evresi)

N-evresi	Tanım
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilmemiş
No	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek, aynı taraflı, en büyük çapı ≤ 3 cm olan lenf nodu metastazı
N2a	Tek, aynı taraflı, en büyük boyutu >3 cm ancak <6 cm olan lenf nodu metastazı
N2b	Birden fazla aynı taraflı lenf nodu metastazı (hiçbiri >6 cm değil)
N2c	Her iki boyunda ya da karşı tarafta lenf nodu metastazı (hiçbiri >6 cm değil)
N3	En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastazı

EK 4: AJCC evre gruplaması

Evre	TNM Evresi
0	$T_{is}N_0M_0$
I	$T_1N_0M_0$
II	$T_2N_0M_0$
III	$T_3N_0M_0, T_1N_1M_0, T_2N_1M_0, T_3N_1M_0$
IV _a	$T_{4a}N_0M_0, T_{4a}N_1M_0, T_1N_2M_0, T_2N_2M_0, T_3N_2M_0, T_{4a}N_2M_0$
IV _b	T_{4b} herhangi bir NM_0 , herhangi bir TN_3M_0
IV _c	Herhangi bir T, herhangi bir N, M_1

EK 5: RTOG akut radyasyon morbiditesi skorlama kriterleri

Organ-doku	0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Cilt	Değişiklik yok	Foliküler soluk eritem, epilasyon, kuru deskuamasyon, terlemede azalma	Hassas parlak eritem, yama tarzında deskuamasyon, orta derecede ödem	Deri kıvrımları dışındaki yaş ve geniş deskuamasyon, ödem	Ülserasyon, hemoraji, nekroz	Direk akut radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Müköz membran	Değişiklik yok	Analjezik gerektirmeyen hafif derecede ağrı	Yama tarzında mukozit, inflamatuvar seröz-anjinöz değişiklikler, analjezik gerektiren orta derecede ağrı	Birleşen geniş fibrinöz mukozit, narkotik gerektiren ciddi ağrı	Ülserasyon, hemoraji, nekroz	Direk akut radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Tükrük bezi	Değişiklik yok	Hafif ağız kuruluğu, tükrük kıvamında hafif kalınlaşma, tat değişikliği	Orta-ağır derecede ağız kuruluğu, tükrük kıvamında kalınlaşma, ciddi tat değişikliği	Birleşen geniş fibrinöz mukozit, narkotik gerektiren ciddi ağrı	Akut tükrük bezi nekrozu	Direk akut radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Larinks	Değişiklik yok	Hafif ya da geçici ses kısıklığı, antitusif gerektirmeyen öksürük, mukozada eritem	Geçici ses kısıklığı, kulak ağrısı, boğaz ağrısı, narkotik gerektirmeyen yama tarzında fibrinöz eksuda ya da hafif aritenoid ödem, antitusif gerektiren öksürük	Fısıltı ile konuşma, narkotik gerektiren boğaz ağrısı ya da kulak ağrısı, birleşen fibrinöz eksuda, belirgin aritenoid ödem	Belirgin dispne, stridor ya da hemoptizi nedeniyle trakeostomi ya da entübasyon	Direk akut radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Farinks & Özefagus	Değişiklik yok	Hafif disfaji ya da odinofaji, topikal anestezi ya da narkotik olmayan analjezikler gerekebilir, yumuşak diyet gerekebilir	Orta dereceli disfaji ya da odinofaji, narkotik analjezikler gerekebilir, püre ya da sıvı diyet gerekebilir	Ciddi disfaji ya da odinofaji, dehidratasyon ya da kilo kaybı (>%15 bazal), N-G beslenme tüpü, IV sıvılar ya da hiperalimentasyon gerekebilir	Tam obstrüksiyon, ülserasyon, perforasyon, fistül	Direk akut radyasyon etkilerine bağlı ölüm

EK 6: RTOG/EORTC geç radyasyon morbiditesi skrolama kriterleri

Organ-doku	0	Grad 1	Grad 2	Grad 3	Grad 4	Grad 5
Cilt	Hiçbiri	Hafif atrofi, pigmentasyon değışikliği, kıllarda dökölme	Yama tarzında atrofi, orta derecede telenjektazi, total kıl kaybı	Belirgin atrofi ve telenjektazi	Ülserasyon	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Cilt altı doku	Hiçbiri	Hafif endürasyon ve cilt altı yağ dokusu kaybı	Orta derecede fibrozis (asemptomatik), hafif kontraktür (<%10)	Ciddi endürasyon ve cilt altı doku kaybı, alan kontraktürü (>%10)	Nekroz	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Müköz membran	Hiçbiri	Hafif atrofi ve kuruluk	Orta derecede atrofi ve telenjektazi	Belirgin atrofi ve tam kuruluk, ciddi telenjektazi	Ülserasyon	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Tükrük bezi	Hiçbiri	Hafif derede ağız kuruluğu, stimölasyona cevap iyi	Orta derecede ağız kuruluğu, stimölasyona cevap kötü	Tam ağız kuruluğu, stimölasyona cevap yok	Fibrozis	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Spinal kord	Hiçbiri	Hafif L'Hermite' s sendromu	Ciddi L'Hermite' s sendromu	Tedavi edilen kord seviyesinde veya altında objektif nörolojik bulgular	Mono, para, kuadri-pleji	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Larinks	Hiçbiri	Ses kısıklığı, hafif aritenoid ödem	Orta derecede aritenoid ödem, kondrit	Ciddi ödem, ciddi kondrit	Nekroz	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm
Farinks & Özefagus	Hiçbiri	Hafif fibrozis, katı gıdaları yutmada hafif güçlük, yutkunma sırasında ağrı yok	Normal olarak alınamayan katı gıdalar , yarı-katı gıda alımı, dilatasyon gerekebilir	Ciddi fibrozis, yalnızca sıvılar yardımıyla yutkunabilir, yutkunma sırasında ağrı olabilir, dilatasyon gereklidir	Nekroz, perforasyon, fistül	Direk geç radyasyon etkilerine bağlı ölüm