



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LOKAL İLERİ T3 T4 LARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA PERİNÖRAL İNVAZYON VARLIĞININ
PROGNOZA ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdinç UYSAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

İSTANBUL
TEMMUZ 2024



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Lokal İleri T3 T4 Larenks Skuamöz Hücreli Karsinomlarında
Perinöral İnvazyon Varlığının Prognoza Etkisi**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Erdiñ UYSAL

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Mehmet ÇELİK

İSTANBUL

TEMMUZ 2024

ÖNSÖZ

Başta anabilim dalı başkanımız Prof Dr Nesil Keleş ve tez danışmanlarım Prof Dr Murat Uluslan ve Doç Dr Mehmet Çelik olmak üzere bana mesleğimi öğreten İTF KBB bünyesindeki tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Berberer asistanlık yaptığım için kendimi hep şanslı hissettiğim tüm değerli meslektaşlarıma çok teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde emeği çok büyük olan ve her şart altında yanımda olan annem Hülya Uysal ve babam Fahri Uysal'a çok teşekkür ederim.

Destegini hep yanımda hissettiğim canım kardeşim Çağlar Uysal ve biricik eşi Melike Uysal'a çok teşekkür ederim.

Teşekkürlerin en büyüğü sevgili eşim İlayda Uysal'a. Zorlu asistanlık sürecinde her daim yanımda olduğu, desteğini hiç esirgemediği ve hayat arkadaşlığı için ona binlerce kez teşekkür ederim.

Son olarak çok yakın zamanda aramızdan ayrılan sevgili eniştem Stavros Perpirakis'e, birlikte geçirdiğimiz tüm anlar ve biriktirdiğimiz anlar için çok teşekkür ederim. Uzmanlık tezimi ona ve canım halam Figen Perpirakis'e armağan ediyorum.

Dr. Erdiñ Uysal

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
ÖZET.....	1-2
SUMMARY.....	3-4
I. GİRİŞ.....	5
II. GENEL BİLGİLER.....	6-11
A. Larenks Kanseri.....	6-11
1. Anatomi.....	6-7
2. Epidemiyoloji.....	7
3. Etyopatogenez.....	7-8
4. Larenks Kanseri Patolojisi.....	8
5. Perinöral İnvazyon.....	8
6. Larenks Kanseri Tanı ve Değerlendirme.....	9-10
7. Lokal İleri (T3-T4) Larenks Skuamöz Hücreli Kanseri...11	
III. AMAÇ.....	12
IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
V. BULGULAR.....	14-38
VI. TARTIŞMA.....	39-44
VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	45-46
VIII. KAYNAKLAR.....	47-50
IX. EKLER.....	52-56
X. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ.....	57

TABLO VE ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLO 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, supraglottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TABLO 2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, glottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TABLO 3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, subglottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TABLO 4. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, larenks kanserleri için patolojik N evrelemesi

TABLO 5. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, larenks kanserleri için genel TNM evrelemesi

TABLO 6. Olguların Klinik ve Ameliyata Dair Özellikleri

TABLO 7. Hastaların Patolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

TABLO 8. Hastalardaki Lenf Nodu Metastazlarının Özellikleri

TABLO 9. Hastalarda Ortaya Çıkan Nüks ve Metastaz Özellikleri

TABLO 10. Hastalara Uygulanan Tedavi ve Sağ Kalım Özellikleri

TABLO 11. Perinöral İnvazyonun Ameliyat Yapılan Bölge Açısından Karşılaştırılması

TABLO 12. Perinöral İnvazyonun Patolojik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

TABLO 13. Genel Sağkalım İçin Tekli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

TABLO 14. Perinöral İnvazyonun Ortaya Çıkan Nüks ve Metastaz Özelliklerine Göre Kıyaslanması

TABLO 15. Genel Sağkalım İçin Tekli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

TABLO 16. Hastalığa Spesifik Sağkalım İçin Tekli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

TABLO 17. Perinöral İnvazyona Göre Sağkalımların Değerlendirilmesi

TABLO 18. Perinöral İnvazyonun Radyoterapi Alımı Açısından Kıyaslanması

TABLO 19. Perinöral İnvazyonu olan Hastaların Radyoterapi Alımı Açısından Sağkalımların Değerlendirilmesi

TABLO 20. Uzak Metastaza Göre Sağkalımların Değerlendirilmesi

Şekil 1. Genel sağkalım

Şekil 2. Hastalığa Spesifik Sağkalım

Şekil 3. Perinöral İnvazyona Göre Genel Sağkalım

Şekil 4. Perinöral İnvazyona Göre Hastalık Spesifik Sağkalım

Şekil 5. Perinöral İnvazyonu Olan Hastalarda Radyoterapiye Göre Genel Sağkalım

Şekil 6. Perinöral İnvazyonu Olan Hastalarda Radyoterapiye Göre Hastalığa Spesifik Sağkalım

Şekil 7. Uzak Metastaza Göre Genel Sağkalım

Şekil 8. Uzak Metastaza Göre Hastalığa Spesifik Sağkalım

KISALTMALAR

PNI: Perinöral invazyon

SCC: Skuamöz Hücreli Karsinom

HPV: Human Papillomavirus

EBV: Ebstein Barr Virus

MMP: Matrixmetalloproteinaz

FBD: Fonksiyonel Boyun Diseksiyonu

RBD: Radikal Boyun Diseksiyonu

PBD: Paratrakeal Boyun Diseksiyonu

TL: Total Larenjektomi

STL: Supratrakeal Larenjektomi

ENE: Ekstrakapsüler Ekstansiyon

AJCC: American Joint Committee on Cancer

RT: Radyoterapi

KT: Kemoterapi

KRT: Kemoradyoterapi

USG: Ultrasonografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

FDG PET: Florodeoksi Glukoz Pozitron Emisyon Tomografisi



ÖZET

Giriş ve Amaç: Larenks skuamöz hücreli karsinomu (SCC), dudak kanserinden sonra ikinci en sık görülen baş boyun kanseridir. Baş boyun SCC'lerinde perinöral invazyon varlığının prognoza etkisini araştıran çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Oral kavite SCC'lerinde perinöral invazyon insidansı diğer baş boyun kanserlerinden daha sıktır ve kötü prognozla ilişkilidir. Larenks SCC'lerinde perinöral invazyonun insidansına ve prognoza etkisine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Perinöral invazyon ileri evre baş boyun kanserlerinde daha sık olarak görülmektedir. T3 T4 evresindeki larenks SCC hastalarında perinöral invazyon insidansını, perinöral invazyonun prognoza etkisini ve sağkalımı etkileyen diğer faktörleri bulmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamız için Ocak 2010 tarihi ile Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde larenjektomi operasyonu geçirmiş 691 hasta tarandı. Dahil edilme kriterleri olarak; neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ya da primer KRT almamış, T3-T4 evresinde olan, SCC patolojisindeki larengeal karsinom olguları belirlendi. T1-T2 evresinde olan ve T3 olup parsiyel larenjektomi uygulanan toplam 287 hasta, neoadjuvan KRT alan 58 hasta, primer hipofarenks tümörü olan 16 hasta ve patoloji raporu SCC dışı olan 8 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Öncesinde herhangi bir parsiyel larenjektomi öyküsü olan 22 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Telefonla arandığı halde ulaşılamayan 119 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Bunun sonucunda araştırmaya toplam 183 hasta dahil edildi. İstatistiksel analiz için SPSS programı 28.0 software kullanıldı. Sağkalım oranlarının karşılaştırılması için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Sağkalıma etki eden faktörlerin analizinde Cox regresyon analizi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular: T3 T4 evresindeki larenks SCC hastalarında PNİ oranı %44.3 olarak saptanmıştır. Patolojik diferansiyasyon açısından PNİ pozitiflerde daha yüksek oranda az diferansiyasyon görülmüştür. PNİ pozitif hastalarda vasküler ve lenfatik invazyon ve ekstralarengeal daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Boyun LN metastazı varlığı açısından PNİ pozitiflerde hem ipsilateral ve kontralateral LN metastazı hem de ipsilateral ENE pozitifliği daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Çalışmamızda PNİ pozitifliği ile lokal ve rejyonel nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PNİ pozitifliği ile uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. PNİ pozitif hastalarda genel sağkalımda PNİ negatiflere oranla anlamlı bir fark izlenmezken hastalık spesifik sağkalım PNİ pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Genel sağkalım ve hastalık spesifik

sağkalım açısından çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde lokal nüks, reyonel nüks ve uzak metastazın anlamlı olduğu saptanmıştır.

Sonuç: T3 T4 evresindeki larenks SCC hastalarında, PNİ varlığı %44.3 oranında saptanmıştır. PNİ ile vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve ekstralarengeal yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PNİ varlığında hastalık spesifik sağkalım anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Bu durum, PNİ pozitif larenks SCC hastalarında pronozun daha kötü olduğunu destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: larenks, perinöral invazyon, sağkalım, skuamöz hücreli karsinom, prognoz



ABSTRACT

Introduction: Laryngeal squamous cell carcinoma (SCC) is the second most common head and neck cancer after lip cancer. There are many studies investigating the effect of the presence of perineural invasion on prognosis in head and neck SCCs. The incidence of perineural invasion in oral cavity SCCs is more common than other head and neck cancers and is associated with poor prognosis. There are few studies on the incidence and prognosis effect of perineural invasion in laryngeal SCCs. Perineural invasion is more common in advanced stage head and neck cancers. We aimed to find out the incidence of perineural invasion, the effect of perineural invasion on prognosis, and other factors affecting survival in laryngeal SCC patients at T3 T4 stage.

Materials and Methods: For our research, 691 patients who underwent laryngectomy surgery in our clinic between January 2010 and January 2022 were called. As inclusion criteria; Laryngeal carcinoma cases with SCC pathology, in the T3-T4 stage, who had not received neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) or primary CRT, were identified. A total of 287 patients who were in the T1-T2 stage and T3 and underwent partial laryngectomy, 58 patients who received neoadjuvant CRT, 16 patients with primary hypopharyngeal tumors and 8 patients whose pathology report was non-SCC were not included in the study. 22 patients with a previous history of partial laryngectomy were not included in the study. 119 patients who could not be reached by phone were not included in the study. As a result, a total of 183 patients were included in the study. SPSS program 28.0 software was used for statistical analysis. Kaplan-Meier analysis was used to compare survival rates. Cox regression analysis was used to analyze factors affecting survival. P value <0.05 was considered significant.

Findings: Perineural invasion incidence in laryngeal SCC patients at T3 T4 stage was found to be 44.3%. In terms of pathological differentiation, a higher rate of underdifferentiation was observed in PNI positive patients. Vascular and lymphatic invasion and extralaryngeal invasion were detected at higher rates in PNI-positive patients. In terms of the presence of neck LN metastasis, both ipsilateral and contralateral LN metastasis and ipsilateral ENE positivity were detected at higher rates in PNI positive patients. In our study, no significant relationship was found between PNI positivity and local and regional recurrence. A significant relationship was found between PNI positivity and distant metastasis. While there was no significant difference in overall survival in PNI-positive patients compared to PNI-negative patients, disease-specific survival was significantly lower in PNI-positive patients. Local recurrence, regional recurrence and distant metastasis were found to be significant in

multivariate Cox regression analyzes in terms of overall survival and disease-specific survival.

Conclusion: In laryngeal SCC patients at T3 T4 stage, the presence of PNI was detected in 44.3%. A significant relationship was found between PNI and vascular invasion, lymphatic invasion and extralaryngeal spread. Disease-specific survival was found to be significantly lower in the presence of PNI. This supports the fact that the prognosis is worse in PNI-positive laryngeal SCC patients.

Key Words: larynx, perineural invasion, survival, squamous cell carcinoma, prognosis



I. GİRİŞ

Larengeal skuamöz hücreli karsinom baş boyun bölgesinin malign bir tümördür. Larengeal skuamöz hücreli karsinom insidansı ve mortalite oranı dünya çapında yıllardır artma eğilimindedir. 2018 yılı içerisinde dünyada yaklaşık 177.422 yeni larengeal skuamöz hücreli karsinom tanısı konulurken; bu hastalık nedeni yaklaşık 94.771 ölüm gerçekleşmiştir.(1) Larengeal skuamöz hücreli kanser prognozunu; TNM evrelemesi, uzak metastaz varlığı, cerrahi sınır durumu, tümörün patolojik diferansiasyonu, rejyonel metastaz durumu, ektranodal ekstansiyon varlığı ve lenfovasküler invazyon belirleyen başlıca faktörlerdir.(2) Perinöral invazyon varlığının, larengeal skuamöz hücreli karsinomlar için kötü prognostik faktör olup olmadığı hala tartışmalı olup bu konuda yeterince araştırma bulunmamaktadır.(3-5)

Perinöral invazyon, baş boyun kanserleri açısından kötü prognostik faktör olarak geniş çapta kabul görmektedir(5). Sadece baş boyun kanserlerinde değil ayrıca; pankreas kanserlerinin %70-100'ünde, mide kanserlerinin %7-76'sında, biliyer kanserlerin %56-88'inde, prostat kanserlerinin %5-90'ında, kolorektal kanserlerin %9-31'inde ve baş boyun kanserlerinin %5-90'ında perinöral invazyon görülmektedir. Prostat kanserleri hariç bahsi geçen tüm kanser tiplerinde perinöral invazyon bağımsız kötü prognoz göstergesidir(6). Baş boyun bölgesinde özellikle oral kavite kanserlerinde perinöral invazyon varlığının, yüksek risk faktörü olduğu ve kötü prognozla seyrettiği bilinmektedir(7). Bu nedenle bazı otörler perinöral invazyonun evreleme sistemine entegre edilmesi gerektiğini düşünmektedir(8). Oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde perinöral invazyon pozitifliği net bir şekilde kötü prognostik faktör ve adjuvan tedavi endikasyonu oluştururken ileri evre larenks skuamöz hücreli karsinomları hakkından bu konudan genel bir kanıya varılamamıştır. Çalışmamızda amacımız lokal ileri larenks kanserlerinde perinöral invazyonun; mortaliteye ve mortaliteye etki eden diğer prognostik faktörlere olan etkisini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. LARENKS KANSERİ

1. Anatomi

Larenks iskeleti epiglot, tiroid, krikoid olarak isimlendirilen 3 adet tek kartilajdan; aritenoid, küneiform, kornikülat olarak isimlendirilen 3 adet çift kartilajdan ve “u” şeklindeki tek bir kemik olan hyoid kemikten oluşmaktadır. Larenks embriyolojik kökenine göre 3 temel bölgede incelenir, supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottis; epiglot, ariepiglottik foldlar, aritenoidler, yalancı kordlar ve ventrikülleri içerir. Glottis; vokal kord ile anterior ve posterior kommissürleri içerir. Subglottis herhangi bir yapı barındırmaz vokal kordların alt sınırından krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanan bölgedir(9). Tiroid kıkırdağın superior marjini ve superior kornusu ile hyoid kemik inferior marjini arasında uzanan yapı tirohiyoid membran olarak isimlendirilir. Bu yapıyı superior larengeal arter, ven ve sinir delerek larenkse giriş yapar. Larenks ariepiglottik foldunu, vestibüler ligamanı ve yalancı vokal kordları oluşturan kuadrangüler membran, epiglot lateralinden başlayıp inferior kısımda aritenoidlere doğru uzanır. Tiroid ve krikoid kıkırdağı birbirine bağlayan yapı ise krikotiroid membrandır. Konus elastikus anteriorda krikoid ve tiroid kartilajlardan başlayarak posteriora aritenoid kıkırdağların bilateral vokal proseslerine uzanan ve bünyesinde vokal ligamanı bulunduran yapıdır(10). Larenks kasları intrinsek ve ekstrinsek olmak üzere 2 ana başlıkta incelenir. Krikotiroid kas, posterior krikoaritenoid kas, lateral krikoaritenoid kas, interaritenoid kas, vokal kas ve tiroaritenoid kas larenksin intrinsek kaslarını oluştururlar. Bu kaslardan sadece krikoaritenoid kas superior larengeal sinir ile inerve edilirken diğer intrinsek larenks kasları rekürren larengeal sinir tarafından inerve edilir.(11) Preepiglottik boşluk; anteriorda tirohiyoid membran, posteriora epiglot, superiorda valleküla ile çevrili anatomik bir boşluktur. Larenkste bir diğer önemli anatomik boşluk olan paraglottik boşluk; lateralde tiroid kartilaj iç perikondriyumu, medyalde kuadrangüler membran posteriora piriform sinüs ile çevrilidir. Bu 2 boşluk larenks kanserinin yayılması için potansiyel boşluklardır(10). Tümörler 4 farklı yolla transglottik yayılım gösterebilirler; ventrikül aracılığıyla doğrudan yayılım, anterior kommissürden doğrudan yayılım, paraglottik boşluktan yayılım ve ventrikül posteriorunda aritenoid kartilaj boyunca yayılım.(12,13) Larenks inervasyonunu superior larengeal sinir ve inferior larengeal sinir sağlar. Superior larengeal sinirin eksternal dalı krikotiroid kası inerve

eder. İnternal larengeal dalı ise glottik seviyeye kadar olan larengeal duyuşal inervasyonu sağlar. Inferior larengeal sinir boyunda trakeaözofagial olukta seyrederken krikotiroid eklem düzeyinde larenkse girerek krikotiroid kas hariç intrensek kasların motor ve subglottik alanın duyuşal inervasyonunu sağlar(14). Larenks lenfatik sisteminin anlaşılması onkolojik açıdan önemlidir. Glottik bölgenin herhangi bir lenfatik direnaji bulunmamaktadır. Supraglottik larenks ve subglottik larenks embriyolojik açıdan farklı kökenlere sahip olduklarından lenfatik direnajları farklı boyun seviyelerine olur. Supraglottik larenks boyun seviye 2,3'e direne olurken subglottik larenks boyun seviye 6'ya direne olur(15).

2. Epidemiyoloji

Larenks kanserleri, dudak kanserlerinden sonra ikinci en sık görülen baş ve boyun kanserleridir (vakaların %20-25'i)(16). Global Burden of Cancer'a göre 2020'de dünya çapında teşhis edilen 18,1 milyon yeni kanser vakasının 184.615'i (yaklaşık %1'i) larengeal kanserdir(17). Hastaların yaklaşık% 60'ı tanı sırasında ileri evre (evre III veya IV) hastalıkla başvurur.(18) Larenks kanseri erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (sırasıyla 100.000'de 5.8 vakaya karşı 100.000'de 1.2)(19). Larenks kanserleri Afro Amerikalılar'da, beyaz ırka göre daha genç yaşta ortaya çıkar, daha yüksek insidans ve ölüm oranına sahiptir(20). Larenks kanserlerinin genel insidansı azalmasına rağmen, 5 yıllık sağkalım oranı son 40 yılda %66'dan %63'e düşmüştür(20,21).

3. Etiyopatogenez

Skvamöz hücreli larenks kanserlerinin en önemli risk faktörleri; sigara (en önemlisi), alkol kullanımı, opioid kullanımı, HPV enfeksiyonu, EBV enfeksiyonu, Helikobakter pylori gastriti ve gastroözafageal reflü hastalığı, son olarak mikrobiyoma ve genetik yatkınlık olarak gösterilmektedir(22).

a. Sigara & Alkol

ABD'de larenks kanseri olgularının %95'i sigara kullanıcısı olarak saptanmıştır(23). Sigara ve alkolün kombine kullanımında larenks kanseri gelişme ihtimali 177 kat artmaktadır(24).

b. HPV Enfeksiyonu

HPV enfeksiyonuna sekonder larengeal kanser gelişimi daha çok sigara içmeyen genç hastalarda görülmektedir. HPV subtiplerinden 16 ve 18 larengeal kanser preparatlarında en sık görülenlerdir(25).

4. Larenks Kanseri Patolojisi

Hücreler arası bağlantıların korunması, skuamöz diferansiasyona keratin oluşumunun eşlik etmesi skuamöz hücreli karsinomun ayırt edici özelliğidir. Skuamöz hücreli karsinom histolojik evrelemesine göre 3 gruba ayrılır; iyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye. İyi derecede farklılaşmış skuamöz hücreli karsinom (SCC), normal skuamöz epiteli andıran bir yapıya sahiptir. Hücreler arası bağlantılar ile birlikte keratinize skuamöz hücreler ve bazal hücreler görülür. Hücre çekirdekleri hiperkromatik ve düzensiz boyut ve şekle sahiptir (pleomorfizm). Nükleus/sitoplazma oranı artmamıştır ve nadir atipik mitoz bulguları görülür. Orta derecede farklılaşmış SCC'de daha az keratin yapıları, daha fazla atipik mitoz, daha fazla nükleer pleomorfizm gözlemlenir ve hücreler arası bağlantılar korunur. Az farklılaşmış SCC'de ise, keratin formasyonu varsa bile çok az miktarda bulunur. Hücreler arası bağlantılar neredeyse yok gibidir ve sayısız atipik mitoz görülür(26). Epitel tabakasının tümünün kanser hücreleri tarafından tutulduğu, ancak bazal membranın henüz invaze edilmediği durumlarda, tıbbi patoloji literatüründe "in situ karsinom" terimi kullanılır. Bazal membran invazyonu sınırlı olduğunda ise, terim olarak "mikroinvaziv karsinom"dan bahsedilir. Bazal membran tamamıyla invaze olduğunda artık bu duruma skuamöz hücreli karsinom adı verilir. Bazen bu infiltrasyon atlamalı bir şekilde primer tümörden bağımsız ve bağlantısız olarak hücre adaları şeklinde bulunabilir. Bu durum en kötü invazyon paterni olarak isimlendirilir ve kötü prognozludur(27).

5. Perinöral İnvazyon

Baş ve boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomu sinirin içine doğrudan girerek, çevresinde veya sinir trasesi boyunca ilerleyerek yayılım gösterebilir. Bu antiteye perinöral invazyon denilir. Perinöral invazyon nüks için patolojik bir risk faktörü olarak belirlenmiştir(28). Baş boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomlarında, özellikle oral kavite tümörlerinde perinöral invazyon mevcut ise; kötü prognostik faktör olarak değerlendirilir ve adjuvan tedavi endikasyonu oluşur. (29) The American Joint Committee on Cancer (AJCC), yakın zamanda perinöral invazyonun patolojik alt tiplerini tanımladı. Bunlar ektramural ve

intramural perinöral invazyon şeklinde sınıflandırıldılar(30). Ekstramural perinöral invazyon, intramural perinöral invazyona göre daha kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır.(31) Skuamöz hücreli larenks karsinomlarında genel olarak kabul edilen adjuvan tedavi endikasyonları; servikal lenf nodu metastazı, enepozitifliği, yüksek evre tümör varlığı, tümörün larenks iskeletinin dışına çıktığı durumlardır(32). Bizim bu çalışmadaki hipotezimiz oral kavite kanserlerinde olduğu gibi yüksek gradlı larenks skuamöz hücreli karsinomlarında da; perinöral invazyonun, majör bir kriter olup adjuvant tedavi gerekliliğine endikasyon oluşturabileceğine bakmaktır.

6. Larenks Kanseri Tanı ve Değerlendirme

İlk olarak detaylı tıbbi anamnez alınmalıdır. Hastanın semptomları dikkatlice incelenir ve üst solunum yolu semptomları ile ilişkisi araştırılır. Özellikle ses değişiklikleri, yutma güçlükleri ve solunum sıkıntısı gibi semptomlar sorgulanır. Tipik semptomlar arasında ses kısıklığı, yutma güçlüğü, odinofaji, boyun kitlesi, otalji, nefes darlığı ve aspirasyon yer alır(33).

Ardından baş boyun kanserleri açısından risk faktörleri sorgulanır. Sigara içme, alkol tüketimi gibi risk faktörleri sorgulanır. Akciğer ve kalp fonksiyonlarının da değerlendirilmesi gerekir. Bu faktörler, tedavi planını etkileyebileceği için önemlidir.

Kapsamlı bir baş-boyun muayenesi yapılır. Bu muayene, primer tümörün alanını ve yaygınlığını belirlemeye yardımcı olur. Ayrıca rejyonel metastazların tespiti açısından boyun palpasyonu önemlidir. Fiberoptik larengoskopi ile yapılan muayene, video kaydı alınmasını sağlar. Endoskopik muayenenin genel anestezi altında yapılması tümörün uzandığı yerleri anlamak açısından görüntülemelerle birlikte çok değerlidir. Bu yöntemle lezyon alanı ve tümör sınırları belirlenir. Özellikle T1-2 evre tümörlerde muayene bulgusu görüntülemeden daha fazla bilgi verebilir. Ayrıca vokal kord hareketleri ve diğer önemli bulgular da tedavi seçeneklerini belirleme açısından önemlidir. Sistemik baş boyun muayenesi olası ikinci primer ve senkron tümörlerin gözden kaçmaması için önemlidir.

Ardından görüntüleme tetkikleri incelenir. Görüntüleme modalitelerinden BT, MR ve PET-BT en yaygın kullanılan yöntemlerdir. BT ve MR hastalığın lokal durumu hakkında bilgi verir ve klinik evreleme yapmamızı sağlar. Genç hastalarda MR kartilaj invazyonunu gösterme açısından yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahipken; BT, yaşı ileri hastalarda kartilajda gelişen

skleroza bağlı daha başarılıdır. En yüksek sensitivite ve spesifisite değerleri bu 2 modalite beraber kullanıldığında elde edilir. (34) PET-BT ise bize rejyonel-uzak metastaz ve nüks post-op dönemde nüks-rezidü hastalık açısından bilgi verir. Biyopsi öncesi görüntüleme tetkikleri yapılması tercih edilir(35). Son olarak mevcut lezyondan biyopsi alınarak hastalığın histopatolojik kesin tanısı konulur.



7. Lokal İleri (T3-T4) Larenks Skuamöz Hücreli Kanseri

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'ye göre T3 ve T4 larenks skuamöz hücreli kanserler lokal ileri hastalık olarak tanımlanmışlardır. 1991 öncesi bu hasta grubuna total larenjektomi sonrası adjuvan radyoterapi tedavisi veriliyordu. 1991'de yapılan bir çalışmada indüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapi uygulamasının; total larenjektomi ve ardından verilen radyoterapi rejimiyle eşit sağ kalım süresine sahip olduğu gösterilmiştir(36). Bu çalışmanın ardından organ koruyucu olarak değerlendirilen bu yeni rejim (indüksiyon kemoterapi ve radyoterapi) yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır ve bu çalışmayı takip eden 20 yılda larenks kanseri sağ kalım oranında bir düşüş saptanmıştır.(37) 2012'de yapılan bir başka çalışmada, T3-T4a hasta gruplarında total larenjektomi ve adjuvan radyoterapi alan hastaların sağ kalım süresinin; indüksiyon kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların sağ kalım sürelerine göre daha uzun olduğu saptanmıştır.(38) Güncel durumda organ prezervasyonu T3-T4 hastalarda, hasta isteğine göre düşünülebilir olsa da özellikle larenks iskeletinin invaze olduğu, ekstralarengeal yayılımın görüldüğü T4a olgularda total larenjektomi hala sağ kalım süresi açısından en iyi seçenek olarak görülmektedir.(20) Larenks kanseri olgularında boyun tedavisi, primer tümörün lokalizasyonuna göre değişmektedir. İzole T1-T2 glottik kanserlerde, boyun klinik N0 ise okült boyun metastazı oranı %20'den küçük olduğu için boyun diseksiyonu yapılmayabilir. (20)Supraglottik kanserlerde T1 evre dışında kalan tüm olgularda, bu bölgenin zengin lenfatik ağı nedeniyle ve okült metastaz oranı %30'dan büyük olması nedeniyle bilateral boyun diseksiyonu (seviye2-4) önerilmektedir(39). Klinik N2, N3 olgularda boyun diseksiyonu tüm alanlar için endike olup daha kapsamlı (seviye1-5) yapılması gerektiği gösterilmiştir.(40,41) Subglottik larenks kanserlerinde bilateral boyun diseksiyonuna (seviye2-4) ek olarak ipsilateral hemitiroidektomi ile pretrakeal ve paratrakeal boyun diseksiyonu yapılmalıdır.(42,43)

III. AMAÇLAR

1. İleri evre T3-T4 larenks skuamöz hücreli kanserlerinde, patolojik bir gösterge olan perinöral invazyonun mortaliteye etkisinin araştırılması
2. Perinöral invazyonun lokorejyonel ve uzak metastaz nüksüyle ve prognozu etkileyen diğer faktörlerle olan ilişkisinin araştırılması
3. Perinöral invazyonun larenks kanserlerinde adjuvan tedavi endikasyonu oluşturma durumunun araştırılması



IV. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamız için Ocak 2010 tarihi ile Ocak 2022 tarihleri arasında kliniğimizde larenjektomi operasyonu geçirmiş 691 hasta tarandı. Dahil edilme kriterleri olarak; neoadjuvan kemoradyoterapi (KRT) ya da primer KRT almamış, T3-T4 evresinde olan, skuamöz hücreli karsinom (SCC) patolojisindeki larengeal karsinom olguları belirlendi. T1-T2 evresindeki tüm olgular, SCC dışı raporlanmış patolojideki olgular, hipofarenks kaynaklı tümörler, primer ya da neoadjuvan KRT almış olgular, parsiyel larenjektomi geçirmiş olgular (retrospektif T2-T3 ayrımı yapılamadığı için) ve telefon ile aranarak ulaşılamayan olgular araştırmaya dahil edilmedi.

T1-T2 evresinde olan ve T3 olup parsiyel larenjektomi uygulanan toplam 287 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Operasyon öncesi primer KRT alan 58 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Primer hipofarenks tümörü olan 16 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Patoloji raporu SCC dışı olan 8 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Öncesinde herhangi bir parsiyel larenjektomi öyküsü olan 22 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Telefonla arandığı halde ulaşılamayan 119 hasta araştırmaya dahil edilmedi. Bunun sonucunda araştırmaya toplam 183 hasta dahil edildi.

İstatistiksel Analiz

SPSS version 28.0 software (IBM Corpn., Armonk, NY, USA) yazılımı, Microsoft Office Excel-sürüm 16.71 kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testleri ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakılmıştır. Analiz sonucunda normal dağılan değişkenler ortalama \pm standart sapma ile normal dağılmayanlar ortanca ve minimum ve maksimum değer olarak gösterilmiştir. Kategorik veriler frekans (yüzde) ile gösterilmiştir. Kategorik veriler, gözlem sayısının yeterli olduğu durumda Pearson Ki-kare testi ile, gözlem sayılarının yetersiz olduğu durumda Fisher'in Kesinlik testi ile karşılaştırılmıştır. İki'den fazla kategorili istatistiksel açıdan anlamlı çıkan analizlerin post hoc test (Bonferroni Metodu) analizi yapılmıştır. Sağ kalım oranlarının karşılaştırılması için log karşılaştırmalı Kaplan-Meier analizi yapılmıştır. Sağ kalıma etki eden faktörlerin belirlenmesi için Cox regresyon analizi yapıp Hazard oranları ve güven aralıkları hesaplanmıştır. Tek değişkenli analizde p değeri $<0,10$ altında olan değişkenler ile çok değişkenli Cox regresyon modeli oluşturuldu. $p<0,05$ anlamlı olarak kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya 183 hasta katılmıştır, hastaların yaş ortalaması $67,5 \pm 8,7$ 'tur. Hastaların 172 (%94)'ü erkek, 11 (%6)'i kadındır. 182 (%99,5) hastaya total larenjektomi, 1 (%0,5) hastaya subtotal larenjektomi ameliyatı yapılmıştır. Ameliyat bölgesi 34 (%18,6) hastada glottik, 2 (%1,1) hastada supraglottik, 147 (%80,3) hastada ise transglottik bölgededir. 96 (%52,4) hastaya loboistmektomi, 45 (%24,6) hastaya ise total tiroidektomi yapılmıştır. 49 (%26,8) hastaya ipsilateral, 134 (%73,2) hastaya bilateral boyun diseksiyonu yapılmıştır. İpsilateral tarafta en sık 96 (%52,5) hastayla paratrakeal boyun diseksiyonu, kontralateral tarafta ise en sık 83 (%45,4) hastayla fonksiyonel boyun diseksiyonu yapılmıştır (Tablo 1).

Tablo 6. Olguların Klinik ve Ameliyata Dair Özellikleri

Özellikler	n=183
Yaş*	67,5 ± 8,7/67 (44-88)
Cinsiyet n(%)	
Kadın	11 (6)
Erkek	172 (94)
Ameliyat n(%)	
TL	182 (99,5)
STL	1 (0,5)
Bölge n(%)	
Glottik	34 (18,6)
Supraglottik	2 (1,1)
Transglottik	147 (80,3)
Tiroidektomi n(%)	
Tiroidektomi yok	42 (23)
Loboistmektomi	96 (52,4)
Total tiroidektomi	45 (24,6)
Boyun Diseksiyonu n(%)	
İpsilateral	49 (26,8)
Bilateral	134 (73,2)

Boyun Diseksiyonu Tipi – İpsilateral n(%)	
FBD	63 (34,4)
RBD	11 (6)
FBD+PBD	96 (52,5)
RBD+PBD	13 (7,1)
Boyun Diseksiyonu Tipi – Kontralateral n(%)	
Yok	49 (26,8)
FBD	83 (45,4)
RBD	1 (0,5)
FBD+PBD	38 (20,8)
PBD	12 (6,6)
*Ortalama±STD/Medyan (Min-Maks) TL (Total Larenjektomi) SKL (Suprakrikoid Larenjektomi) FBD (Fonksiyonel Boyun Diseksiyonu) RBD (Radikal Boyun Diseksiyonu) FBD + PBD (Paratrakeal Boyun Diseksiyonu)	

Hastaların 166 (%90,7)'sında cerrahi sınır negatif, 14 (%7,7)'ünde yakın (1-5 mm), 3 (%1,6)'ünde pozitif (<1 mm)'tir. Hastaların 102 (%55,7)'si T3, 81 (%44,3)'i T4A tümör evresine sahiptir. Hastaların 105 (%57,4)'i N0, 15 (%8,2)'i N1, 5 (%2,7)'i N2A, 6 (%3,3)'sı N2B, 10 (%5,5)'u N2C, 28 (%15,3)'i N3B tümör evresinde tanı almıştır. 126 (%68,9) hastada patolojik diferansiyasyon orta, 37 (%20,2) hastada az, 20 (%10,9) hastada iyidir. 103 (%56,3) hastada tiroid kartilaj invazyonu, 12 (%6,6) hastada tiroid gland invazyonu, 36 (%19,7) hastada krikoid invazyonu, 39 (%21,3) hastada vasküler invazyon, 81 (%44,3) hastada perinöal invazyon, 68 (%37,2) hastada lenfatik invazyon, 47 (%25,7) hastada ekstralarengeal yayılım görülmüştür (Tablo 2).

Tablo 7. Hastaların Patolojik Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Özellikler	n (%)
Cerrahi Sınır	
Negatif	166 (90,7)
Yakın (1-5 mm)	14 (7,7)
Pozitif (<1 mm)	3 (1,6)
pT	

T3	102 (55,7)
T4A	81 (44,3)
pN	
N0	105 (57,4)
N1	15 (8,2)
N2A	5 (2,7)
N2B	6 (3,3)
N2C	10 (5,5)
N3B	28 (15,3)
Patolojik Diferansiyasyon	
Az	37 (20,2)
Orta	126 (68,9)
İyi	20 (10,9)
Tiroid Kartilaj İnvazyonu	
Yok	80 (43,7)
Var	103 (56,3)
Tiroid Gland İnvazyonu	
Yok	171 (93,4)
Var	12 (6,6)
Krikoid invazyonu	
Yok	147 (80,3)
Var	36 (19,7)
Vasküler İnvazyon	
Yok	144 (78,7)
Var	39 (21,3)
Perinöral İnvazyon	
Yok	102 (55,7)
Var	81 (44,3)
Lenfatik İnvazyon	
Yok	115 (62,8)
Var	68 (37,2)
Ekstralarengeal Yayılım	
Yok	136 (74,3)

Var	47 (25,7)
-----	-----------

Hastaların 62 (%33,9)'sinde ipsilateral boyun lenf nodu metastazı, 25 (%13,7)'inde kontrolateral boyun lenf nodu metastazı, 5 (%2,7)'inde ipsilateral paratrakeal lenf nodu metastazı, 1 (%0,5)'inde kontralateral paratrakeal lenf nodu metastazı, 30 (%16,4)'unda ipsilateral ENE pozitif lenf nodu metastazı, 8 (4,4)'inde kontralateral ENE pozitif lenf nodu vardır (Tablo 3).

Tablo 8. Hastalardaki Lenf Nodu Metastazlarının Özellikleri

Özellikler	n (%)	Ortalama±STD/Medyan (Min-Maks)
İpsilateral Boyun Lenf Nodu Metastazı		
Yok	121 (66,1)	
Var	62 (33,9)	2,8 ± 3/2 (1-18)
Kontralateral Boyun Lenf Nodu Metastazı		
Yok	158 (86,3)	
Var	25 (13,7)	1,9 ± 1,2/2 (1-6)
İpsilateral Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı		
Yok	178 (97,3)	
Var	5 (2,7)	1,2 ± 0,4/1 (1-2)
Kontralateral Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı		
Yok	182 (99,5)	-
Var	1 (0,5)	
İpsilateral ENE Pozitif Lenf Nodu Metastazı		
Yok	153 (83,6)	
Var	30 (16,4)	3,5 ± 3,6/2 (1-17)
Kontralateral ENE Pozitif Lenf Nodu		
Yok	175 (95,6)	
Var	8 (4,4)	1,8 ± 0,8/2 (1-3)

Hastaların 4 (%2,2)'ünde lokal nüks varken, 179 (%97,8)'unda lokal nüks gözlenmemiştir. 10 (%5,5) hastada ipsilateral, 1 (%0,5) hastada kontralateral, 2 (%1,1) hastada bilateral nüks varken, 170 (%92,9) hastada rejyonel nüks izlenmemiştir. 32 (%17,5) hastada uzak metastaz saptanmıştır (Tablo 4).

Tablo 9. Hastalarda Ortaya Çıkan Nüks ve Metastaz Özellikleri

Özellikler	n (%)
Lokal Nüks	
Yok	179 (97,8)
Var	4 (2,2)
Rejyonel Nüks	
Yok	170 (92,9)
İpsilateral	10 (5,5)
Kontralateral	1 (0,5)
Bilateral	2 (1,1)
Uzak Metastaz	
Yok	151 (82,5)
Var	32 (17,5)

Takip ve tedavi sürecinde hastaların 87 (%47,5)'sine radyoterapi, 52 (%28,4)'sine kemoradyoterapi verilmiştir. Tanı sonrası takibi yapılan hastaların bu süreçte 63 (%34,4)'ü ölmüştür. 35 (%19,1) hastada hastalık nedeni, 28 (%15,3) hastada hastalık dışı nedeni ölüm izlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 10. Hastalara Uygulanan Tedavi ve Sağ Kalım Özellikleri

Özellikler	n (%)
Adjuvan tedavi	
Yok	44 (24)
RT	87 (47,5)
KRT	52 (28,4)
Sağ Kalım	

Yaşıyor	120 (65,6)
Ölü	63 (34,4)
Ölüm nedeni	
Hastalık	35 (19,1)
Hastalık dışı	28 (15,3)

Hastalara ameliyat yapılan bölgeler arasında perinöral invazyon varlığı açısından anlamlı bir fark yoktur ($p=0,459$) (Tablo 6).

Tablo 11. Perinöral İnvazyonun Ameliyat Yapılan Bölge Açısından Karşılaştırılması

	Perinöral İnvazyon		p* Değeri
	Yok n (%)	Var n (%)	
Bölge n(%)			
Glottik	17 (16,7)	17 (21)	0,459
Supraglottik	2 (1,1)	0	
Transglottik	83 (81,4)	64 (79)	

*Fisher'in Kesinlik Testi

Perinöral invazyonu olmayanların cerrahi sınır negatifliği oranı (%96,1) perinöral invazyonu olan hastaların oranına (%84) göre daha yüksektir. Perinöral invazyonu olan hastaların cerrahi sınırı yakın olma oranı (%13,6) perinöral invazyonu olmayan hastaların oranına (%2,9) göre daha yüksektir ($p=0,011$). Perinöral invazyonu olan hastalarda T3 evresi oranı (%44,4) perinöral inazyonu olmayan hastalardaki T3 evresi oranından (%64,7) anlamlı olarak yüksektir ($p=0,006$). Perinöral invazyonu olmayanların N0 evresi oranı daha yüksektir. Perinöral invazyonu olan hastaların N3B evre oranı (%24,7) perinöral invazyonu olmayan hastaların oranına (%9,8) göre daha yüksektir ($p=0,021$) (Tablo 7).

Perinöral invazyonu olan hastalarda patolojik diferansiasyonu az olanların oranı (%28,4) daha yüksektir. Perinöral invazyonu olmayan hastalarda patolojik diferansiasyonun iyi olma oranı (%15,7) anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,008$). Perinöral invazyonu olan hastalarda tiroid kartilaj invazyonu, tiroid gland invazyonu ve krikoid invazyonu varlığı açısından istatistiksel anlamlılık yoktur ($p>0,005$). Perinöral invazyonu olan hastalarda lenfatik invazyon oranı (%53,1) perinöral invazyonu olmayan hastalardaki lenfatik invazyon oranından (%24,5) daha

yüksektir. Perinöral invazyonu olan hastalardaki ekstralarengeal yayılım oranı (%34,6), perinöral invazyonu olmayan hastalardaki ekstralarengeal yayılım oranından (%18,6) anlamlı derecede yüksektir (p=0,014) (Tablo 7).

Tablo 12. Perinöral İnvazyonun Patolojik Parametreler Açısından Karşılaştırılması

	Perinöral İnvazyon		p Değeri
	Yok n (%)	Var n (%)	
Cerrahi Sınır			
Negatif	98 (96,1)	68 (84)	0,011*
Yakın (1-5 mm)	3 (2,9)	11 (13,6)	
Pozitif (<1 mm)	1 (1)	2 (2,4)	
pT			
T3	66 (64,7)	36 (44,4)	0,006**
T4A	36 (35,3)	45 (55,6)	
pN			
N0	66 (71,7)	39 (50,6)	0,021*
N1	9 (9,8)	6 (7,8)	
N2A	2 (2,2)	3 (3,9)	
N2B	1 (1,1)	5 (6,5)	
N2C	5 (5,4)	5 (6,5)	
N3B	9 (9,8)	19 (24,7)	
Patolojik Diferansiyasyon			
Az	14 (13,7)	23 (28,4)	0,008**
Orta	72 (70,6)	54 (66,7)	
İyi	16 (15,7)	4 (4,9)	
Tiroid Kartilaj İnvazyonu			
Yok	51 (50)	29 (35,8)	0,054**
Var	51 (50)	52 (64,2)	
Tiroid Gland İnvazyonu			

Yok	97 (95,1)	74 (91,4)	0,310**
Var	5 (4,9)	7 (8,6)	
Krikoid invazyonu			
Yok	85 (83,3)	62 (76,5)	0,251**
Var	17 (16,7)	19 (23,5)	
Vasküler İnvazyon			
Yok	91 (89,2)	53 (65,4)	<0,001**
Var	11 (10,8)	28 (34,6)	
Lenfatik İnvazyon			
Yok	77 (75,5)	38 (46,9)	<0,001**
Var	25 (24,5)	43 (53,1)	
Ekstralarengeal Yayılım			
Yok	83 (81,4)	53 (65,4)	0,014**
Var	19 (18,6)	28 (34,6)	
*Fisher'in Kesinlik Testi **Pearson Ki-kare Testi			

Perinöral invazyonu olan hastalarda ipsilateral boyun lenf nodu metastazı oranı (%45,7), perinöral invazyonu olmayan hastaların ipsilateral boyun lenf nodu metastazı oranından (%24,5) yüksektir ($p=0,003$). Kontralateral boyun lenf nodu metastazı oranı (%19,8) perinöral invazyon olan hastalarda, perinöral invazyonu olmayan hastalardan daha yüksektir ($p=0,032$) (Tablo 8).

Tablo 13. Perinöral İnvazyonun Ortaya Çıkan Nüks ve Metastaz Özelliklerine Göre Kıyaslanması

	Perinöral İnvazyon		p Değeri
	Yok n (%)	Var n (%)	
İpsilateral Boyun Lenf Nodu Metastazı			
Yok	77 (75,5)	44 (54,3)	0,003**
Var	25 (24,5)	37 (45,7)	

Kontralateral Boyun Lenf Nodu Metastazı			
Yok	93 (91,2)	65 (80,2)	0,032**
Var	9 (8,8)	16 (19,8)	
İpsilateral Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı			
Yok	100 (98)	78 (96,3)	0,656*
Var	2 (2)	3 (3,7)	
Kontralateral Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı			
Yok	102 (100)	80 (98,8)	0,443*
Var	0	1 (1,2)	
İpsilateral ENE Pozitif Lenf Nodu Metastazı			
Yok	90 (88,2)	63 (77,8)	0,058**
Var	12 (11,8)	18 (22,2)	
Kontralateral ENE Pozitif Lenf Nodu			
Yok	100 (98)	75 (92,6)	0,141*
Var	2 (2)	6 (7,4)	

*Fisher'in Kesinlik Testi **Pearson Ki-kare Testi

Lokal nüks ve rejyonel nüks olan hastalarda perinöral invazyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,999;0,419$). Perinöral invazyonu olan hastalardaki uzak metastaz oranı (%25,9), perinöral invazyonu olmayan hastalardaki uzak metastaz oranından (%10,8) anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,007$)(Tablo 9).

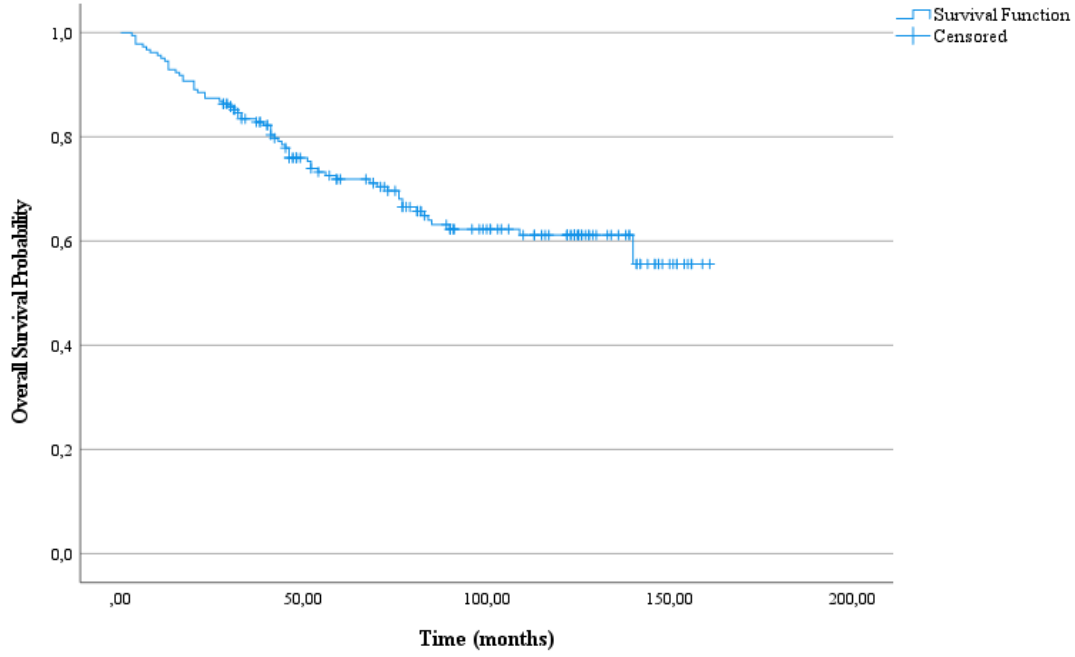
Tablo 14. Perinöral İnvazyonun Ortaya Çıkan Nüks ve Metastaz Özelliklerine Göre Kıyaslanması

	Perinöral İnvazyon		p Değeri
	Yok n (%)	Var n (%)	
Lokal Nüks			
Yok	100 (98)	79 (97,5)	0,999*
Var	2 (2)	2 (2,5)	
Rejyonel Nüks			
Yok	95 (93,1)	75 (92,6)	0,419*
İpsilateral	6 (5,9)	4 (4,9)	
Kontralateral	1 (1)	0	
Bilateral	0	2 (2,5)	
Uzak Metastaz			
Yok	91 (89,2)	60 (74,1)	0,007**
Var	11 (10,8)	21 (25,9)	

*Fisher'in Kesinlik Testi **Pearson Ki-kare Testi

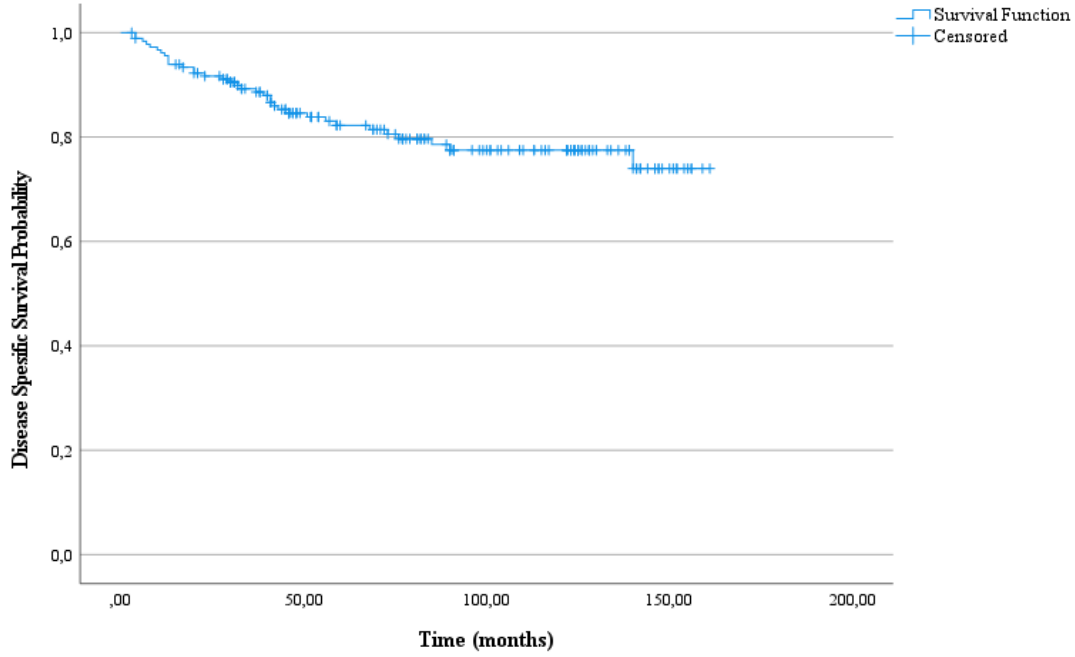
Sağ Kalım Analizi

183 hastanın takip süresindeki ölüm sayısı 63 (%34,4)'tür. Genel sağkalım analizinde ortalama hasta takip süresi $114,3 \pm 4,7$ (105,1-123,5 %95 CI)'tur. İkinci yıldaki kümülatif genel sağ kalım hızı $\% 87,4 \pm \% 2,5$ olarak bulunmuştur.



Şekil 1. Genel sağkalım

183 hastanın 35 (% 19,1)'unda takipte hastalığa spesifik ölüm izlenmiştir. İkinci yıldaki kümülatif hastalığa spesifik sağ kalım hızı $\% 91,1 \pm \% 2,1$ olarak bulunmuştur.



Şekil 2. Hastalığa Spesifik Sağkalım

Hastaların genel sağkalım için tekli ve çok değişkenli Cox regresyon analizine bakıldığında, tek değişkenli analizde boyun diseksiyonu tipi – ipsilateral RBD+PBD Hazard Ratio : 2,712 (%95 GA: 1,166-6,308) , vasküler invazyon varlığı Hazard Ratio : 2,080 (%95 GA: 1,201-3,602), lenfatik invazyon varlığı Hazard Ratio : 2,544 (%95 GA: 1,547-4,185), ipsilateral ENE pozitif lenf nodu metastazı Hazard Ratio : 2,033 (%95 GA: 1,151-3,589), lokal nüks varlığı Hazard Ratio : 5,505 (%95 GA: 1,981-15,297), rejyonel nüks varlığı Hazard Ratio : 7,394 (%95 GA: 3,909-13,987), uzak metastaz varlığı Hazard Ratio : 12,671 (%95 GA: 7,402-21,692), kemoradyoterapi varlığı Hazard Ratio : 3,089 (%95 GA: 1,438-6,633) bulunmuştur. Çok değişkenli analizde mortaliteye etki eden faktörler arasında, lokal nüks varlığı Hazard Ratio : 4,648 (%95 GA: 1,336-16,171), uzak metastaz varlığı Hazard Ratio : 10,943 (%95 GA: 5,686-21,061) vardır (Tablo 10).

Tablo 15. Genel Sağkalım İçin Tekli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	95% CI	p Değeri	HR	95% CI	p Değeri
Yaş	1,022	0,99-1,05	0,149			
Cinsiyet						
Kadın	1					
Erkek	0,754	0,3-1,88	0,546			
Bölge						
Glottik	1					
Supraglottik	1,031	0,135-7,89	0,976			
Transglottik	0,638	0,344-1,182	0,153			
Tiroidektomi						
Tiroidektomi	1					
yok	0,920	0,489-1,730	0,796			
Loboistmektomi	1,159	0,576-2,33	0,680			
Total tiroidektomi						
Boyun Diseksiyonu						

İpsilateral	1			1		
Bilateral	1,88	1,001-3,53	0,05	0,777	0,370-1,630	0,505
Boyun						
Diseksiyonu						
Tipi	-					
İpsilateral	1			1		
FBD	1,996	0,734-5,423	0,176	0,891	0,287-2,768	0,842
RBD	1,205	0,670-2,165	0,534	1,165	0,604-2,247	0,648
FBD+PBD	2,712	1,166-6,308	0,021	2,329	0,820-6,613	0,112
RBD+PBD						
Cerrahi Sınır						
Yok	1					
Var	1,284	0,585-2,820	0,533			
pT						
T3	1			1		
T4A	1,572	0,958-2,579	0,073	1,229	0,569-2,655	0,599
pN						
Yok	1					
N0	0,618	0,237-1,611	0,325			
N1	0,398	0,094-1,678	0,209			
N2A	1,380	0,327-5,816	0,661			
N2B	0,889	0,171-4,616	0,889			
N2C	0,589	0,139-2,495	0,472			
N3B	1,462	0,528-4,050	0,465			
Patolojik						
Diferansiyasyon						
Az	1					
Orta	1,184	0,610-2,297	0,618			
İyi	1,401	0,580-3,382	0,453			
Tiroid Kartilaj						
İnvazyonu						
Yok	1					
Var	1,099	0,667-1,810	0,711			

Tiroid Gland İnvazyonu						
Yok	1					
Var	1,368	0,495-3,779	0,545			
Krikoid invazyonu						
Yok	1					
Var	0,919	0,479-1,763	0,799			
Vasküler İnvazyon						
Yok	1			1		
Var	2,080	1,201-3,602	0,009	1,263	0,620-2,571	0,520
Perinöal İnvazyon						
Yok	1					
Var	1,399	0,853-2,296	0,184			
Lenfatik İnvazyon						
Yok	1			1		
Var	2,544	1,547-4,185	<0,001	1,643	0,867-3,115	0,128
Ekstralarengeal Yayılım						
Yok	1			1		
Var	1,672	0,982-2,847	0,059	1,175	0,537-2,570	0,687
Total Lenf Nodu	1,008	0,994-1,023	0,257			
İpsilateral Boyun Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					
Var	1,443	0,870-2,392	0,155			

Kontralateral Boyun Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					
Var	1,317	0,670-2,589	0,425			
İpsilateral Paratrakeal Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					
Var	1,421	0,346-5,834	0,626			
İpsilateral ENE Pozitif Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1			1		
Var	2,033	1,151-3,589	0,014	0,472	0,188-1,184	0,110
Kontralateral ENE Pozitif Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					
Var	1,833	0,665-5,055	0,242			
Lokal Nüks						
Yok	1			1		
Var	5,505	1,981- 15,297	0,001	4,648	1,336- 16,171	0,016
Rejyonel Nüks						
Yok	1			1		
Var	7,394	3,909- 13,987	<0,001	2,293	0,998-5,264	0,05
Uzak Metastaz						
Yok	1			1		
Var	12,671		<0,001	10,943		<0,001

		7,402- 21,692			5,686- 21,061	
Adjuvan tedavi						
Yok	1			1		
RT	1,472	0,694-3,120	0,313	0,600	0,252-1,426	0,247
KRT	3,089	1,438-6,633	0,004	0,703	0,215-2,301	0,560

Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. HR:

Hazard Ratio

CI: Confidence Interval

Hastaların hastalığa spesifik sağkalım için tekli ve çok değişkenli Cox regresyon analizine bakıldığında, tek değişkenli analizde boyun diseksiyonu bilateral olanlarda Hazard Ratio : 4,572 (%95 GA: 1,398-14,948) , boyun diseksiyonu tipi – ipsilateral RBD Hazard Ratio : 4,217 (%95 GA: 1,374-12,939) , RBD+PBD Hazard Ratio : 3,588 (%95 GA: 1,169-11,012) , pT T4A evresi varlığı Hazard Ratio : 2,514 (%95 GA: 1,265-4,998), vasküler invazyon varlığı Hazard Ratio : 3,365 (%95 GA: 1,705-6,639),perinöral invazyon varlığı Hazard Ratio : 2,276 (%95 GA: 1,156-4,480), lenfatik invazyon varlığı Hazard Ratio : 4,610 (%95 GA: 2,251-9,439), ekstralarengeal yayılım Hazard Ratio : 2,611 (%95 GA: 1,334-5,111), ipsilateral boyun lenf nodu metastazı Hazard Ratio : 3,231 (%95 GA: 1,642-6,359), kontralateral boyun lenf nodu metastazı Hazard Ratio : : 2,395 (%95 GA: 1,122-5,112), ipsilateral ENE pozitif lenf nodu metastazı Hazard Ratio : 3,437 (%95 GA: 1,729-6,833), lokal nüks varlığı Hazard Ratio : 9,188 (%95 GA: 3,208-26,318), reyonel nüks varlığı Hazard Ratio : 15,373 (%95 GA: 7,455-31,702), uzak metastaz varlığı Hazard Ratio : 88,427 (%95 GA: 29,846-261,6), kemoradyoterapi varlığı Hazard Ratio : 11,221 (%95 GA: 2,625-47,970) bulunmuştur. Çok değişkenli analizde mortaliteye etki eden faktörler arasında, lokal nüks varlığı Hazard Ratio : 24,863 (%95 GA: 4,193-147,43), reyonel nüks varlığı Hazard Ratio : 12,699 (%95 GA: 3,123-51,648), uzak metastaz varlığı Hazard Ratio : 199,36 (%95 GA: 35,777-1111) vardır (Tablo 11).

Tablo 16. Hastalığa Spesifik Sağkalım İçin Tekli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
	HR	95% GA	p Değeri	HR	95% GA	p Değeri
Yaş	0,998	0,959-1,038	0,908			
Cinsiyet						
Kadın	1					
Erkek	0,509	0,179-1,446	0,205			
Bölge						
Glottik	1					
Supraglottik	0	0-	0,977			
Transglottik	0,878	0,363-2,127	0,774			
Tiroidektomi						
Tiroidektomi	1					
yok	0,746	0,344-1,617	0,458			
Loboistmektomi	0,631	0,240-1,657	0,350			
Total tiroidektomi						
Boyun Diseksiyonu						
İpsilateral	1			1		
Bilateral	4,572	1,398-14,948	0,012	0,734	0,144-3,742	0,710
Boyun Diseksiyonu Tipi						
–						
İpsilateral	1			1		
FBD	4,217	1,374-12,939	0,012	1,923	0,300-12,320	0,490
RBD	1,338	12,939	0,498	3,249	0,890-11,858	0,074
FBD+PBD	3,588	0,577-3,103	0,026	5,469	0,842-35,505	0,075
RBD+PBD		1,169-11,012				

Cerrahi Sınır						
Yok	1			1		
Var	2,174	0,902-5,242	0,084	1,753	0,364-8,443	0,484
pT						
T3	1			1		
T4A	2,514	1,265-4,998	0,009	2,367	0,597-9,381	0,220
Patolojik Diferansiyasyon						
Az	1					
Orta	1,022	0,440-2,374	0,960			
İyi	0,984	0,288-3,364	0,980			
Tiroid Kartilaj İnvazyonu						
Yok	1					
Var	1,389	0,70-2,759	0,347			
Tiroid Gland İnvazyonu						
Yok	1					
Var	1,156	0,276-4,833	0,843			
Krikoid invazyonu						
Yok	1					
Var	0,879	0,365-2,119				
Vasküler İnvazyon						
Yok	1			1		
Var	3,365	1,705-6,639	<0,001	1,061	0,309-3,640	0,926
Perinöal İnvazyon						
Yok	1			1		
Var	2,276	1,156-4,480	0,017	1,241	0,439-3,506	0,684
Lenfatik İnvazyon						

Yok	1			1		
Var	4,610	2,251-9,439	<0,001	3,480	0,976-12,408	0,055
Ekstralarengeal						
Yayılm						
Yok	1			1		
Var	2,611	1,334-5,111	0,005	1,055	0,322-3,452	0,930
Total Lenf Nodu	1,017	0,99-1,035	0,064	0,998	0,973-1,024	0,890
İpsilateral						
Boyun Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1			1		
Var	3,231	1,642-6,359	0,001	0,268	0,069-1,049	0,059
Kontralateral						
Boyun Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1			1		
Var	2,395	1,122-5,112	0,024	1,710	0,438-6,679	0,440
İpsilateral						
Paratrakeal						
Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					
Var	2,467	0,589-10,330	0,217			
İpsilateral ENE						
Pozitif Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1			1		
Var	3,437	1,729-6,833	<0,001	0,335	0,047-2,405	0,277
Kontralateral						
ENE Pozitif Lenf Nodu Metastazı						
Yok	1					

Yok	2,429	0,742-7,950	0,142			
Var						
Lokal Nüks						
Yok	1			1		
Var	9,188	3,208- 26,318	<0,001	24,863	4,193-147,43	<0,001
Rejyonel Nüks						
Yok	1			1		
Var	15,373	7,455- 31,702	<0,001	12,699	3,123-51,648	<0,001
Uzak Metastaz						
Yok	1			1		
Var	88,427	29,846- 261,6	<0,001	199,36	35,777-1111	<0,001
Adjuvan tedavi						
Yok	1			1		
RT	2,836	0,635-	0,172	0,156	0,021-1,143	0,067
KRT	11,221	12,671 2,625- 47,970	0,001	0,210	0,025-1,795	0,154

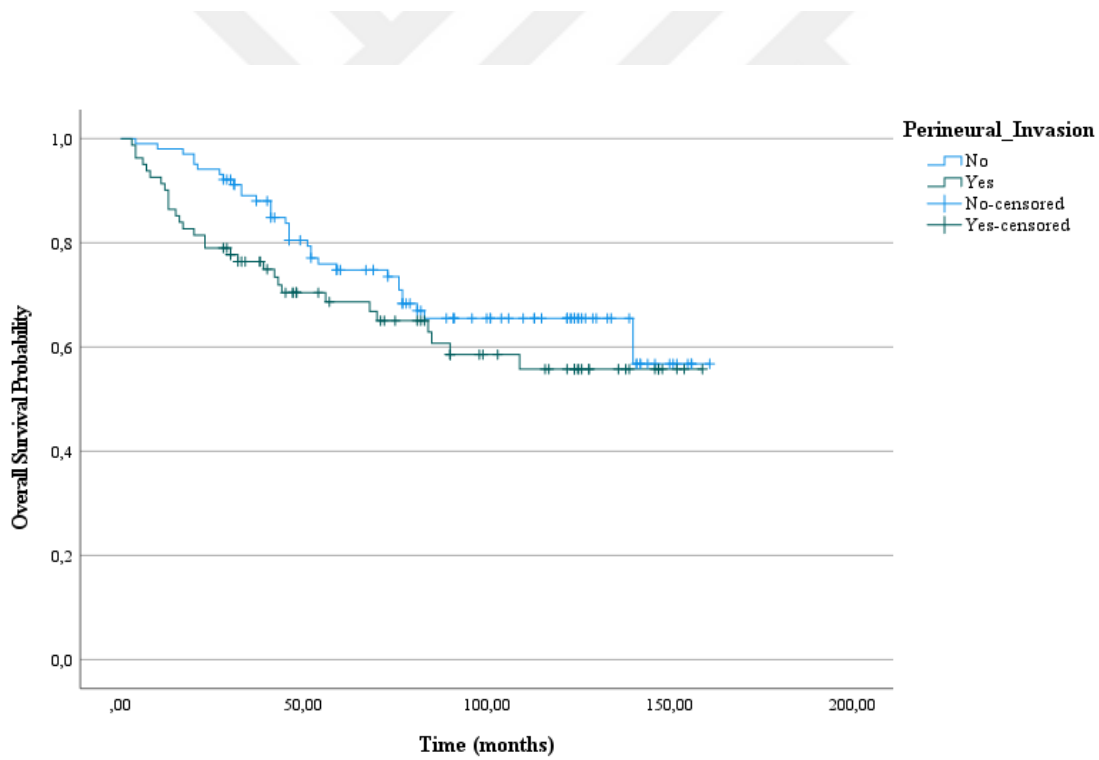
Tek değişkenli analizde $p < 0,1$ olan değişkenler çok değişkenli analize dahil edilmiştir. HR: Hazard Ratio
CI: Confidence Interval

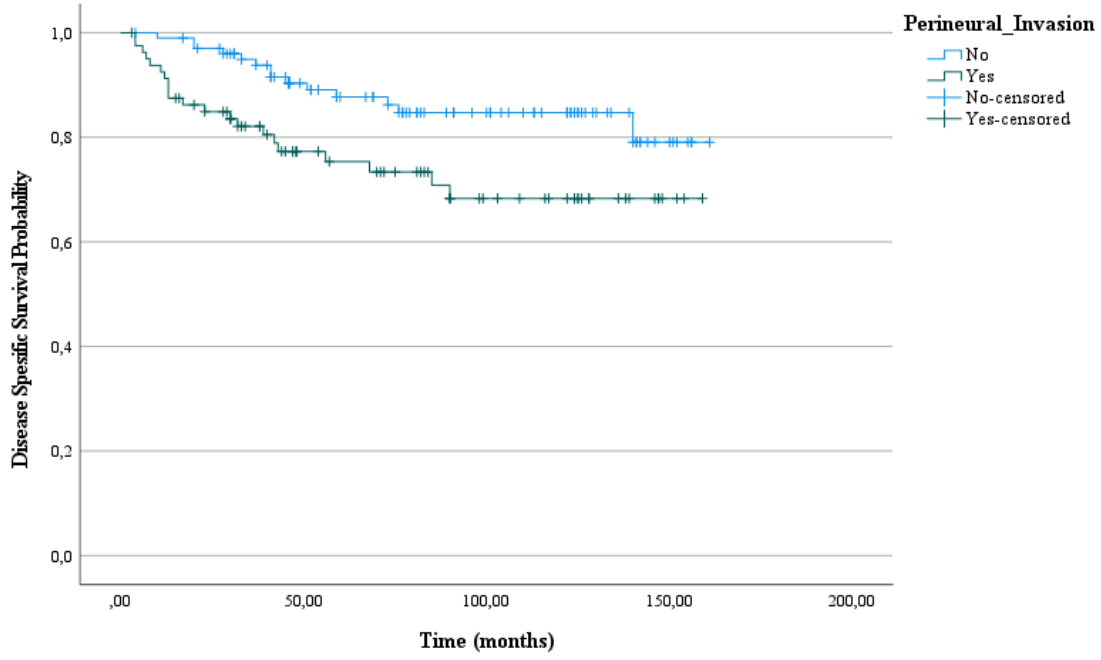
Genel sağ kalımda perinöral invazyonu olan hastalarda 30, perinöral invazyonu olmayan hastalarda 33 ölüm izlenmiştir. Hastalığa spesifik sağ kalımda perinöral invazyonu olan hastalarda 21, perinöral invazyonu olmayan hastalarda 14 ölüm izlenmiştir. Genel sağ kalımda perinöral invazyon açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,180$). Hastalığa spesifik sağ kalım analizinde, perinöral invazyon açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p=0,014$) (Tablo 12).

Tablo 17. Perinöral İnvazyona Göre Sağkalımların Değerlendirilmesi

Perinöral İnvazyon	Genel Sağkalım				Hastalık Spesifik Sağkalım			
	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*
Yok (n=102)	120	5,8	108,6- 131,4	0,180	141,9	4,6	132,7- 151,1	0,014
Var (n=81)	106,6	7,4	92- 121,3		120	7,2	105,8- 134,1	

*log-rank testi S.H.: Standart Hata GA: Güven Aralığı

**Şekil 3.** Perinöral İnvazyona Göre Genel Sağkalım



Şekil 4. Perinöral İnvazyona Göre Hastalık Spesifik Sağkalım

Radyoterapi alan hastalarda perinöral invazyon oranı (%51,1) radyoterapi almayanların perinöral invazyon oranından (%22,7) anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,001$) (Tablo 13).

Tablo 18. Perinöral İnvazyonun Radyoterapi Alımı Açısından Kıyaslanması

	Radyoterapi		p* Değeri
	Yok (n =44)	Var (n=139)	
Perinöral İnvazyon			
Yok	34 (77,3)	68 (48,9)	<0,001
Var	10 (22,7)	71 (51,1)	

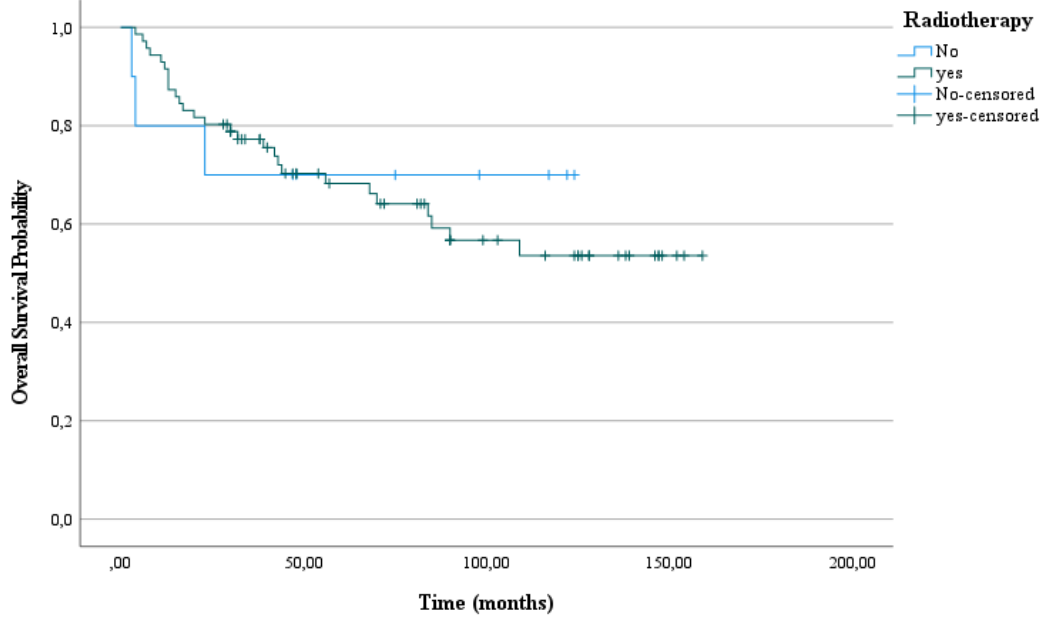
*Pearson Ki-kare Testi

Perinöral invazyonu olan hastalar içerisinde, genel sağ kalımda radyoterapi alan hastalarda 27, radyoterapi almayan hastalarda 3 ölüm izlenmiştir. Hastalığa spesifik sağ kalımda radyoterapi alan hastalarda 20, radyoterapi almayan hastalarda 1 ölüm izlenmiştir. Perinöral invazyonu olan hastalar içerisinde, genel sağ kalımda ve hastalığa spesifik sağkalımda radyoterapi alımı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,712;0,309$) (Tablo 14).

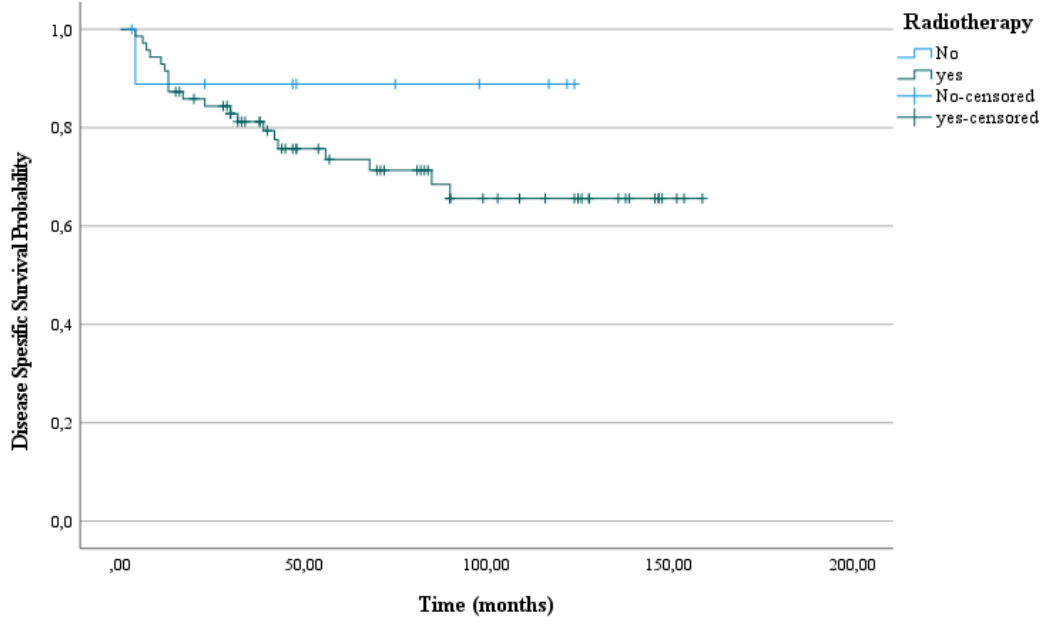
Tablo 19 : Perinöral İnvazyonu olan Hastaların Radyoterapi Alımı Açısından Sağkalımların Değerlendirilmesi

RT	Genel Sağkalım				Hastalık Spesifik Sağkalım			
	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*
Yok (n=10)	89,8	16,5	57,2- 122,3	0,712	110	12,5	86- 135,3	0,309
Var (n=71)	105,3	7,9	89,7- 120,9		117,1	7,8	101,8- 132,4	

*log-rank testi S.H.: Standart Hata GA: Güven Aralığı RT: Radyoterapi



Şekil 5. Perinöral İnvazyonu Olan Hastalarda Radyoterapiye Göre Genel Sağkalım



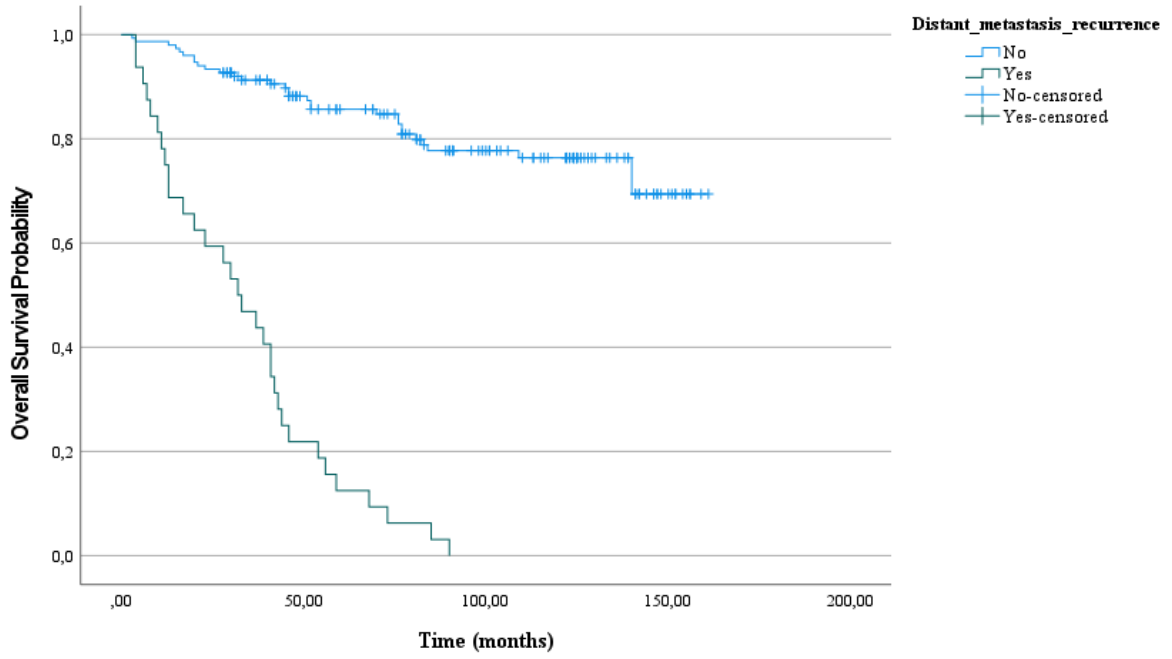
Şekil 6. Perinöral İnvazyonu Olan Hastalarda Radyoterapiye Göre Hastalığa Spesifik Sağkalım

Genel sağ kalımda perinöral invazyonu olan hastalarda 30, perinöral invazyonu olmayan hastalarda 33 ölüm izlenmiştir. Hastalığa spesifik sağ kalımda perinöral invazyonu olan hastalarda 21, perinöral invazyonu olmayan hastalarda 14 ölüm izlenmiştir. Genel sağ kalımda perinöral invazyon açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,180$). Hastalığa spesifik sağ kalım analizinde, perinöral invazyon açısından gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p=0,014$)(Tablo 15).

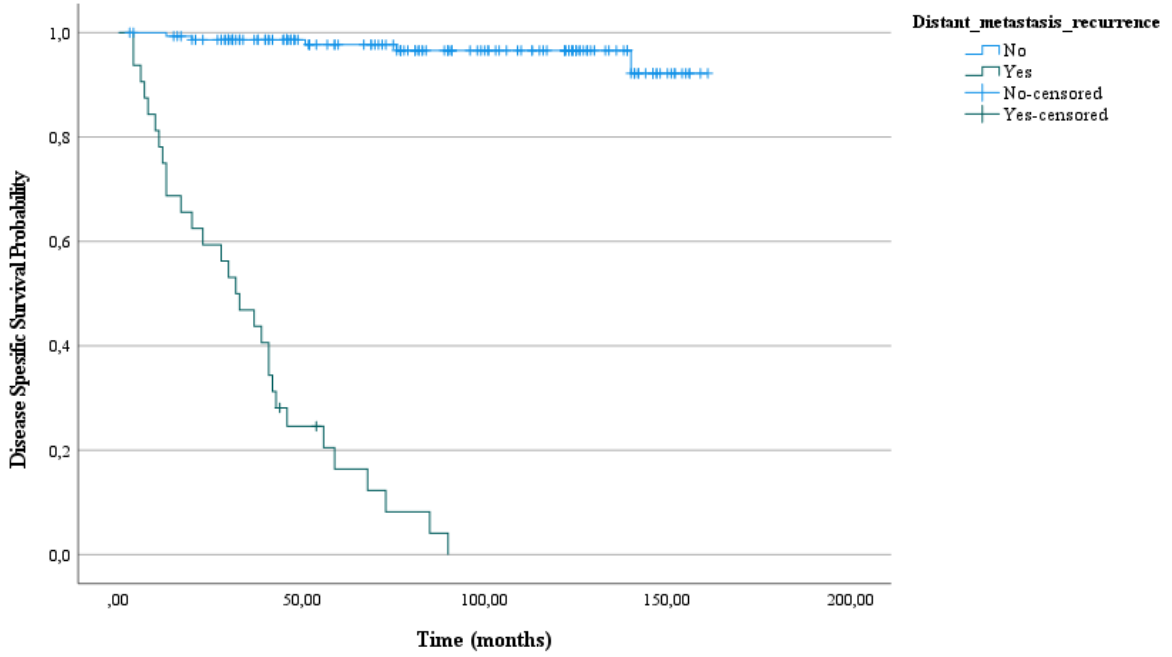
Tablo 20: Uzak Metastaza Göre Sağkalımların Değerlendirilmesi

	Genel Sağkalım				Hastalık Spesifik Sağkalım			
	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*	Ortalama	S.H.	%95 GA	p*
Yok (n=151)	133,5	4,3	124,9- 142	<0,001	156,1	2,12	151,9- 160,3	<0,001
Var (n=32)	34	4,2	25,7- 42,2		35,3	4,5	26,4- 44,2	

*log-rank testi S.H.: Standart Hata GA: Güven Aralığı



Şekil 7. Uzak Metastaza Göre Genel Sağkalım



Şekil 8. Uzak Metastaza Göre Hastalığa Spesifik Sağkalım

V. TARTIŞMA

Çalışmamızda T3-T4 evresindeki larenks SCC hastalarında PNİ'nin sağkalıma etkisi ve sağkalıma etki eden diğer faktörlerle olan ilişkisi araştırıldı. Baş boyun SCC kanserlerinde PNİ insidansını ve sağkalıma etkisini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. Oral kavite SCC kanserlerinde PNİ'nin kötü prognostik bir faktör olduğu bilinmektedir (44). Larenks SCC'lerinde ise konuyla ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Perinöral invazyon, ilk olarak 1985'te Batsakis tarafından tanımlanmıştır (45). PNİ, sinire yakın yerleşimde bulunan, bir sinir kesitinin çevresinin en az %33'ünü tutan tümörleri ifade etmektedir. Tümör, sinir kılıfında yer alan 3 tabakadan herhangi birini tutabilir (46,47).

Baş boyun bölgesi skuamöz hücreli kanserlerinde, PNİ pozitiflik oranı %5.2 ile %90 arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Oral kavite SCC'lerinde PNİ varlığı yüksek oranda izlenmekteyken alt dudak SCC olgularında bu oran daha düşüktür. Larenks SCC'lerinde %19.3-61.5 arasında değişkenlik gösteren; larenks ve hipofarinks SCC olgularında %46 PNİ pozitifliği bildirilen yayınlar mevcuttur (48). Bizim çalışmamıza dahil edilen toplam 183 hastanın 81'inde (%44.3) PNİ varlığı saptanmıştır. Zhu ve ark. (2), 2021 yılında toplam 1272 larenks SCC hastasında PNİ pozitiflik oranlarını araştırmış ve PNİ pozitifliğini %9.28 olarak saptamışlardır. Tüm T evrelerindeki larenks SCC olgularını çalışmalarına dahil etmişlerdir. PNİ pozitif saptanan hastaların %93'ünü evre 3 ve evre 4 hastaların oluşturduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu oranın yüksek saptanmasının nedeni, çalışmamıza sadece T3 ve T4A evresinde olan hastaların alınması olabilir. T1 ve T2 evresindeki hastaların dahil edilmemesi nedeniyle PNİ pozitifliğini daha yüksek saptamış olabiliriz. Fagan ve ark.'ın (49) yaptığı başka bir çalışmada toplam 142 oral kavite, orofarinks, larenks ve hipofarinks SCC olgusu değerlendirilmiştir. Bu çalışmadaki 142 hastanın 76'sı larenks ve hipofarinks, 66'sı oral kavite ve orofarinks SCC tanılıdır. Larenks ve hipofarinks SCC tanılı hastalarda PNİ pozitiflik oranı %44.7, oral kavite ve orofarinks SCC tanılı hastalarda %60.6 olarak bulunmuştur. Larenks ve hipofarinks SCC tanılı hastalardaki PNİ varlığı oranı çalışmamıza benzer olmakla birlikte bu çalışmaya T1 ve T2 evresindeki hastalar ve hipofarinks SCC tanılı hastalar da dahil edilmiştir.

Perinöral invazyonu olan 81 hastanın tümörün yerleşim yerine göre dağılımları %81.4'ü transglottik , %16.7'si glottik, %1.1'i supraglottik şeklindeydi. Anatomik bölgeler açısından PNİ varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Opere edilen tüm hastaların %80.3'ü transglottik, %18.6'sı glottik, %1.1'i supraglottik yerleşimliydi ve PNİ invazyonu olan hastalarda da benzer olanlar saptandı. Mesolella ve ark. (3), PNİ pozitif 40 larenks SCC hastasının özelliklerini incelemişler ve prognozu etkileyen faktörleri belirlemeye çalışmışlardır. 40 hastanın 31'inde total larenjektomi, 6'sında supraglottik larenjektomi, 3'ünde suprakrikoid larenjektomi yapılmıştı. 25'inde vokal kordlar tutulmuşken 4'ünde supraglottik bölge tutulumu, 2'sinde subglottik uzanım gösteren glottis tümörü mevcuttu. Zhu ve ark.'ın (2) çalışmasında, larenks tümörleri, hem PNİ pozitif olanlarda hem de PNİ negatif olanlarda en sık glottis yerleşimliydi. PNİ pozitif olguların %30'u supraglottik yerleşimli iken PNİ negatiflerde bu oran %17 idi ve supraglottik yerleşim istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Cerrahi sınır negatifliği, PNİ olmayan olgularda %96, PNİ pozitif olgularda %84'tü ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0.011$). Benzer şekilde cerrahi sınıra yakın olma (1-5mm), PNİ pozitif olgularda %13.6'ydı. PNİ olmayan olgularda bu oran 2.9'tu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.011$). Bradford ve ark. (50), ileri evre larenks kanserlerinde negatif cerrahi sınırın daha yüksek lokorejyonel kontrol sağladığını göstermiştir. PNİ pozitif hastalarda lokorejyonel nükslerin daha sık olduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır (51).

Çalışmamızdaki olguların %55.7'si T3, %44.3'ü T4A idi. PNİ pozitif olanlarda T4A evresi PNİ negatiflere oranla anlamlı şekilde daha yüksekti (%55 vs %35, $p=0.006$). Olgularımızın %57.4'lük büyük çoğunluğu N0 evresinde, ikinci sıklıkta %15.3'ü N3B evresideydi. PNİ olmayanların %71.7'si N0 evresindeyken PNİ pozitif olanların %50.6'sı N0 evresindeydi. Benzer şekilde PNİ pozitiflerde N3b evresi %24.7 iken PNİ olmayanlarda bu oran %9.8'di ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.021$). N3b tutulumu, hastalığı evre 4'e taşımaktadır. Başka bir çalışmada, PNİ pozitif hastaların evre 3 ve evre 4 hastalığına sahip olma oranlarının, PNİ olmayanlara oranla anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%93.2 vs %56.3 $p<0.001$) (2). Mesolella ve ark. (3), 40 PNİ pozitif larenks SCC hastasının toplam 28'ini N0, 6'sını N1, 6'sını N2 evresinde bulmuşlar fakat örneklem küçüklüğü nedeniyle istatistiksel bir karşılaştırma yapmamışlardır.

Çalışmamızda, patolojik diferansiyasyon derecesi ile PNI varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. PNI pozitifler, daha yüksek oranda az diferansiyasyon gösterirken (%28.4 vs %13.7, $p=0.008$); PNI olmayanlar daha yüksek oranda iyi diferansiyasyon göstermekteydi (%15.7 vs %4.9, $p=0.008$). Literatürde, PNI pozitif 118 larenks SCC hastasını analiz ettikleri bir çalışmada, patolojik diferansiyasyonla PNI arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (2).

Tiroid kartilaj, krikoid kartilaj ve tiroid gland tutulumu ve PNI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde, bu ilişkiyi inceleyen bir yayın bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Vasküler ve lenfatik invazyon ile PNI pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptandı. PNI pozitiflerde vasküler invazyon görülme oranı %34.6 iken PNI olmayanlarda bu oran %10.8'di ($p<0.001$). Benzer şekilde PNI pozitiflerde lenfatik invazyon %53.1 oranında görülürken PNI olmayanlarda %24.5 oranında görülmekteydi ($p<0.001$). Literatürde vasküler ve lenfatik invazyonla PNI pozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (2). Literatürde, larenks SCC hastalarında, vasküler ve lenfatik invazyonla PNI arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir yayın bulunmamaktadır.

Perinöral invazyonun tanımlandığı ilk yıllarda, tümör hücrelerinin, sinir kılıfı içindeki lenfatik damarları kullanarak sinir kılıfı içinde dağıldığı düşünülmekteydi (52). Sonraki yıllarda, lenfatik damarların epinöryumu penetre edemediği ve iç kök kılıfında lenfatik damarların bulunmadığı gösterildi (46,51). Tümör hücrelerinin nöral kılıfta yer alan düşük direnç bölgelerini kullanarak sinir lifleri boyunca yayıldığı gösterildi. Bu yayılımda, kemotaktik etkisi olan nöral büyüme faktörü, beyin derive nörotrofik faktör, nörotrofin 3, 4/5 gibi birtakım nörotropik moleküllerin ve akson kılavuz moleküllerinin etkili olduğu bulundu (46,51,53–55). Nörotrofinler aynı zamanda otokrin ve parakrin etkiler de gösterir. Nöral büyüme faktörleri, matriks metalloproteinaz (MMP) 2 ve 9 ekspresyonunda bir artışa neden olur ve doku yıkımında etkili olan bu enzimler vasıtasıyla stromal düzeyde de tümör hücrelerinin yayılımını kolaylaştırır (51,56,57).

Çalışmamızda, ekstralarengeal yayılım ile PNI pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki saptadık. PNI pozitiflerde %34.6 oranında ekstralarengeal yayılım görülmekteyken PNI negatiflerde bu oran %18.6'dır ($p=0.014$). Literatürde, ekstralarengeal yayılım ve PNI arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir yayın bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. PNI'nin

oluşum mekanizması, larenks kanserlerindeki ekstralarengeal yayılımda etkili bir faktör olabilir.

Boyun lenf nodu metastazı varlığı ile PNİ varlığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hem ipsilateral hem de kontralateral boyun lenf nodu metastazının PNİ varlığında daha yüksek oranda olduğu saptandı. Ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı (ipsilateral boyun LN met için $p=0.003$, kontralateral için $p=0.032$). Benzer bir ilişkiyi paratrakeal lenf nodu metastazlarında saptanmadı. Ekstranodal yayılım (ENE) açısından, ipsilateral ENE pozitifliğiyle PNİ arasında anlamlı bir ilişki mevcutken (%22.2 vs %11.8, $p=0.049$); kontralateral ENE pozitifliğiyle anlamlı bir ilişki saptayamadık. Literatürdeki diğer bir çalışmada, ekstranodal yayılım ve PNİ arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (2). Oral kavite ve orofarinks SCC'lerinde nodal metastaz ile PNİ arasında anlamlı bir ilişki saptanırken; larenks ve hipofarinks SCC'lerinde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (49).

Çalışmamızda, PNİ ile lokal nüks, rejyonel nüks ve uzak metastaz varlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık. Larenks SCC hastalarında, lokal nüks ve rejyonel nüksle PNİ arasında anlamlı bir ilişki saptayamazken uzak metastaz arasında yüksek derecede anlamlı bir ilişki saptadık. PNİ pozitif hastalarda uzak metastaz %25.9 oranında izlenirken PNİ negatiflerde bu oran %10.8'di ve p değeri 0.007 idi. Hasta popülasyonumuzda, hem PNİ pozitif hem de PNİ negatif hastalarda toplam 2'ser adet lokal nüks izlenmiştir. Çalışma popülasyonundaki lokal nüks sayılarının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulamadığımızı düşünmekteyiz. Literatürde, PNİ ile lokorejyonel nüks arasındaki ilişkiye dair çoğunluğu pozitif yönde olmak üzere çelişkili sonuçlar mevcuttur. PNİ varlığını, boyun LN metastazı için bağımsız bir risk faktörü olarak gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (58–60). Pek çok çalışmada, PNİ varlığında daha yüksek oranda lokal nüks oranları izlenmiştir (2,3,49,51). Bazı çalışmalarda ise PNİ ile rejyonel nüks arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (49,61). Bir çalışmada lokal nüksle anlamlı bir ilişki saptarken; rejyonel nüks, uzak metastaz ve PNİ arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (49).

Çalışmaya alınan 183 hastanın takiplerindeki ölüm sayısı 63'tür (%34.4). Ex olan 63 hastanın 30'unda PNİ pozitifdir. Genel sağkalım PNİ olmayanlarda ortalama 120 ay iken PNİ pozitiflerde 106.6 aydır fakat genel sağkalımda PNİ pozitifliği ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastalık spesifik sağkalıma bakıldığında toplam 35 ölüm (%19.1) görülmüş olup bunların 21'i PNİ pozitifdir. Hastalık spesifik sağkalım PNİ olmayanlarda ortalama 141 ay iken PNİ pozitiflerde 120 aydır ve PNİ pozitif hastalarda hastalık spesifik

sağkalım daha düşük bulunmuştur ($p=0.014$). PNI pozitif hastalarda, hem genel hem de hastalık spesifik sağkalım açısından RT açısından anlamlı fark görülmemiştir.

Baş boyun kanserlerinde PNI'nin prognozu olumsuz etkilediğine dair çok sayıda yayın bulunmakla birlikte larenks SCC'de PNI'nin prognoza etkisi net değildir. Prognozu negatif yönde etkilediğine dair çalışmalar bulunmakla birlikte prognozu etkilemediğini söyleyen yayınlar da mevcuttur (4,5,7,51). Bizim çalışmamıza benzer olarak, başka bir çalışmada PNI pozitif hastalarda prognozun anlamlı şekilde daha kötü olduğunu saptamışlardır. Hem genel sağkalım hem de hastalık spesifik sağkalımı PNI pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha düşük bulmuşlardır. PNI pozitif hastaların RT alsalar bile daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermişlerdir (2). Langendijk ve ark. (62), baş boyun SCC'lerinde PNI pozitif hastaların RT alsa bile daha kötü prognoza sahip olduğunu bulmuşlardır.

NCCN rehberine göre larenks SCC'de yüksek rekürens oranlarına neden olan faktörler şunlardır: İleri T ve/veya N evresi olması, pozitif (<1 mm) veya yakın (1-5 mm) cerrahi sınır, vasküler ve/veya lenfatik invazyon, PNI varlığı ve ENE pozitifliği. Yaş ve tümörün patolojik diferansiasyonunun da prognozu etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (51).

Genel sağ kalımı etkileyen tek değişkenli Cox regresyon analizinde; vasküler ve lenfatik invazyon varlığı, ipsilateral ENE pozitifliği, lokal nüks, rejyonel lüks, uzak metastaz varlığı ve adjuvan KRT alınmış olmasını sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulduk.

Tek değişkenli regresyon analizinde; yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri, tiroidektomi yapılıp yapılmaması, cerrahi sınır pozitifliği, T ve N evreleri, patolojik diferansiasyon derecesi, tiroid ve krikoid kartilaj invazyonu, tiroid gland invazyonu, PNI pozitifliği, ekstralarengeal yayılım, ipsilateral, kontralateral ve paratrakeal boyun LN metastaz varlığı etkisiz saptandı.

Genel sağ kalımı etkileyen çok değişkenli Cox regresyon analizinde lokal nüks, rejyonel nüks ve uzak metastazı sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı.

Hastalık spesifik sağ kalımı etkileyen tek değişkenli Cox regresyon analizinde; bilateral boyun diseksiyonu yapılması, ipsilateral radikal veya radikal+paratrakeal boyun diseksiyonu yapılması, vasküler ve lenfatik invazyon varlığı, PNI varlığı, ekstralarengeal yayılım, ipsilateral ve kontralateral boyun LN metastaz varlığı, ipsilateral ENE pozitifliği, lokal nüks, rejyonel

lüks, uzak metastaz varlığı ve adjuvan KRT alınmış olması sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptandı.

Hastalık spesifik sağ kalımı etkileyen çok değişkenli Cox regresyon analizinde lokal nüks (hazard ratio:24), reyonel nüks (hazard ratio:12) ve uzak metastaz (hazard ratio:199) sağkalım etkileyen faktörler olarak saptandı.

Uzak metastazı olmayan hastalarda hastalık spesifik sağkalım ortalama 156 ay iken, uzak metastazı olanlarda 35 aya düşmektedir ($p<0.001$). Tüm faktörler içinde sağkalımı etkileyen en önemli faktör uzak metastaz olarak saptandı.

Literatürdeki bir çalışmada PNI'yi hem genel sağkalımı hem de hastalık spesifik sağkalımı etkileyen bir faktör olarak bulmuşlardır. Aynı zamanda HPV varlığını, az diferansiye tümör patolojisini, ENE pozitifliğini, lenfovasküler invazyonu sağkalımı etkileyen faktörler olarak bulmuşlardır (2). Başka bir çalışmada pozitif cerrahi sınır, paraglottik ve preglottik boşluk invazyonu, vasküler invazyon, lenfatik invazyon ve PNI varlığı 5 yıllık sağkalımı etkileyen faktörler olarak saptanmıştır (51).

NCCN gibi uluslararası rehberlerde kabul edilen bazı parametrelerin çalışmamızda genel ve hastalık spesifisik sağkalımı etkilememesi çalışmamızın örneklem büyüklüğünün az olması ile açıklanabilir. Çalışmanın retrospektif olarak yönetilmesi ve arşivleme sistemindeki eksiklikler lokoreyonel nüks verilerine ulaşılmasında zorluklara neden olmuştur. Bu durum çalışmamızın kısıtlılıkları arasında gösterilebilir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya dahil ettiğimiz ileri evre larenks SCC hastalarında PNİ oranını %44.3 olarak saptanmıştır.

Cerrahi sınır negatifliği PNİ negatif olanlarda daha yüksek saptanırken; yakın cerrahi sınır ve cerrahi sınır pozitifliği PNİ pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

PNİ pozitif hastaların T4A olma sıklığı PNİ negatif hastalara göre daha yüksek oranda görülmüştür. Benzer şekilde PNİ pozitif hastaların N evreleri PNİ negatiflere oranla daha yüksektir.

Patolojik diferansiyon açısından PNİ pozitiflerde daha yüksek oranda az diferansiyon saptanırken; PNİ negatiflerde daha yüksek oranda iyi diferansiyon görülmüştür.

PNİ pozitif hastalarda hem vasküler hem lenfatik invazyon daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Genel olarak PNİ pozitifliğinde baş boyun SCC'lerinde daha agresif bir seyir izlenirken bu seyirde, vasküler ve lenfatik invazyonun da payı olabilir.

PNİ pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek ekstralarengeal yayılım bulunmuştur. PNİ'nin oluşum mekanizması ve PNİ gelişiminde etkili olan nörotrofik faktörler, MMP'ler agresif lokal yayılımda ve ekstralarengeal yayılımda etkili olmuş olabilir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde PNİ varlığıyla ekstralarengeal yayılım arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunmamaktadır.

Boyun LN metastazı varlığı açısından PNİ pozitiflerde hem ipsilateral ve kontralateral LN metastazı hem de ipsilateral ENE pozitifliği daha yüksek oranlarda saptanmıştır.

Çalışmamızda PNİ pozitifliği ile lokal ve rejyonel nüks arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Literatürde, PNİ pozitifliğinin yüksek oranda lokorejyonel nükslerle ilişkili olduğu gösterilmiş olup bizim bulgularımızdan farklılık göstermektedir. Bunun nedeni çalışmamıza dahil edilen hastalarda düşük oranda lokal nüks saptanması olabilir. İleri yorum için daha yüksek hasta sayılarına ihtiyaç vardır. PNİ pozitifliği ile uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

PNİ pozitif hastalarda radyoterapi alan ve almayan hastalarda sağkalım açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

PNİ pozitif hastalarda genel sağkalımda PNİ negatiflere oranla anlamlı bir fark izlenmezken hastalık spesifik sağkalım PNİ pozitif hastalarda anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. Çalışmamızda, toplam 35 hastalık nedeni ölüm izlenmiş olup bunların 21'i PNİ pozitifdir. PNİ negatiflerde hastalık spesifik sağkalım ortalama 141 ay iken PNİ pozitiflerde bu oran 120 aydır ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum, PNİ pozitif larenks SCC hastalarında pronozun daha kötü olduğunu destekler niteliktedir.

Genel sağkalım ve hastalık spesifik sağkalım açısından çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde lokal nüks, rejyonel nüks ve uzak metastazın anlamlı olduğu saptanmıştır. Uzak metastaz, hastalık spesifik sağkalımı etkileyen en önemli faktör olarak bulunmuştur.



VII. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* Kasım 2018;68(6):394-424.
2. Zhu X, Duan F, Zhu Y, Shi X, Sun S, Cheng Y, vd. Perineural Invasion as a Prognostic Factor in Laryngeal Squamous Cell Cancer: A Matched-Pair Survival Analysis. *Cancer Invest.* Ekim 2021;39(9):734-40.
3. Mesolella M, Iorio B, Misso G, Luce A, Cimmino M, Iengo M, vd. Role of perineural invasion as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Oncol Lett.* Nisan 2016;11(4):2595-8.
4. Santos TS, Estêvão R, Antunes L, Certal V, Silva JC, Monteiro E. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol.* Ekim 2016;130(10):948-53.
5. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Onerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol.* 1998;19(2):83-8.
6. Chen SH, Zhang BY, Zhou B, Zhu CZ, Sun LQ, Feng YJ. Perineural invasion of cancer: a complex crosstalk between cells and molecules in the perineural niche. *Am J Cancer Res.* 2019;9(1):1-21.
7. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, vd. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 06 Mayıs 2004;350(19):1945-52.
8. Caponio VCA, Troiano G, Togni L, Zhurakivska K, Santarelli A, Laino L, vd. Pattern and localization of perineural invasion predict poor survival in oral tongue carcinoma. *Oral Dis.* Mart 2023;29(2):411-22.
9. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, vd. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* Mart 2017;67(2):93-9.
10. Mor N, Blitzer A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* Ağustos 2015;48(4):533-45.
11. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and physiology of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am.* Şubat 2006;39(1):1-10.
12. Kirchner JA, Cornog JL, Holmes RE. Transglottic cancer. Its growth and spread within the larynx. *Arch Otolaryngol Chic Ill* 1960. Nisan 1974;99(4):247-51.
13. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a paradigm:

- the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *The Laryngoscope*. Ekim 1995;105(10):1129-33.
14. Cummings Otolaryngology - 7th Edition | Elsevier Shop [Internet]. [a.yer 10 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://shop.elsevier.com/books/cummings-otolaryngology/flint/978-0-323-61179-4>
 15. Armstrong WB, Netterville JL. Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. *Otolaryngol Clin North Am*. Ağustos 1995;28(4):685-99.
 16. da Fonte ALF, Costa GJ, da Fonte Neto AS, Pinto RA, de Mello MJG. Epidemiology of laryngeal cancer in Brazil: Historical data from 2000 to 2019. *Cancer Epidemiol*. Ağustos 2023;85:102397.
 17. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, Moubayed S, Moshier E, Urken ML. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*. Aralık 2017;75(12):2562-72.
 18. Groome PA, O'Sullivan B, Irish JC, Rothwell DM, Schulze K, Warde PR, vd. Management and outcome differences in supraglottic cancer between Ontario, Canada, and the Surveillance, Epidemiology, and End Results areas of the United States. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Şubat 2003;21(3):496-505.
 19. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*. 2002;7 Suppl 4:2-8.
 20. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. Ocak 2017;67(1):31-50.
 21. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
 22. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on Larynx Cancer: Risk Factors and Oncogenesis. *Int J Mol Sci*. 18 Ağustos 2023;24(16):12913.
 23. Ramsey T, Guo E, Svider PF, Lin H, Syeda S, Raza SN, vd. Laryngeal cancer: Global socioeconomic trends in disease burden and smoking habits. *The Laryngoscope*. Eylül 2018;128(9):2039-53.
 24. Bilano V, Gilmour S, Moffiet T, d'Espaignet ET, Stevens GA, Commar A, vd. Global trends and projections for tobacco use, 1990-2025: an analysis of smoking indicators from the WHO Comprehensive Information Systems for Tobacco Control. *Lancet Lond Engl*. 14 Mart 2015;385(9972):966-76.
 25. Li X, Gao L, Li H, Gao J, Yang Y, Zhou F, vd. Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis*. 01 Şubat 2013;207(3):479-88.
 26. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Grandis JR, Slootweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Hum Pathol*. Ağustos 2017;66:10-2.

27. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch Int J Pathol*. 1995;427(3):277-81.
28. Hughes RT, Farris J, Steber C, Frizzell BA, Greven KM. Perineural Invasion As the Sole Pathologic Risk Factor After Surgical Resection for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cureus*. 03 Şubat 2021;13(2):e13094.
29. Overholt SM, Eicher SA, Wolf P, Weber RS. Prognostic factors affecting outcome in lower gingival carcinoma. *The Laryngoscope*. Kasım 1996;106(11):1335-9.
30. Miller ME, Palla B, Chen Q, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA, vd. A novel classification system for perineural invasion in noncutaneous head and neck squamous cell carcinoma: histologic subcategories and patient outcomes. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(2):212-5.
31. Lee LY, De Paz D, Lin CY, Fan KH, Wang HM, Hsieh CH, vd. Prognostic impact of extratumoral perineural invasion in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Cancer Med*. Ekim 2019;8(14):6185-94.
32. Skóra T, Nowak-Sadzikowska J, Mucha-Małecka A, Szyszka-Charewicz B, Jakubowicz J, Gliński B. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Mart 2015;272(3):673-9.
33. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am*. Ağustos 2008;41(4):673-95, v.
34. Taha MS, Hassan O, Amir M, Taha T, Riad MA. Diffusion-weighted MRI in diagnosing thyroid cartilage invasion in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. Eylül 2014;271(9):2511-6.
35. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *The Laryngoscope*. Temmuz 2005;115(7):1186-90.
36. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, vd. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 13 Haziran 1991;324(24):1685-90.
37. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, vd. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *The Laryngoscope*. Eylül 2006;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.
38. Dziegielewski PT, O'Connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Alex Mlynarek M, vd. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol - Head Neck Surg J Oto-Rhino-Laryngol Chir Cervico-Faciale*. Nisan 2012;41 Suppl 1:S56-64.

39. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *The Laryngoscope*. Nisan 2008;118(4):676-9.
40. 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 - PubMed [Internet]. [a.yer 13 Nisan 2024]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10562681/>
41. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. Şubat 2001;124(2):180-7.
42. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP, Suárez C, Strojan P, vd. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head Neck*. Şubat 2019;41(2):511-21.
43. Lucioni M, D'Ascanio L, De Nardi E, Lionello M, Bertolin A, Rizzotto G. Management of paratracheal lymph nodes in laryngeal cancer with subglottic involvement. *Head Neck*. Ocak 2018;40(1):24-33.
44. Li J, Liu S, Li Z, Han X, Que L. Prognostic Value of Perineural Invasion in Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol*. 12 Temmuz 2021;11:683825.
45. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1985;94(4 Pt 1):426-7.
46. Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 01 Ağustos 2009;115(15):3379-91.
47. Bakst RL, Glastonbury CM, Parvathaneni U, Katabi N, Hu KS, Yom SS. Perineural Invasion and Perineural Tumor Spread in Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 01 Nisan 2019;103(5):1109-24.
48. Schmitd LB, Scanlon CS, D'Silva NJ. Perineural Invasion in Head and Neck Cancer. *J Dent Res*. Temmuz 2018;97(7):742-50.
49. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT. Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Haziran 1998;124(6):637-40.
50. Bradford CR, Wolf GT, Fisher SG, McClatchey KD. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck*. 1996;18(1):11-6.
51. Shin HI, Bang JI, Kim GJ, Sun DI, Kim SY. Perineural Invasion Predicts Local Recurrence and Poor Survival in Laryngeal Cancer. *J Clin Med*. 05 Ocak 2023;12(2):449.
52. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *The Laryngoscope*. Ekim 1986;96(10):1145-8.

53. Chilton JK. Molecular mechanisms of axon guidance. *Dev Biol.* 01 Nisan 2006;292(1):13-24.
54. Chédotal A, Kerjan G, Moreau-Fauvarque C. The brain within the tumor: new roles for axon guidance molecules in cancers. *Cell Death Differ.* Ağustos 2005;12(8):1044-56.
55. Boyd JG, Gordon T. Neurotrophic factors and their receptors in axonal regeneration and functional recovery after peripheral nerve injury. *Mol Neurobiol.* Haziran 2003;27(3):277-324.
56. Ketterer K, Rao S, Friess H, Weiss J, Büchler MW, Korc M. Reverse transcription-PCR analysis of laser-captured cells points to potential paracrine and autocrine actions of neurotrophins in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 01 Kasım 2003;9(14):5127-36.
57. Okada Y, Eibl G, Guha S, Duffy JP, Reber HA, Hines OJ. Nerve growth factor stimulates MMP-2 expression and activity and increases invasion by human pancreatic cancer cells. *Clin Exp Metastasis.* 2004;21(4):285-92.
58. Tai SK, Li WY, Chu PY, Chang SY, Tsai TL, Wang YF, vd. Risks and clinical implications of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck.* Temmuz 2012;34(7):994-1001.
59. Chatzistefanou I, Lubek J, Markou K, Ord RA. The role of neck dissection and postoperative adjuvant radiotherapy in cN0 patients with PNI-positive squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol.* Ağustos 2014;50(8):753-8.
60. Brown B, Barnes L, Mazariegos J, Taylor F, Johnson J, Wagner RL. Prognostic factors in mobile tongue and floor of mouth carcinoma. *Cancer.* 15 Eylül 1989;64(6):1195-202.
61. Le Tourneau C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Velten M. Prognostic factors of survival in head and neck cancer patients treated with surgery and postoperative radiation therapy. *Acta Otolaryngol (Stockh).* Haziran 2008;128(6):706-12.
62. Langendijk JA, Slotman BJ, van der Waal I, Doornaert P, Berkof J, Leemans CR. Risk-group definition by recursive partitioning analysis of patients with squamous cell head and neck carcinoma treated with surgery and postoperative radiotherapy. *Cancer.* 01 Ekim 2005;104(7):1408-17.