

44580

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ
ANABİLİM DALI

ERKEN EVRE (T1-T2) LARENKS KARSİNOMLARINDA RADYOTERAPİ SONUÇLARI

Radyasyon Onkolojisi
Uzmanlık Tezi

Dr. İlknur (Bilkay) Görken

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Mehmet Şen

İZMİR - 1995

T. 44580

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimime olan bilimsel katkılarından dolayı başta hocam Prof. Dr. Münir Kınay olmak üzere Doç. Dr. Hilmi Tıvzi Alanyalı, Doç. Dr. Mehmet Şen'e, Fizik Uzmanları İsmail Bozkurt, Zafer Karagüler, Seray Özenen'e ve tüm teknisyer arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür eder, zıkranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanması sırasında yardımları ve dostlukları için başta Dr. Samim Yurtsever, Dr. Özlem Uruk Ataman olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitimim boyunca süre gelen desteklerinden dolayı aileme, tezimin hazırlanış sürecinde bana vermiş olduğu destek, yardım ve göstermiş olduğu sabır için ezim Dr. Cenk Görken'e sevgiyle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

I) GİRİŞ.....	1
II) GENEL BİLGİLER.....	2
II.1) ANATOMİ.....	2
II.2) PATOLOJİ.....	7
1) Yayılım Yolları	
a) Lokal yayılım	
b) Lenfatik yayılım	
II.3) KLİNİK.....	13
II.4) FİZİK MUAYENE VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	13
1) Anamnez	
2) İndirekt Laringoskopi	
3) Fiberoptik Laringoskopi	
4) Direkt Laringoskopi	
5) Görüntüleme Yöntemleri	
II.5) EVRELEME.....	16
II.6) TEDAVİ.....	19
1) Erken (T1-T2) Vokal Kord Kanserleri	
a) Cerrahi Tedavi	
Stripping	
Lazer eksizyon	
Hemilarenjektomi	
b) Radyoterapi	
2) Erken evre Supraglottik Tümörler	
a) Cerrahi Tedavi	
Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi	
Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi ve	
aritenoidektomi	
Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi ve	
ipsilateral Vokal Kord Rezeksiyonu	
b) Radyoterapi	

II.7) TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİLER.....	28
1) Cerrahiye bağlı yan etkiler	
2) Radyoterapiye bağlı yan etkiler	
a) Glottik kanserler	
b) Supraglottik kanserler	
III) AMAÇ.....	32
IV) HASTALAR VE METOD.....	33
IV.1) LARENKS KARSİNOMU GÖRÜLME SIKLIĞI.....	33
IV.2) RADYOTERAPİ GENEL PRENSİPLER.....	33
IV.3) KLİNİK ÖZELLİKLER VE BULGULAR.....	35
1) Yaş ve cinsiyet	
2) Performans durum	
3) Alışkanlıklar	
4) Semptomlar	
5) Evreleme	
6) Lezyonların yerleşimi ve evre dağılımı	
7) Histopatolojik tanı	
8) Tanı yöntemi	
9) Lezyonların glottis içinde yerleşimi	
10) Hasta refere eden kurumlar	
11) Biopsi ile tedaviye başlama tarihi arasındaki süre	
12) Tedavi	
13) Tedavide kullanılan enerji ve alan boyutları	
14) Olgularda BED değerleri	
V) SONUÇLAR.....	47
VI) TARTIŞMA.....	48
VII)TÜRKÇE ÖZET.....	54
VIII) İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY).....	55
IX-) KAYNAKLAR.....	56

1) GİRİŞ

Larenks kanseri total kanser riskinin %2'sini oluşturur. Cilt kanseri dışlandığında en sık görülen baş-boyun kanserleridir. A.B.D. istatistiklerine göre 1993 yılı içinde 12600 yeni olgu saptanmış (10000 erkek, 2600 kadın) ve aynı yıl içinde larenks kanserine bağlı 3800 ölüm bildirilmiştir (1). İlk tanı anında bölgesel yayılım riski %30, uzak metastaz oranı ise %5'tir. %65 olguda tanı anında kanser larenkste lokalizedir. Glottik / supraglottik karsinom oranı 3/1'dir.

A.B.D.'de kanser sıklığını belirlemek amacıyla yapılan epidemiyolojik çalışmalar beyaz erkeklerde larenks kanserinin %33 oranında arttığını göstermektedir. Kadınlarda ise sadece minimal bir artış görülmüştür (2). Primer olarak orta ve ileri yaş hastalığıdır. En sık 60 yaşında görülür (3). Erkek / kadın oranı 4.6/1'dir (4).

Larenks kanserinin oluşumundan primer olarak sorumlu tutulan ajan sigaradır. Diğer şüpheli ajan ise marijuana kullanımıdır. Sigaraya bağlı üst solunum yolu ve üst sindirim sistemi kanserleri sıklığında sigarayı bırakanlarda, bıraktıktan 5 yıl sonra düşüş görülür (5).

Amerikan Kanser Birliğinin 12 yıllık çalışmasında; düşük katran ve düşük nikotin içeren sigara (18 mg'ın altında katran ve 1.2 mg'ın altında nikotin) içilmesi ile akciğer kanserine bağlı ölüm oranının azaldığı gösterilmiş, ancak bu tür bir orantı larenks kanserinde gösterilememiştir (6). Alkol kullanımının larenks kanseri gelişimindeki yeri net olmamakla beraber, diğer baş-boyun lokalizasyonlarındaki önemine sahip değildir.

II) GENEL BİLGİLER

II.1) ANATOMİ

Son yıllarda larenks anatomisi, organın seri kesitlerinin yapılması ile detaylı olarak öğrenilmiştir. Bu detaylar anatomik temel bilgilerin öğrenilmesi yanında tümör yayılım yollarının ve parsiyel larenjektomi (vertikal hemilarenjektomi, horizontal supraglottik larenjektomi) prensiplerinin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır.

Larenks boyutları cinsiyete göre değişen, vertikal çapı 36-44 mm, transvers çapı 41-43 mm, anteroposterior çapı 112-136 mm boyutlarında bir kutu şeklindedir.

Larenks anatomik olarak 3 bölüme ayrılır (Resim-1).

1) Supraglottik alan

2)Glottik alan

3)Subglottik alan

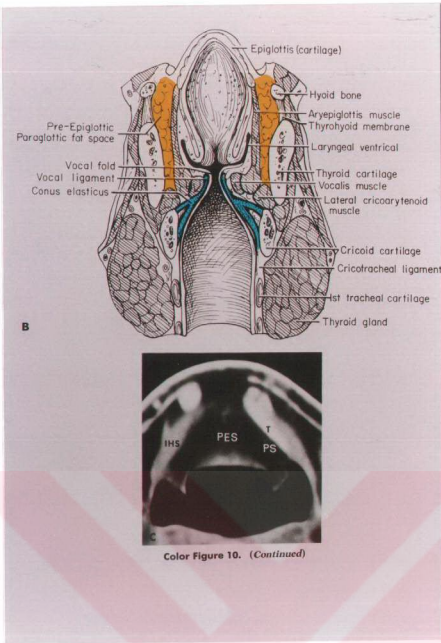
Supraglottik larenks; epiglot, yalancı vokal kordlar, ventrikül, aryepiglottik fold ve aritenoidlerden oluşur.

Glottis; gerçek vokal kordlar ve anterior komissürü içerir. Subglottis ise vokal kordların altında yer alır. Glottis ile subglottis arasındaki sınır, vokal kord serbest kenarının 5 mm altından başlar ve altta krikoid kıkırdak inferior sınırına dek devam eder (7,8). Subglottik alan erişkin bir erkekte 1.5 cm uzunluğundadır. Glottis ve supraglottik larenks arasındaki sınır ise; klinik olarak vokal kord epitelinin yukarıya doğru, ventrikül lateral duvar epiteline değiştiği çizgidir.

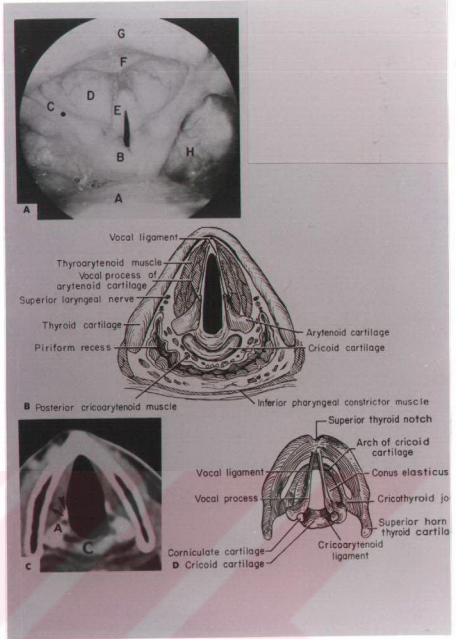
Vokal kord uzunluğu erkekte 2.2 cm, kadınlarda 1.8 cm'dir. Vokal kordlar 3-5 mm kalınlığındadır. Vokal kord orta kısmı daha kalın iken, anterior komissür ve vokal proses ucunda kalınlık göreceli olarak azalır. Teknik olarak vokal kordlar vokal proseslere bağlanarak sonlanırlar. Aritenoidler arasındaki mukoza, glottisin posterior bölümünü yapar (posterior komissür) (Resim-2).

Larenksin iskeleti; kemik, kıkırdak ve bu yapıları birarada tutan çeşitli ligamentlerden oluşur. Larenks dış çatısı; hyoid kemik, tiroid kıkırdak ve krikoid kıkırdak tarafından yapılır. Sadece krikoid kıkırdak tam bir halka şeklindedir. En hareketli kısım olan larenks iç çatısı; kalp şeklinde olan epiglot, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar tarafından yapılır. Kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar, posteriorda, aryepiglottik kıvrım son kısmında iki adet küçük kabarıklık oluştururlar (Resim-3).

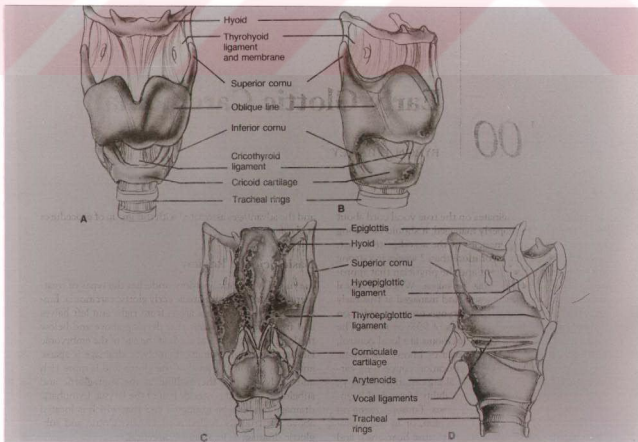
Erişkin kıkırdakların kan damarları ve lenfatikleri yoktur. Düşük mitotik aktiviteli, az sayıda hücreden oluşan interstisyel yapıları vardır. Tiroid, krikoid ve aritenoidlerin bir kısmı hyalen kıkırdak yapısındadır. Bu kıkırdaklar yaş ile beraber kalsifiye ve



Resim-1: Larenks anatomisi sagital kesit.



Resim-2: Larenks anatomisi transvers kesit



Resim-3: Larenks iskeleti. A) Önden görünüm B) Yandan görünüm C) Arkadan görünüm

ardından ossifiye olurlar. Özellikle erkeklerde kan damarı ve ilik boşluğu oluşabilir. Tiroid ve krikoid kıkırdaklarda kortikal kalsifikasyonlar oluşur, medüller boşluklarla birbirinden ayrılmış farklı kalsifikasyon aşamasında kıkırdak adaları içerirler. Ossifikasyonun başlamasından sonra kıkırdaklar direkt grafilerde görünür hale gelirler. Diğer kıkırdaklar elastik kıkırdak yapısındadır ve kemikleşmezler. Ancak özellikle epiglotta olmak üzere zaman zaman küçük kalsifikasyon odaklarına rastlanabilir.

Epiglot kıkırdak ve tiroepiglottik ligament delikli, süngerimsi bir yapıdır. Özellikle infrahyoid epiglot minör tükürük bezlerinin boşaltma kanallarının açıldığı çok sayıda delikçik içerir.

Epiglot, anteriorda çok katlı yassı epitel, posteriorda ise yalancı çok katlı silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Ön kısımda biri medial, ikisi lateral yerleşimli olan üç adet mukozal kıvrım ile dile bağlanır (Glossoepiglottik kıvrım). Bu kıvrımlar arasındaki boşluk lingual vallekula olarak adlandırılır. Epiglot kıkırdak üstte hyoepiglottik ligament ile hyoid kemiğe, aşağıda tiroepiglottik ligament ile tiroide bağlanır.

Dış çatı tirohyoid, krikotiroid ve krikotrakeal ligament veya membranlar ile yapılır. Bu üç membran da incedir. Ancak özellikle tirohyoid membran dayanıksız ve tümör yayılımı için zayıf bir engeldir. Orta ve alt faringeal konstriktör kaslar arasında küçük bir aralık (nörovasküler halkanın tirohyoid membranı geçtiği nokta) vardır. Lateral faringeal duvarı tutan tümörler bu noktadan boyuna yayılabilirler.

Tiroid kıkırdak keskin olarak kıvrılan kalkan, benzeri bir yapıdır. Üst ve alt boynuz, lamina ve tiroid çentikten oluşur. Tiroid alt boynuzu, krikoid arka arkı ile sinoviyal eklem yapar.

Vokal tendonların tiroid kıkırdağa bağlandığı noktada, tümör tiroid kıkırdağı invaze edebilir (Broyles tendonu). Vokal kordların 1/3 posteriorunu tutan tümörler sıklıkla aritenoidin vokal prosesini tutabilirler. Bu tür tümörler vokal kordların membranöz kısmını tutan tümörlere oranla işına daha dirençlidir.

1) Laringeal membranlar

Larenksin fonksiyonel yapısını oluşturan diğer önemli yapılar arasında iki membran yer alır.

Kuadriangüler membran:Epiglot kıkırdağın yan kenarlarından başlar, epiglot ile aritenoid arasındaki boşlukta uzanır. Arka kenar önden daha kısadır. Membran, arkada aritenoidler, önde ise epiglot kıkırdağın uzunluğuna sahiptir. Alt sınır, epiglot kıkırdak altında, tiroid kıkırdak ve aritenoid kıkırdağın vokal prosessine uzanır. Ön ve

arka sınırlar sabit, üst ve alt sınırlar ise serbesttir. Üst ve alt serbest kenarlar ariepiglottik ve vestibüler kıvrımları yaparlar.

Triangüler membran: Yan kesitte trianguler zarın dar bir tabanı, tiroid ve krikoid kıkırdaklara yapıştığı orta hattı, ve aritenoid kıkırdığın vokal prosesini oluşturan bir apeksi vardır. Trianguler zarın üst sınırı tiroid kıkırdak seviyesinden başlar ve geriye doğru vokal prosese uzanan içbükey bir hat oluşturur. Orta ve yan yüzeylerde zarın ucu serbesttir ve kalınlaşarak vokal ligamenti oluşturur. Trianguler zarın alt sınırını krikoid kıkırdağa yapışmıştır (7) (Resim-4).

2) Larenks Kasları

a- Ekstresek kaslar: Larenks kaslarının sınıflandırılması tartışmalıdır. Bazı yazarlar, sadece krikotiroid kasın ekstresek kas grubunu oluşturduğunu kabul ederken, diğer bir grup larenksi aşağıya ve yukarıya doğru hareket ettiren larenks aksesuar kaslarını, ekstresek kas grubu içine dahil ederler (Digastrik, geniohiyoid, stilohiyoid, stilofaringeal, ve tirohiyoid kaslar larenksi yukarı; sternotiroid, sternohiyoid, omohiyoid kaslar larenksi aşağıya doğru hareket ettirirler). Ancak genel kabul gören görüş krikotiroid kasın larenksin ekstresek kası olduğudur. Superior laringeal sinir tarafından innerve edilir ve vokal kordların gerginliğinden sorumludur.

b- İntrensek kaslar: Vokal kord hareketlerini kontrol ederler. Herbiri üç kas içeren iki grup kasta oluşur. Birinci grup kuadrianguler membranı hareket ettiren kaslar; tiroaritenoid, tiroepiglottik, ariepiglottik kas. İkinci grup, trianguler membranı aritenoidler yolu ile hareket ettiren kaslar; posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, aritenoid kas.

3) Yağ Boşlukları

Preepiglottik ve paraepiglottik yağ boşlukları sırasıyla tiroid kıkırdak ile hiyoid kemik ve epiglot kıkırdak ile intrinsek kaslar arasında bulunur. Bu iki boşluk at nalı şeklindedir ve aşağıda konus elastikus ile sınırlanırlar. Yağ dokusunun iyi kontrastlanması nedeniyle bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) grafilinde net bir şekilde görülürler. Kan, lenf damarı ve sinir yapıları içerirler. Yağ boşluklarının tümör ile invazyonu genelde lenf nodu tutulumu ile biraradadır.

4) Mukoza

Epiglotun laringeal yüzü ve vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitel ile, larenksin geri kalan kısmı ise yalancı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Vokal kord çok katlı yassı epiteli, vokal kord serbest kenarından ortalama 1.8 mm laterale, 2.3

mm aşağıya uzanır. Bu epitelin altında lamina propria yer alır. Lamina propria dış, orta ve derin olmak üzere üç katmana ayrılır. Dış katman 0.3 mm kalınlığındadır ve fizik özelliği jelatine benzeyen kollajen ve elastik liflerden yapılmıştır. Ödem gelişebilen bu alan Reinke boşluğu olarak adlandırılır. Lamina propria orta ve derin katmanları 0.8 mm kalınlığındadır ve yoğun elastik ve kollajen liflerden oluşur. Bu iki katman vokal ligamentler olarak adlandırılır. Vokal ligament musculus vokalise yapışır.

5) Kan Damarları

Larenks kanlanımı süperior ve inferior tiroid damarların dalları ile olur. Süperior laringeal arter, lateralde orta ve alt konstriktör kasların birleşim yerinde, tirohiyoid membrandan geçerek larenkse ulaşır. İnferior laringeal arter de krikofaringeal kasi geçerek larenkse ulaşır. Larenks venleri arterleri takip eder. Superior laringeal ven aynı isimli artere paralel gider ve internal juguler vene dökülür. İnferior laringeal ven ise subklavyen vene dökülür (7).

6) Sinirleri

Larenksin intrensek kasları rekürrent laringeal sinir tarafından innerve edilir. Krikotiroid kas vokal kordun gerginliğinden sorumlu ekstrensek bir kastır. Süperior laringeal sinir tarafından innerve edilir. Bu sinirin izole tutulumu sonucunda kordda kavisleşme görülür, ses kısılır, çatallanır, ancak kordlar hareketlidir. Galen'in endolaringeal siniri rekürrent ve süperior laringeal sinirleri birbirlerine bağlar.

7) Lenfatikler

Supraglottik larenks lenfatik kapillerden zengindir. Lenf damarları preepiglottik boşluk ve tirohiyoid membranı geçip, subdigastrik lenf bezlerinde sonlanır. Birkaç lenf damarı ise direkt olarak orta internal juguler zincirdeki lenf bezlerine dökülür.

Gerçek vokal kordların lenfatik kapilleri yoktur. Sonuç olarak glottik kanserlerde lenfatik yayılım; tümörün supraglottik veya infraglottik uzanımı sonucu ortaya çıkar.

T2 glottik lezyonlarda lenf nodu metastaz oranı düşüktür.

Subglottik alanın, supraglottik alana göre göreceli olarak daha az lenfatik kapilleri vardır. Subglottik alan lenfatikleri krikotiroid membranı geçerek, pretrakeal lenf nodlarına (Delfian) veya alt internal juguler lenf nodlarına ve lateral paratrakeal lenf nodlarına dökülür. Lenfatikler posteriorda krikotrakeal membranı geçerek, lateral paratrakeal lenf nodlarına ulaşabilirler. Lateral paratrakeal lenf nodları, üst mediastenal lenf nodlarına dökülür (8).

II.2) PATOLOJİ

Larenksin malign tümörleri, larenks yüzey epitelinden gelişen skuamöz hücreli karsinom veya varyantlarıdır. Karsinoma in situ sıklıkla vokal kordlarda ortaya çıkar. Displazi, karsinoma in situ, mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom ve gerçek invaziv karsinom tanıları sıklıkla birbirine karışabilir. Bu durumu ortadan kaldırmak için patalog ile klinisyenin birlikte çalışmaları gerekmektedir (Resim-5).

Vokal kord karsinomlarının büyük kısmı iyi veya orta derecede diferansiye lezyonlardır. Minimal lezyonlu olgularda mukozanın sıyırılması (stripping) mukoza biopsisi niteliğindedir. Birkaç olguda karsinom ve sarkom birlikteliği bildirilmiştir (8,9). Ancak bu olguların büyük çoğunluğu gerçekte pseudosarkomatöz veya iğ hücre stromal reaksiyonlu skuamöz karsinomdur. Vokal kord verrüköz karsinomları %1-2 oranında rapor edilmiştir (10). Histolojik tanı güçtür. Kesin tanı için lezyonun makroskopik görünümü ile birlikte değerlendirme yapılmalıdır. Radyoterapi cevabı kötü olan tümörlerdir (11).

Supraglottik karsinomlar, glottik karsinoma göre daha az diferansiye lezyonlardır. Karsinoma in situ nadir olarak görülür, genellikle invaziv karsinom ile normal mukoza arasındaki sınırdan alınan biopsilerde saptanır. Küçük hücreli karsinomlar nadirde olsa supraglottik larenkte görülebilir (12). Hızlı büyüyen erken dönemde uzak metastaz yapan; radyoterapi ve kemoterapi cevabı kötü tümörlerdir (13,14).

Minör tükrük bezi tümörleri genellikle adenoidistik karsinomlardır; supraglottik ve subglottik larenkte görülebilirler. Batsakis ve ark.'ları bu tümörlerin 2/3'ünün subglottik alanda lokalize olduğunu bildirmişlerdir (15). Kemodektoma, karsinoid tümörler, yumuşak doku sarkomları, lenfoma ve plazmositoma diğer nadir görülen tümörlerdir.

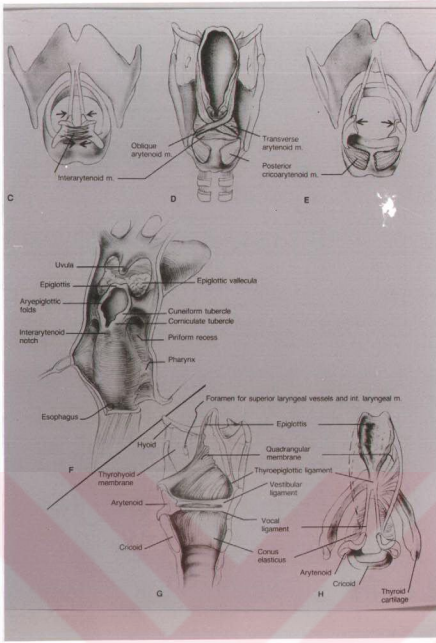
Yayılım Yolları

1-Lokal Yayılım

Vücutta skuamöz hücreli karsinomların yayılımı genel olarak anatomik bariyerler tarafından belirlenir. Larenks bölümleri arasında ise anatomik bariyer yoktur. Kord tümörleri oldukça yavaş büyür ve glottiste sınırlı kalırlar ancak belirli bir boyuta ulaştıktan sonra supraglottik veya subglottik alana yayılabilirler.

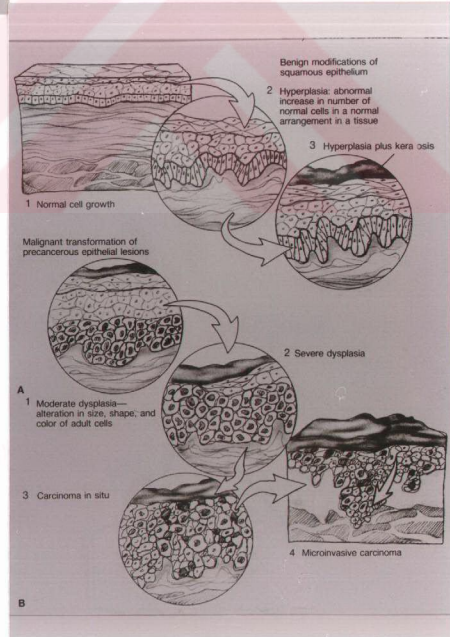
a)Supraglottik Larenks

Supraglottik lezyonlar geneide kordlara uzak noktalardan başlırlar ve kordların tutulumu geç bir bulgudur. Vokal kordların submukozal tutulumu paraglottik boşluk



Resim-4: Larenks membran ve kasları

Resim-5: Larenks mukozası. Normal epitel, hiperplazi, displazi, karsinoma insitu, invaziv karsinom.



yolu ile olabilir. Ön komissürdeki fibröz doku, epiglot kaynaklı lezyonların submukozal yayılımını göreceli olarak engelleyen bir bariyerdir. Ön komissürün bu noktadan tutulumu genelde yüzeyden olur (16).

İnfrahiyoid epiglot, yalancı ve gerçek vokal kord tümörlerinde; preepiglottik ve paraglottik boşluklar önemli submukozal yayılım yollarıdır. Bant ventrikül (yalancı kord) ve gerçek vokal kord lezyonları yana doğru büyüyerek, tiroid kıkırdak ve buradan paraglottik boşluk yolu ile krikotiroid membrana uzanabilir. Tümör aşağıya doğru büyüyerek, konus elastikus ve krikotiroid membranı da tutup, boyun yumuşak dokusuna ve tiroid bezine yayılabilir. Larenks dışına yayılım sıklıkla infrahiyoid strep kaslarının tutulumu ile devam eder, ileri olgularda fasya tutulumu ve boyun derin yumuşak dokularına yayılım görülebilir.

Tiroid kıkırdak tutulumu genelde kıkırdağın kemikleşmiş kısmında görülür. Tümör yayılımı daha çok ön komissürde, tiroid kıkırdak alt kısmı ve krikoid kıkırdak üst kısmında ortaya çıkar.

Michav ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada daha önce radyoterapi uygulanmamış 120 T2-T4 larenks karsinomlu olguda, tiroid ve krikoid kıkırdakta parsiyel ve total kemikleşme oranını %93 olarak bulmuşlardır (17). 70 olguda kıkırdakta tümör yayılımı saptanmış ve bunların 66'sında tutulum kemikleşmiş kısımda ortaya çıkmıştır. En sık tiroid kıkırdak tutulumu ön komissürde saptanmıştır (17).

Kurita ve ark.'ları 51 larenjektomi materyalini inceleyerek, T evresine göre tiroid ve krikoid kıkırdak tutulumunu belirlemişler ve en sık tutulumu glottik lezyonlarda saptamışlardır. T evresi arttıkça kıkırdak tutulum oranının da arttığını bildirmişlerdir. (T2 glottik olgularda 4/8, T3 lerde (8/16)). Kıkırdak tutulumları daha çok ön komissürde tiroid kıkırdak alt, krikoid kıkırdak üst sınırında görülmüştür (18).

Vokal kord fiksasyonu genelde vokal kas, krikoaritenoid kas, eklem tutulumu veya destrüksiyonu sonucu ortaya çıkabilir. Larenks malignitelerinde perinöral yayılım nadiren görülür.

b)Vokal Kord

Lezyonların büyük çoğunluğu vokal kord üst yüzü ve serbest kenarlardan başlar. Tanı anında lezyonların 2/3'ü vokal kordlarda lokalizedir ve genelde tek kord tutulumu söz konusudur. Lezyonlar glottis içinde en sık olarak ön bölümde lokalize olurlar ve bu lokalizasyonda anterior komissür tutulumu sıktır. Karşı korda geçiş yapan lezyonlarda ön komissür tutulumu kesin olarak mevcuttur (8). Erken lezyonlarda karsinoma insitu, periferik atipi alanları ve invaziv karsinom alanları birarada bulunabilir. Ön komissürü tutan lezyonlar öne doğru yayılarak, ön komissür

tendonunu (Broyles' ligament) tutabilir ve direkt olarak tiroid kıkırdak invazyonuna neden olabilirler (8). Bu lezyonlar erken dönemde subglottik alana ve krikotiroid membran boyunca inferiora doğru yayılabilirler.

Vokal kordların arka yarısını tutan tümörler, submukoza boyunca yayılarak, vokal proses medial yarısını, krikoaritenoid eklem ve interaritenoid alanı tutabilirler. Bu yayılımın klinik muayene ile belirlenmesi güçtür ve bu durum da evrelemede hatalara neden olabilir. Lezyonlar vokal kord boyunca epitel altında Reinke mesafesi içinde yayılabilirler (19). Subglottik yayılım; basit olarak mukozal yüzeyde büyüme yolu ile olabildiği gibi daha sıklıkla konus elastikusun submukozal tutulumu yolu ile ortaya çıkabilir. Konus elastikus tümör yayılımı için geçici bir bariyerdur. Tümör konus elastikus boyunca tirokrikoid membrana doğru büyüyebilir (19). İnfiltratif lezyonlar vokal ligament ve kası tutarak paraglottik yağ boşluğuna ulaşır ve tiroid kıkırdak perikondriumuna yayılabilir. İleri glottik lezyonlar da bu yolları izleyerek boyun yumuşak dokusuna dek ulaşabilir.

c) Subglottik Larenks

Nadir görülen tümörlerdir. Tanı anında büyük kısmı vokal kordları tutar. Çoğu zaman tümörün nereden geliştiğini belirlemek güçtür. Lezyonlar genelde bilateral veya daireseldir. Krikoid kıkırdak ve krikotiroid membran tutulumu erken dönemde ortaya çıkar. Tümörler krikotiroid membran yolu ile boyun yumuşak dokuları ve tiroid beze yayılırlar. Trakeal yayılım sıktır (8).

2) Lenfatik Yayılım

a) Supraglottik Larenks

Bu alan tümörleri subdigastrik alan ve internal juguler lenfatik zincire drene olurlar. Submandibuler bölge tutulumu nadirdir. Spinal aksesuar zincir tutulumu düşük olasılıkla görülebilir.

Tanı anında klinik lenf nodu pozitifliği %55'tir. Olguların %16'sında tutulum bilateraldir (20). Uygulanan elektif boyun diseksiyonunda %25 oranında patolojik tutulum bildirilmiştir. Olguların %33'ünde boyunun gözlenmesi ile pozitif lenf nodları saptanmıştır (21,22).

Byers ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada supraglottik larenks karsinomlu 93 olguda yapılan elektif boyun diseksiyonu sonrasında boyun lenf nodlarının tutulum oranı belirlenmiştir. Bu çalışmada üst juguler lenf nodu tutulum oranı %48, orta juguler lenf nodu tutulumu %38, paratrakeal lenf nodu tutulumu %10, alt juguler lenf nodu tutulumu %5' tir (23) (Resim-6).

Piriform sinüs, vallekula ve dil köküne ekstralarengeal yayılım, lenf nodu tutulum oranını artırır. Aynı taraf lenf nodlarının patolojik pozitifliğinde, geç dönemde karşı taraf lenf nodlarının tutulum oranı %37 dir. Delfiyan lenf nodu tutulumu nadirdir (24).

b) Vokal Kord

T1 vokal kord karsinomları için, tanı anında rapor edilmiş lenf nodu tutulum oranı sıfırdır. Bu oran T2 lezyonlar için %2-7 arasında değişir (8,25).

Mendenhall ve ark. radyoterapi ile tedavi edilmiş T2N0 glottik larenks karsinomlu 98 olguda boyun lenf nodlarının tutulum riskini incelemiştir. Radyoterapi klasik olarak sadece primer lezyonu içerecek şekilde planlanmıştır. Delfiyan lenf nodları yüksek doz alanı içinde iken, orta juguler lenf nodları alan kenarında kalarak, subklinik hastalık için oldukça düşük doz almıştır. Primer alanda yineleme olmayan olgularda saptanan patolojik lenf nodu oranı %3'tür. Lokal yinelemeli olgularda risk %22'ye yükselmiştir. Bu oran lokal yinelemeli T1 lezyonlarda bildirilen %20'lik boyun lenf nodu tutulum oranı ile benzerdir (25). T3-T4 glottik lezyonlarda lenf nodu tutulum sıklığı %20'dir. Mendelhall ve ark., elektif boyun diseksiyonu uygulanan 25 T3N0 vokal kord karsinomlu hastada %16 oranında subklinik hastalık bildirmişlerdir(25). Byers ve ark. 57 T3-T4 glottik karsinomlu olguda elektif lenf nodu diseksiyonu sonrasında %14 oranında lenf nodu tutulum oranı bildirmişlerdir (23). Tutulan lenf nodlarının anatomik dağılımı Resim-7'de gösterilmiştir (Resim-7).

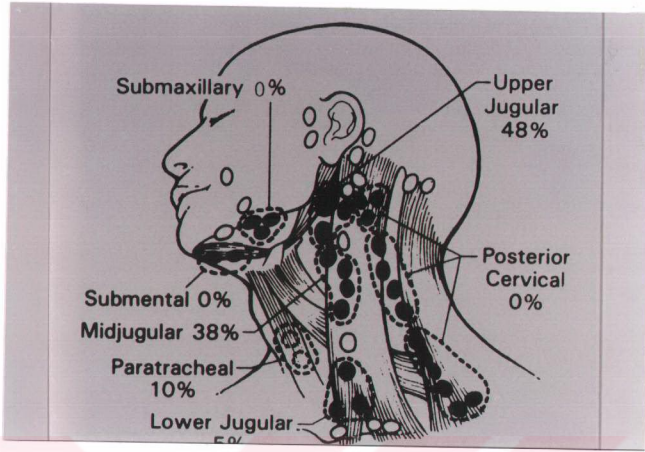
Supraglottik alan tutulumunda jugulodigastrik lenf nodu metastaz sıklığı artar. Ön komissür tutulumu ve ön subglottik uzanım varlığında ise orta ve alt juguler zincir, orta pretrakeal lenf nodu (Delfiyan nod) ve lateral paratrakeal lenf nodu tutulumunda artış görülür (23,27).

Sessions ve ark.'nın 132 subglottik uzanımlı glottik karsinomlu olguda yaptıkları bir çalışmada; olguların %61'inde 1cm'den fazla, %20'sinde 2cm subglottik uzanım olmasına rağmen, sadece 5 olguda klinik olarak boyun lenf nodlarında tutulum saptanmıştır. Bu 5 olgudan 4'ü kontrol edilemeyen boyun hastalığı nedeni ile kaybedilmiştir (28).

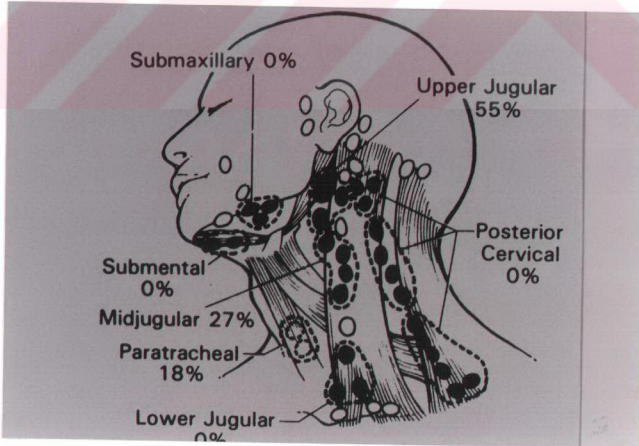
Olsen, Delfiyan lenf nodu tutulumu olan 13 olgu bildirmiştir (T1, 3 hasta; T2,2 hasta; T3, 8 hasta). Delfiyan lenf nodu tutulumu, ön komissür tutulumu ve subglottik yayılım ile birliktedir. Bu 13 olgunun 6'sında cerrahi sonrası boyunda yineleme görülmüş ve bu olguların tümü hastalık nedeniyle kaybedilmiştir (24).

c) Subglottik Larenks:

Subglottik karsinomlu olgularda boyunda lenf nodu pozitifliği oranı %10 olarak bildirilmiştir (29). En sık tutulan lenf nodları paratrakeal lenf nodlarıdır (29). Olsen ve



Resim-6: Elektif boyun disseksiyonu uygulanan supraglottik larenks karsinomlu olgularda patolojik lenf nodlarının anatomik dağılımı.



Resim-7: T3 - T4 glottik larenks karsinomlu olgularda tutulan lenf nodlarının anatomik dağılımı.

ark.'ları 4 subglottik karsinomlu olguda Delfiyan lenf nodu tutulumu bildirmişler ve bu olguların tümü total larenjektomi sonrası kaybedilmiştir (24).

II.3) KLİNİK

Vokal kord karsinomlarında başlangıç semptomu; ses kısıklığıdır. İleri evre lezyonlarda; boğaz ağrısı, kulak ağrısı, tiroid kıkırdak üzerinde ağrı ve hava yolu tıkanıklığı görülebilir.

Supraglottik larenks lezyonlarında en sık başlangıç bulgusu yutma sırasında ortaya çıkan ağrıdır. Ağrı sürekli ve hastalar ağrılı alanı işaret parmakları ile lokalize ederek gösterirler. Orta derecede yutma güçlüğü vardır ve hastalar boğazda kitle hissinden şikayetçi olurlar. Ses kısıklığı ise ancak ileri evre lezyonlarda ortaya çıkan bir bulgudur.

Epiglot lezyonları semptom vermeden kısa sürede büyürler. Bu lezyonlarda nervus vagusun süperior laringeal dalı ve aurikuler sinirin ganglion jugularede yaptığı sinaps nedeniyle refere kulak ağrısı görülebilir.

Supraglottik karsinomlarda boyun kitleleri, ilk başvuru nedeni olabilir.

Subglottik larenks karsinomlarında bulgular glottik larenks lezyonları ile benzerdir. İleri lezyonlarda; hava yolu tıkanıklığı bulguları, nefes darlığı ve stridor ortaya çıkabilir (30).

II.4) FİZİK MUAYENE VE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

1) Anamnez: Hastanın yakınmaları, yakınmalarının süresi, kilo kaybı olup olmadığı ayrıntılı olarak belirlenmelidir.

Larenks muayenesi inspeksiyonla başlar. Larenksin boyunda yerleşimi, konuşma veya yutkunma sırasında hareketleri izlenmelidir.

Bimanuel muayene ile larenks çapı, larenks her iki yana oynatılarak 'laringeal klik' kontrol edilmelidir. Laringeal klik kaybı post krikoid alan tutulumunun göstergesidir. Tiroid kıkırdak tutulumunda hasta işaret parmağı ile ağrılı alanı gösterir (30).

2) İndirekt Laringoskopi: Larenksin ayna yardımı ile indirekt olarak incelenmesidir. Bu yöntem ile tüm laringeal yapılar ayrıntılı olarak incelenmelidir. Ancak omega şeklinde veya larenks posterioruna yerleşmiş epiglot varlığında; larenksin değerlendirilmesi çok tecrübeli klinisyenler için bile güçtür (30).

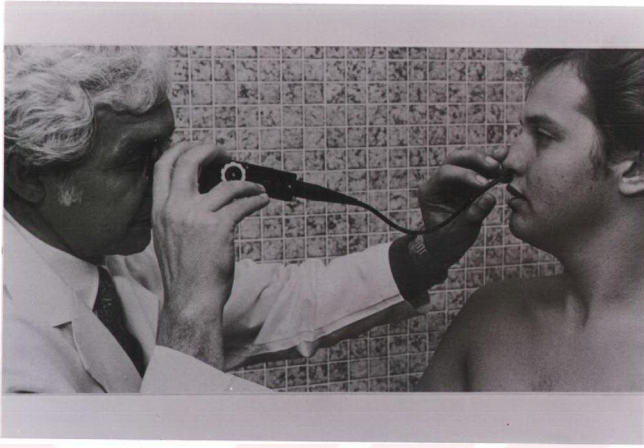
3) Fiberoptik Laringoskopi: Larenks yapılarının ayrıntılı incelenmesi için büyük avantaj sağlar. Özellikle anormal epiglotu bulunan (omega epiglot, ödemli epiglot) ve aşırı öğürme refleksi olan olgularda incelemeyi kolaylaştırır. Bu inceleme için rijit ve fleksibl laringoskoplardan kullanılmaktadır. Fleksibl laringoskop aşırı öğürme refleksi olan hastalarda tercih edilmelidir. Fleksibl laringoskoplarda görme alanı rijit laringoskoplardan daha dardır. Rijit fiberoptik laringoskoplarda dil indirekt incelemelerde olduğu gibi el ile tutulur. Laringoskop 90 derece açı ile dil üzerinde ilerletilir ve laringoskopun distal ucu posterior faringeal duvara yerleştirilir. Fleksibl laringoskopide; orofarinks ve larenkse lokal anestetik madde uygulanır, orofarenkse uygulanan lokal dekonjestan sprey ile tükürük salgısı engellenir (31) (Resim-8). Fiberoptik laringoskopi ile vokal kord hareketliliğinin belirlenmesi zordur. Hareketli, yarı hareketli veya hareketsizliğinin ayrımı birden fazla inceleme gerektirir. Supraglottik veya infraglottik uzanım, preepiglottik alana yayılım, vallekula veya dil köküne uzanım bu tetkik ile belirlenebilir (31) (Resim-9, Resim-10).

Larenks muayenesi tamamlandıktan sonra boynun her iki yanı ayrıntılı olarak kontrol edilmeli, palpabl lenf nodu varlığında lenf nodunun yeri, kıvamı, boyutları kaydedilmelidir.

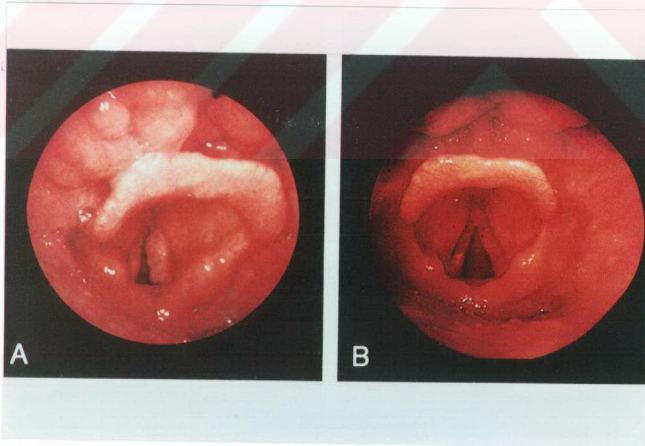
4) Direkt Laringoskopi: Genel anestezi altında yapılan bir tetkiktir. Kitlesel olarak tutulmuş alanlardan ve var ise şüpheli bölgelerden biopsiler alınmalıdır. İndirekt incelemelerde net olarak değerlendirilemeyen ventriküller, piriform sinüs apeksi, subglottik alan ve postkrikoid bölge ayrıntılı olarak incelenebilir.

5) Görüntüleme Yöntemleri: Geçmiş yıllarda larenksi görüntülemek için yapılan kseroradyografi, kontrastlı laringografi tetkikleri yerlerini bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkiklerine bırakmıştır. Larenksin görüntülenmesinde kontrastlı BT tetkiki MRG'ye tercih edilmektedir. MRG tetkikinde uzun çekim zamanı hareketli bir organ olan larenkste artefaktlara neden olmakta ve yine uzun çekim zamanı nedeniyle maliyet artmaktadır (32). Her iki tetkikte de baş hiperekstansiyona getirilerek larenks yukarıya çekilir ve omuzların artefakt yapması engellenir.

Bilgisayarlı Tomografi: Erken evre, sınırları iyi belirlenmiş glottik ve supraglottik lezyonlarda endikasyonu yoktur. Ancak ön komissür tutulumu olan veya ön 1/3 glottiste yerleşen, kıkırdak invazyonu şüphesi olan olgularda ve subglottik alana uzanım şüphesi varlığında mutlaka yapılması gereken bir tetkiktir. Larenkste BT çekim planı vokal kordlara paralel olmalıdır. Rutin larengeal incelemelerde 3-4mm kesit kalınlığı yeterli olurken; glottik alan, bant ventrikül ve subglottik alanın



Resim-8: Fiberoptik laringoskopi uygulananımı.



Resim-9: T1N0 sağ vokal kord yerleşimli epidermoid karsinom. Tedavi öncesi ve sonrası fiberoptik laringoskopik görünüm.

incelemesinde doğruluk oranını arttırmak için 1-2 mm kesit kalınlığı ile çalışmak gerekir (Resim-11). Vokal kord karsinomlarında tümör yayılımının 1-2 mm hatalı olarak belirlenmesi tedavi sonuçlarında başarısızlığa neden olur. Görüntü detaylarını arttırabilmek amacı ile;

a- Görüntü boyutları büyütülmelidir.

b- Kontrastlı incelemeler yapılmalıdır.

c- Rutin tetkiklerde kullanılan 1-3 saniyelik çekim zamanı yerine, 4-6 saniyelik çekim zamanı ile çalışılmalıdır (32).

Kıkırdak invazyonunun belirlenmesinde BT ve MRG tetkikleri sınırlı kapasiteye sahiptir. Kıkırdak invazyonu açısından yüksek riskli bölgelere yerleşmiş tümörlerde kemik penceresinde 1-2 mm aralıklarla inceleme yapılmalıdır. MRG tetkikinin BT'ye göre kıkırdak invazyonunu belirlemede üstünlüğü olduğunu belirten yazılar olmasına rağmen, her iki tetkik te bu konuda yeterli güvenilirliğe sahip değildir (32,33,34).

II.5) EVRELEME

Evrelemede; Amerika Birleşik Kanser Topluluğu'nun (American Joint Committee on Cancer, AJCC) 1988'de önerdiği evreleme sistemi ve UICC (TNM) evreleme sistemleri kullanılmaktadır (36). Bu sisteme göre yapılması gereken evreleme tetkikleri aşağıda sıralanmıştır:

Genel İncelemeler

Öykü

Fizik Muayene (Boyunun her iki yanını içermelidir.)

İndirekt Laringoskopi

Direkt Laringoskopi

Biopsi

Videolaringoskopi (İsteğe bağlı)

Radyolojik İncelemeler

AP/PA Akciğer filmi

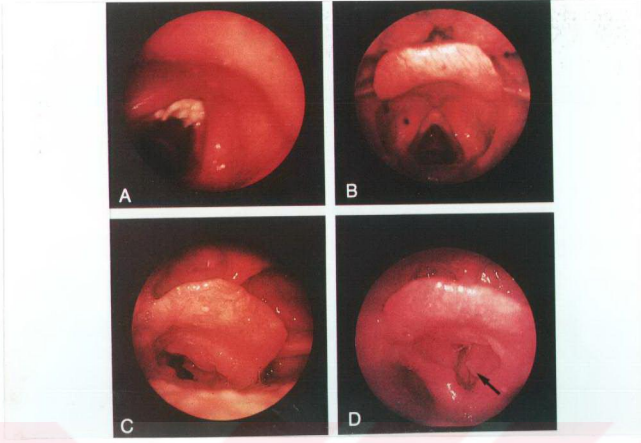
Larenks ve boyuna yönelik kontrastlı tomografi

Manyetik rezonans görüntüleme tetkiki (isteğe bağlı)

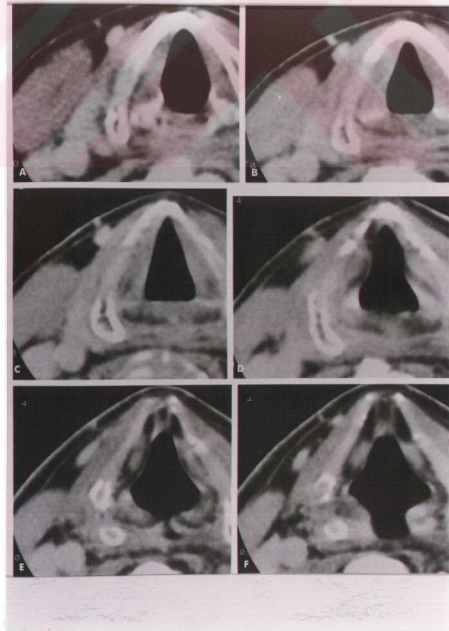
Labratuvar İncelemeleri

Tam kan sayımı ve biokimyasal incelemeler

AJCC ve UICC evrelemesi benzerdir. Supraglottik alandan gelişen tümörlerde, erken T evresi dışında tümörün köken aldığı lokalizasyonu belirlemek güçtür. Tümör kitlesel boyuta ulaştığında, tümörün en büyük olduğu alan başlangıç lokalizasyonu



Resim-10: A-B Ön komissür tutulumu yapmış, T2N0 glottik larenks karsinomu. Tedavi öncesi ve sonrası fiberoptik laringoskopik görünüm.



Resim-11: Larenkse yönelik olarak uygulanan bilgisayarlı tomografi tetkiki.

olarak belirlenebilir. Yine tümörün başlangıç noktasını belirlemek amacıyla görüntüleme yöntemlerinden yararlanılabilir. BT'de tümörün geometrik merkezinin başlangıç noktası olarak alınması önerilmektedir (37).

Supraglottis:

T1: Tümör supraglottiste bir alanda sınırlı, vokal kord hareketleri normal

T2: Tümör supraglottik veya glottik alanda birden fazla bölgeyi tutumörüş, vokal kord hareketleri normal

T3: Vokal kord fiksasyonuna neden olmuş larenkste sınırlı ve/veya post krikoid alan, piriform sinüs mediyal duvarı, preepiglottik alanı tutumörüş tümör

T4: Tiroid kıkırdak tutulumuna neden olmuş ve/veya larenks dışına taşmış tümör (orofarenks, boyun yumuşak doku uzanımı).

Glottis:

T1: Tümör vokal kordlarda sınırlı (ön veya arka komissürü tutumörüş olabilir), vokal kord hareketleri normal

T1a: Tümör bir vokal kordda sınırlı

T1b: Her iki vokal kordu tutumörüş tümör

T2: Tümör supraglottik ve/veya subglottik alana uzanmış, vokal kord hareketleri kısıtlı

T3: Vokal kord fiksasyonuna neden olmuş, larenkste sınırlı tümör

T4: Tiroid kıkırdak tutulumuna neden olmuş ve/veya larenks dışına taşmış tümör (orofarenks, boyun yumuşak doku uzanımı)

Subglottis:

T1: Tümör subglottiste sınırlı

T2: Tümör vokal kordları tutmuş, vokal kord hareketleri normal veya kısıtlı olabilir

T3: Vokal kord fiksasyonuna neden olmuş larenkste sınırlı tümör

T4: Tiroid veya krikoid kıkırdak tutulumuna neden olmuş ve/veya larenks dışına taşmış tümör (orofarenks, boyun yumuşak doku uzanımı).

Boyun:

N1: Aynı tarafta tek 3 cm.'den küçük lenf nodu varlığı

N2a: Aynı tarafta tek 3 cm.'den büyük, 6 cm.'den küçük lenf nodu varlığı

N2b: Aynı tarafta birden fazla, 6 cm.'den küçük lenf nodu varlığı

N2c: Karşı tarafta veya iki taraflı, 6 cm.'den küçük lenf nodu varlığı

N3: 6cm.'den büyük lenf nodu varlığı

Amerika Birleşik Kanser Topluluğu (AJCC)'nin kabul ettiği tanıma göre; horizontal planda ventrikül apeksinin 1 cm altı glottisin alt sınırı olarak kabul edilir. Ancak; vokal kord serbest kenarından itibaren 5mm alt kısmını glottisin alt sınırı olarak benimseyen görüş yaygın olarak kabul görmektedir. Krikotrakeal bileşke altına uzanım trakeal tutulum olarak kabul edilir. BT ve MRG'de belirtilen kıkırdak tutulumlarına çok dikkatle yaklaşmak gerekir. Posterior komissür tutulumu da AJCC'ye göre T1 glottik tümörler içinde sınıflanır. Posterior komissür posterior krikoid kıkırdağı örten müköz membrandır. Glottik kanserin posterior komissürü tutması için öncelikle aritenoid kıkırdağı tutması gerekmektedir. Dolayısıyla tümör daha aritenoid kıkırdağa ulaşmadan önce T2 evresindedir. Nadiren primer olarak posterior komissürden gelişen tümörler ise glottik alandan çok subglottik alan tümörlerine dahil edilmelidir.

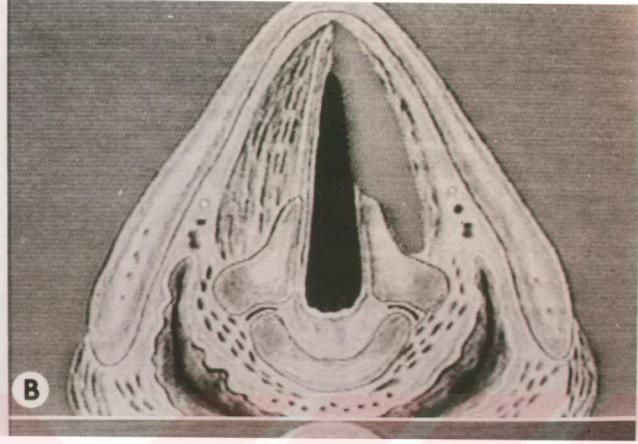
II.6) TEDAVİ

1) Erken Evre (T1-T2) Vokal Kord Kanserleri:

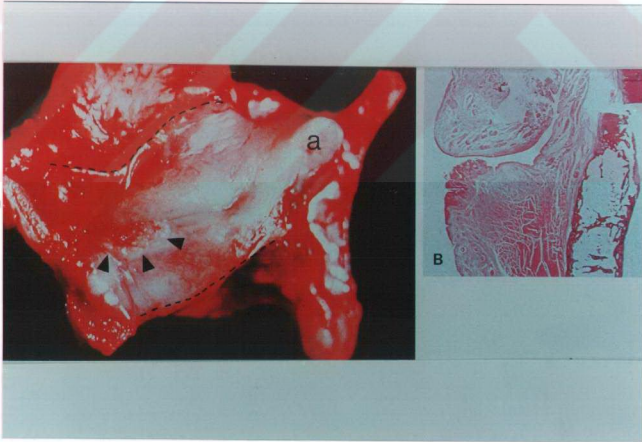
Amaç en iyi fonksiyonel sonuç ve en az ciddi komplikasyon ile kür elde etmektir. Radyoterapi ve cerrahi (kordektomi, lazer eksizyon, hemilarenjektomi) ile elde edilen kür oranları aynıdır, ancak radyoterapi ile elde edilen ses kalitesi daha iyidir ve komplikasyonlar daha azdır. Radyoterapi fonksiyonel sonuç göz önüne alındığında bir çok merkezde tercih edilen tedavi yöntemidir (38,39). Radyoterapi sonrası başarısızlıklarda hemilarenjektomi ile kurtarma tedavileri uygulanabilir. Hemilarenjektomi sonrasında ikinci yineleme durumunda total larenjektomi uygulanmaktadır (40).

Karsinoma in situ tanısı almış olgular korda uygulanacak stripping ile tedavi edilebilir. Ancak, stripping uygulamalarında olası mikroinvazyonların saptanması güçtür. Stripping ile yineleme sıklı ve tekrarlayan operasyonlarla ses telleri kalınlaşarak ses kalitesinin kötüleşmesine neden olur. Erken yineleyen lezyonlarda ve/veya birden fazla yineleme varlığında radyoterapi uygulanmalıdır.

Verrüköz lezyonların radyoterapiye cevabı kötüdür, ayrıca radyoterapi sonrasında invaziv karakter kazanabilirler. Erken verrüköz karsinomlar hemilarenjektomi ile tedavi edilir. Yinelemelerde total larenjektomiye alternatif olarak radyoterapi uygulanabilir. Ancak radyoterapi ile eklenen risk konusunda hasta uyarılmalıdır.



Resim-12: Sağ kordektomi operasyonu.



Resim-13: Vokal kord ön bölümüne yerleşmiş epidermoid karsinom. Hemilarenjektomi makroskopik materyali.

olarak bildirmişlerdir (45). Ön komissür tutulumu olan 61 olguda ise hemilarenjektomi ile elde edilen yaşam oranı %74'tür (27).

Radyoterapi sonrası yinelemelerde kurtarma tedavisi olarak, hemilarenjektomi uygulanabilir. Yinelemelerde hemilarenjektomi endikasyonları şunlardır:

- a- Lezyonun bir kordda sınırlı olması (ön komissür tutulumu dahil)
- b- Aritenoid tutulumunun olmaması
- c- 5 mm den fazla subglottik uzanımı olmayan tümörler
- d- Vokal kord hareketleri normal olan tümörler
- e- Primer tümörün orjinal alanında yineleme yapan, kıkırdak tutulumu olmayan tümörler.

Ancak çok az tümör yineleme anında bu kriterleri taşıdığından, genelde total larenjektomiye gerek duyulur.

Hemilarenjektomi sonrası yinelemelerde radyoterapi ile kurtarma tedavilerinde %50 oranında başarı oranları bildirilmektedir. Lee ve ark.'ları hemilarenjektomi sonrası yineleme görülen 12 olgunun 7'sinde radyoterapi ile başarılı kurtarma tedavisi uygulandığını bildirmişlerdir (46) (Resim-13).

b) Radyoterapi:

Erken evre (T1-T2) glottik karsinomlarda sadece primer tümörü içeren küçük alanlarla tedavi uygulanmaktadır. T1-T2 glottik karsinomlarda lenf nodu tutulumu sıklığı çok düşük olduğundan boyun lenf nodlarına yönelik elektif tedavi uygulanmasına gerek yoktur (47). Büyük T2 tümörlerde alan boyutları 5x5 cm ve genellikle 6x6 cm'dir. Bu boyutlardan büyük alanlarda yapılan tedavilerde kür oranı artmazken yan etki sıklığında artma görülür. Alanlar küçük ve boyun cildi hareketli olduğundan alan sınırları hergün anatomik belirleyicilere bağlı olarak kontrol edilmelidir.

Tedavide Co⁶⁰ veya 4 MV foton enerjilerinden yararlanılır. 6 MV foton enerjisiyle yapılan tedavilere ait çok az veri vardır. Japonya serisinde; ön komissür tutulumu olan T1 glottik kanserli 27 olguda 6 MV foton ile yapılan tedavide % 81, ön komissür tutulumu olmayan olgularda ise % 91 oranında lokal kontrol sağlanmıştır (p= 0.06) (48).

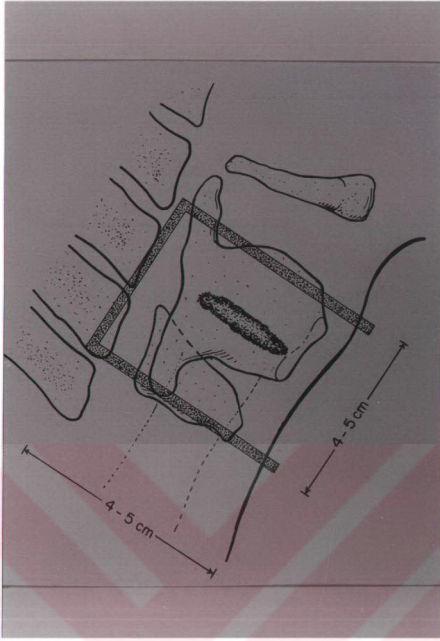
Alan sınırları tümör uzanımına göre belirlenmelidir. Alan üst sınırı genel olarak tiroid çentiğinin ortasından geçer. Minimal T1 tümörlerde alan üst sınırı tiroid çentiğinin hemen altında, daha büyük T1 tümörlerde ise tiroid çentiğinin üzerinde yer alır. Alt sınır krikoid kıkırdığın altından geçer. Vokal kord 2/3 ön kısmına yerleşen lezyonlarda arka sınır; tiroid kıkırdak arkasından, vokal kord 1/3 arka kısmına

yerleşen tümörlerde ise kıkırdığın arka sınırının 1-1,5 cm dışından ve vertebra korpuslarının önünden geçer. Ön sınır, boyun cildinin önünden geçecek şekilde belirlenir. Ön komissür tutulumu olan tümörlerde boyun cildine güvenlik sınırı bırakılması ve alt sınırın krikoid kıkırdak altından birinci trakeal halkayı içerecek şekilde belirlenmesi önerilmektedir (49) (Resim-14).

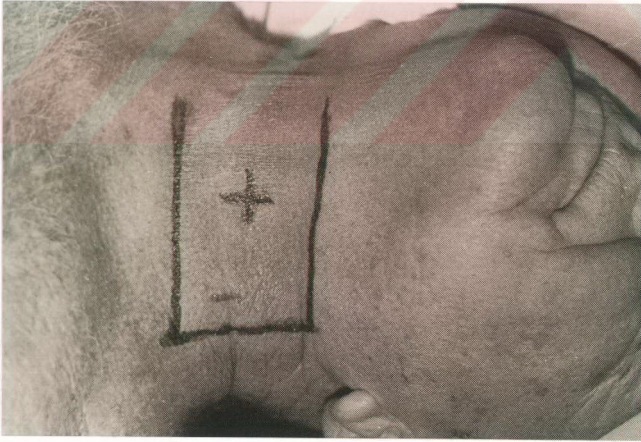
Mendenhall ve ark.'larının tanımladığı gibi olgular lateral dekübitus pozisyonunda da tedavi edilebilirler (50). Bu pozisyon özellikle vokal kordun 1/3 ön kısmına yerleşen tümörlerde uygulanmaktadır (Tavuk kanadı pozisyonu) (Resim-15).

Florida Üniversitesi'nde kullanılan en son doz şemasında; minimal T1 lezyonlarda 5 haftada toplam 25 fraksiyonda 5625 cGy; minimalden daha büyük T1'ler de 5,5 haftada, 28 fraksiyonda 6300 cGy; T2 tümörlerde ise 5,5 haftada 28 fraksiyonda 6300 cGy ve 6 haftada günde 2 kez toplam 62 fraksiyonda 7440 cGy total doz radyoterapi uygulanmaktadır (51). Mendenhall ve ark., fraksiyon başına doz ve total dozun lokal kontrol ve yan etki oranlarına etkisini incelemişlerdir. 5 mm'den küçük ve 15 mm'den büyük T1a ve tüm T1b tümörlerde zaman-doz cevap ilişkisi gösterilememiş ve bunlar değerlendirme dışı bırakılmıştır (51). Total doz aynı olsada fraksiyon başına uygulanan doz düşürüldüğünde (180 cGy), lokal kontrol oranlarında önemli derecede düşüş saptanmıştır (52). Hipofraksiyone tedavilerde lokal kontrol oranları azalırken, yan etki sıklığında artış görülmüştür (53,54).

Teshima ve ark. 4 MV foton ile tedavi edilen 81 T1 glottik karsinomlu olguda yaptıkları randomize bir çalışmada 4.5x5 ve 6x6 cm boyutlarında tedavi alanlarını karşılaştırmışlardır. Bu iki grup arasında lokal kontrol açısından fark yoktur ancak 6x6 cm ile tedavi edilen olgularda daha yan etki sıklığı artmıştır (55). Geçmişte tek kord vokalde yerleşmiş olan tümörler tek yan alan ile tedavi edilmekteydi. Bu teknik ile Co-60 ile yapılan tedavilerde maksimum doz cildin 5 mm altında oluşur ve cilt altı dokusuna tümörden % 10-12 oranında daha fazla doz verilir. Vokal kordların ön kısmına yerleşmiş ve ön komissür tutulumuna neden olmuş olan tümörlerde 3 alanlı tedaviler önerilmektedir. İki yan alan wedge'li, ön alan ise açık olarak tedaviye alınır. 1:1 veya 2:1 yükleme yapılabilir. Yan alanlar 4x4 cm, ön alan ise 3,5x3,5 veya 4x4 cm olarak planlanır. Bu teknikte maksimum doz tümörlü tarafa 1 cm derinde oluşur ve cilt altı dozu, tümör dozundan %5 oranında fazladır (Resim-16). Karşılıklı paralel iki alanla, her iki alan wedge'li ve eşit yüklemeli olarak tedavi planlanırsa maksimum doz her iki yanda ciltten 5 mm derinde oluşur ve cilt altı dokusu, tümör dozunun % 5 fazlasını alır. Çok şişman, boynu yuvarlaklaşmış hastalarda iki ön oblik alanlı tedavi tercih edilir, böylece boynun yan tarafındaki cilt daha fazla korunmuş olur. Medulla



Resim-14: T1N0 glottik larenks karsinomlu olgularda tedavi alanı.



Resim-15: Tavuk kanadı pozisyonu.

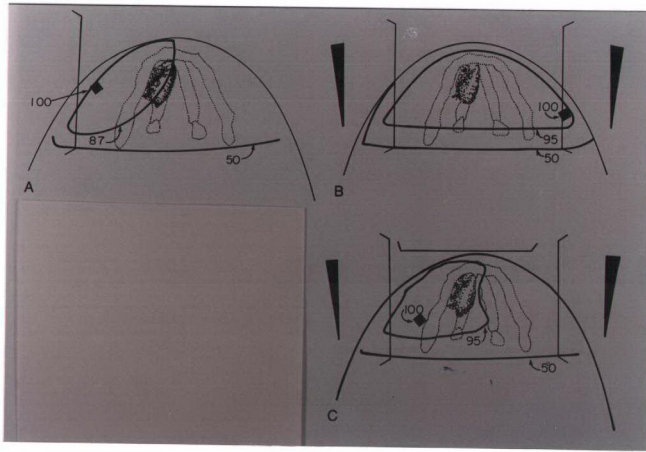
spinalisi korumak için gantriye 45°-60° açı verilir. Bu teknik yan alanlı tedavi tekniğine göre daha karmaşıktır ve uygulaması zordur (50) (Resim-17).

2) Erken Evre Supraglottik Tümörler:

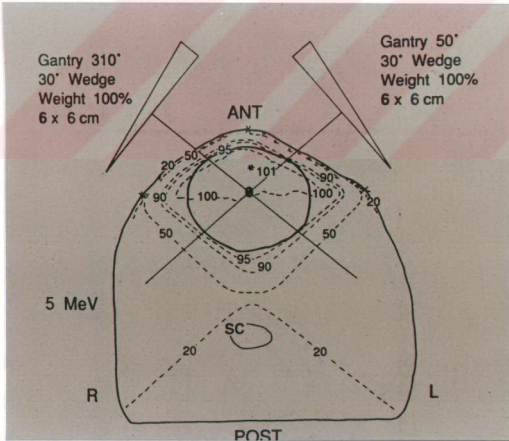
Erken evre iyi prognostik faktörlü grupta radyoterapi veya cerrahi ile elde edilen kür oranları aynıdır. Kötü prognostik faktörlü veya ileri evre olgularda ise total larenjektomi uygulanmalıdır.

Supraglottik larenks karsinomlarında klinik olarak negatif boyunda bile yüksek oranda metastaz saptanması nedeniyle boyuna yönelik elektif tedavi uygulanmalıdır.

Büyük kitlesel infiltratif lezyonlarda sıklıkla supraglottik larenjektomi tercih edilmektedir. Bu olguların yarısından fazlasına operasyon sonrasında radyoterapi uygulanması gerekmektedir. Vokal kord ve subglottik alana uzanan lezyonlar supraglottik larenjektomi için uygun değildir. İyi prognostik grupta bu olgular radyoterapi ile tedavi edilebilir. Preepiglottik alan veya epiglot tutulumu, supraglottik larenjektomi veya radyoterapi için kontrendikasyon oluşturmaz. Freeman ve ark.'ları, preepiglottik alan tutulumunun radyoterapi ile tedavi edilen olgularda lokal kontrole etkisini incelemişlerdir. 31 olguda tümör volümleri tomografi ile belirlenmiştir. %25'den az tutulumlarda lokal kontrol oranlarında küçük bir artış saptanırken, 6 cm³'ün üzerindeki tümör volümlerinde lokal kontrol oranında belirgin bir düşüş saptanmıştır (56). Mendenhall ve ark.'ları, radyoterapi ile tedavi edilen ve primer lezyon lokalizasyonu anatomik olarak supraglottik larenjektomiye uygun olan ve olmayan 129 supraglottik kanserli olguda lokal kontrol oranlarını incelemişlerdir. Bu iki grup arasında lokal kontrol açısından fark bulunamamıştır (57). Vokal kord hareketlerinde azalma ve fiksasyon supraglottik larenjektomi için kontrendikasyondur. Bu olguların radyoterapi ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Ancak tedavi sonuçları vokal kord hareketleri normal olan grupla karşılaştırıldığında belirgin olarak kötüdür (57). Klinik olarak boynu negatif olan hastalarda bile bilateral subklinik hastalık riski oldukça yüksektir. Bu yüzden eğer tedavi yöntemi olarak radyoterapi seçilecek ise boynun her iki tarafına elektif tedavi uygulanmalıdır. Supraglottik larenjektomi uygulanan olgularda yine aynı gerekçe ile bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu tedaviye eklenmelidir (58).



Resim-16: A) Tek vokal kord ön kısmına yerleşen tümörlerde tek alan ile tedavi. Maksimum doz cildin 5 mm altında ve cilt dozu tümörden yüksektir. B) Aynı olguda wedge'li iki alanlı tedavi. Maksimum doz bilateral 5 mm cilt altında ve tümör dozundan %5 fazladır. C) Vokal kord ön kısmına yerleşmiş veya ön komüsur tutulumuna neden olmuş tümörlerde üç alanlı tedavi.



Resim-17: İki ön oblik alan ile tedavi.

a) Cerrahi Tedavi

Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi:

T1- T3 ve seçilmiş T4 tümörlerde kullanılmakta olan cerrahi yöntemdir (59). Erken evre lezyonlarda bu teknik ile mükemmel kür oranlarının yanısıra larenks fonksiyonlarını da korumak mümkündür. Primer tümöre bağlı kord fiksasyonu, aritenoid kıkırdak, ventrikül, piriform sinüs apeksi, interaritenoid bölge, boyun yumuşak dokusu, ön komissür ve dil kökü invazyonu olan olgularda uygulanmamalıdır.

Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi ve Aritenoidektomi:

Aritenoid kıkırdak gövdesi tutulmuş ise yapılır. Kord fiksasyonu, transglottik tümör yayılımını gösterir. Bu yüzden kord fiksasyonu bulunan olgularda bu teknik önerilmez.

Horizontal Subtotal Supraglottik Larenjektomi ve İpsilateral Vokal Kord Rezeksiyonu (3/4 Larenjektomi):

Bu teknik ventrikülü geçen, band ve vokal kordun invaze olduğu supraglottik tümörlerde kullanılabilir. Çok sınırlı sayıda olgu bu teknik için uygundur. Vokal kord fiksasyonu; subglottik tümör yayılımı, kıkırdak invazyonu olan olgularda uygulanmamalıdır.

Hemilarenjektomi Sonrası Radyoterapi Endikasyonları:

- a) Pozitif veya yakın cerrahi sınır
- b) Perinöral yayılım
- c) Boyunda metastatik lenf nodu varlığı
- d) Vallecula, dil kökü, piriform sinüs, farenks duvarı uzanımı
- e) Boyun diseksiyonu uygulanmamış olgular (57,60,61)

b)Radyoterapi

Supraglottik Karsinomlarda; primer lezyon ve her iki yandaki boyun lenf nodları karşılıklı paralel alanlarla tedavi edilir. Boyun konturları düzensiz olduğu için, dozu homojenize etmek amacıyla wedge filtreler kullanılmalıdır. Eğer mümkün ise alan ön sınırındaki cild mandallarla öne doğru çekilerek alandan uzaklaştırılır (62).

Alan üst sınırı; subdigastrik lenf nodlarını içerecek şekilde mastoid çıkıntının altından geçer. Alt sınır; omuzlar el verdiğince boyun lenfatiklerini içerecek şekilde belirlenir.

Arka sınır; sternokleidomastoid kas arkasında yer alır. Ön sınır; tiroid kıkırdak laminasının önünden geçer, mandallarla cilt öne doğru çekilerek alan dışına çıkarılır.

Çok zayıf olgularda, preepiglottik alan tutulumunda, ön komissüre yakın infrahiyoid epiglot lezyonlarında alan ön sınırı cildi tümüyle kapsamalıdır. Klinik olarak negatif

boyunda jugulodigastrik ve orta juguler lenf nodlarını tedavi etmek yeterlidir. 4400 cGy'de alan arka sınırı tümör yerleşimi ve uzanımına bağlı olarak değişmekle birlikte vertebra korpuslarının önüne çekilir. Posterior servikal lenfatiklerde doz 5000 cGy'e kadar e' ile tamamlanır. 5000 cGy'den sonra alan küçültülerek sadece tümör volumü tedavi edilir. Alan üst sınırı tümör uzanımına göre belirlenir. Hyoid kemik alan içine dahil edilmelidir.

Bant ventrikül ve infrahoid epiglot lezyonlarında; alt sınır krikoid kıkırdak altından, suprahyoidepiglottis ve epiglot tepesinde yerleşen tümörlerde ise, vokal kordların altından geçer. Ön sınır aynen bırakılırken arka sınır yine korpus vertebraların önünden geçer. Bu alandan olguya en az 6600 cGy tümör dozunda radyoterapi uygulanmalıdır.

II.7) TEDAVİYE BAĞLI YAN ETKİLER

1) Cerrahiye Bağlı Yan Etkiler:

Vokal kord karsinomlarında tekrarlayan stripping vokal kordlarda kalınlaşmaya ve ses kısıklığına neden olur. Neel ve ark.'ları, kordektomi ile tedavi edilen olgularda %26 oranında ölümcül olmayan komplikasyonlar bildirmişlerdir (44).

Tablo 2- 182 olguda kordektomi komplikasyonları . Mayo Klinik serisi

Erken Postoperatif Komplikasyonlar	Olgu Sayısı
Kardiak arrest	1
Atelektazi ve pnömoni	12
Boyunda ciddi ciltaltı enfeksiyonu	4
Trakotomi alanında veya larenkste kanama	10
Yara iyileşmesinde gecikme ve enfeksiyon ve perikondrit	
Trakotomi gerektiren hava yolu tıkanıklığı	

Geç Postoperatif Komplikasyonlar	Olgu Sayısı
Operasyon alanında granülasyon dokusu	20
Kıkırdak sekestrasyonu	2
Hava yolu tıkanıklığına neden olan laringeal stenoz ve ağ	3
Diğer	11

Washington Üniversitesi Tıp Fakültesinden Gall ve ark. 254 olguda hemilarenjektomi sonrası izlenen komplikasyonları incelemişlerdir. 254 olgunun 17'sinde cerrahi öncesi dönemde radyoterapi uygulanmıştır. Sadece hemilarenjektomi uygulanan 237 olguda komplikasyon oranı %16, preop radyoterapi sonrası hemilarenjektomi uygulanan grupta ise bu oran %23'tür (63).

Tablo-3 Hemilarenjektomi sonrası yan etki sıklığı Washington Ün. Serisi

Sonuçlar	Hemilarenjektomi n=237	Preop radyoterapi + Hemilarenjektomi n=17
Komplikasyon görülmeyen	199 (%84)	13 (%77)
Enfeksiyon	1(<%1)	0
Yara enfeksiyonu	2 (1)	0
Fistül	0	0
Kanama	2 (%1)	0
Karotid arter yırtılması	9 (%4)	1(%6)
Öldürücü yan etki	2 (%1)	0
Diğer	22 (%9)	3 (%18)

Yine aynı çalışmacılar supraglottik larenks karsinomlu 133 olguda, supraglottik larenjektomi sonrası yan etki oranlarını incelemişlerdir. 94 olguda operasyon öncesi dönemde preoperatif radyoterapi uygulanmıştır. Preoperatif radyoterapi kolunda toplam yan etki oranı %29 iken diğer kolda bu oran %41 olarak bildirilmiştir (63).

Cerrahi sınır pozitifliğinde yan etki oranları artmaktadır. Yaş, cinsiyet, ırk, tutulan larenks alanı, primer tümör evresi, düşük doz preoperatif radyoterapi kullanımı, pozitif boyun lenf nodu varlığı ile yan etki oranlarında artış bildirilmemiştir.

2) Radyoterapiye Bağlı Yan Etkiler:

a) Glottik Kanserler

Akut Yan Etkiler: Glottik kanserlerin tedavisinde genelde tedaviye ara verilmesini gerektirecek kadar ciddi akut yan etkiler görülmez. İlk 2-3 hafta boyunca ses kısıklığı düzelmeye başlar. Daha sonraki günlerde radyoterapiye bağlı ödem nedeniyle ses tekrar kısılmaya başlar. Tedavinin 2. haftasından sonra tedavi gerektirmeyen hafif

şiddette boğaz ağrısı görülebilir. Hastaların %50'si boğazda kitle hissinden şikayet ederler. Bunun nedeni aritenoidlerde ve postkrikoid alanda radyoterapiye bağlı olarak gelişen ödemdir. Tedavi tamamlandıktan 2-3 hafta sonra ses kalitesi düzelmeye başlar ve genelde 3 haftadan sonra plato çizer. Hastaların bazıları değişen hava koşulları ile ses kalitesinin değiştiğinden şikayet edebilirler.

Geç Yan Etkiler: Glottik ve supraglottik kanserlerde en sık yan etki larenks ödemedir. Ödemin çözülme hızı; uygulanan radyoterapi dozuna, tedavi alanı boyutlarına, tedavi öncesinde boyun diseksiyonu uygulanıp, uygulanmamasına, hastanın sigara ve alkol kullanmaya devam edip etmemesine ve orjinal lezyonun uzanımına bağlıdır. Kordun posteriorunu tutan tümörlerde, tedavi volümü daha geniş olduğundan, ödem daha belirgindir. Bu durumda ödemin iyileşmesi 6-12 ay sürebilir. Ödeme bağlı klinik semptom varlığında kortikosteroidler (deksametazon) ile semptomatik iyileşme sağlanabilir.

Kıkırdak nekrozu görülme sıklığı; günlük 200 cGy fraksiyon dozunda toplam 6000-7000 cGy total doz ile tedavi edilen olgularda, %1'in altındadır. Genelde tedaviden sonraki ilk yılda ortaya çıkar ancak travmaya bağlı olarak radyoterapiden yıllar sonra da ortaya çıkabilir (64,65). Supraglottik tümörlerde glottik tümörlerden daha fazla görülür. Günlük fraksiyon dozları yükseltildiğinde yan etki sıklığı da artmaktadır (66,67). Kıkırdak nekrozunda belirtiler; ses kısıklığı, ağrı, ödem, kıkırdak üzerinde duyarlılık, nefes darlığıdır. Aspirasyon pnömonisi, larenks absesi, laringokutanöz fistül gelişebilir. Bu olgularda hiperbarik oksijen ve antibiyoterapi ile başarılı sonuçlar bildiren yazarlar mevcuttur (68).

b) Supraglottik Kanserler:

Akut yan etkiler: 180 - 200 cGy fraksiyon dozunda uygulanan tedavilerde 2. haftanın sonunda boğaz ağrısı ortaya çıkar. Bu yakınma tedavi bitiminde 3-4 hafta sürebilir. Tükrük bezlerinin radyoterapiden etkilenmesine bağlı olarak ağız kuruluğu, tat duyusunda kayıp ve glottik alanda kitle hissi yakınmaları görülür. Sıklıkla ilk 2 haftada beliren radyoterapiye bağlı ödem trakeotomi gerektiren hava yolu darlığına neden olmaz. Radyoterapiye bağlı yan etkiler genelde tedavi sonrasındaki 3-4 haftada iyileşir.

Geç yan etkiler: Radyoterapiye bağlı olarak gelişen en sık yan etki geçici lenfödemedir. Supra ve infrahyoid epiglottik lezyonlarda tedaviye bağlı olarak gelişen hafif ödem genelde yutma güçlüğüne, nefes darlığına ve aspirasyon problemlerine neden olmaz. Porus epiglottisi tutan tümörlerde bile kıkırdak nekrozu oranı yüksek değildir.

Shukovsky ve ark., 114 supraglottik larenks yerleşimli epidermoid karsinomlu olguda ciddi yan etki sıklığını analiz etmişlerdir. 5 hastada kıkırdak nekrozu, 7 hastada ciddi ödem bildirmişlerdir. Bu olguların tümünde tedavi volümü geniştir ve 7 haftada 7000 cGy'in üzerinde radyoterapi uygulanmıştır (86).

Florida Üniversitesi'nde uygulanan hiperfraksiyone radyoterapi deneyiminde, radyoterapiye bağlı yan etkilerde, basamaklı doz-cevap eğrisi varlığı gösterilmiştir (87).

III-) AMAÇ

Erken evre larenks karsinomlarında tedavi ile kür oranı oldukça yüksektir (57). Tedavi sonuçları açısından cerrahi veya radyoterapi ile eşit tümör kontrolü sağlanır (44,58,60). Ancak tedavi sonuçları kadar, tedavi sonunda hastada elde edilen fonksiyonel sonuç da önemlidir. Radyoterapi sonrası ses kalitesi birçok seride cerrahiye oranla daha iyidir (38,45). Tedavi tekniğinin seçilmesinde tümörün yerleşim ve yayılım alanının tam olarak belirlenmesi gereklidir.

Bu da; tedavi öncesinde hastaların, fizik muayene, fiberoptik laringoskopi, bilgisayarlı tomografi ve direkt laringoskopik tetkik ile tam olarak değerlendirilmesiyle sağlanır. Erken evre larenks karsinomlu olgularda tedavi şekli tedaviyi yönlendiren birimler tarafından ortak olarak belirlenmelidir (KBB uzmanları ve Radyasyon Onkologları). Bu amaçla Baş-Boyun Kanseri Grubu oluşturulmuş olup, hastalar bu grup tarafından hazırlanan prospektif protokollere uygun olarak tedavi edilmektedir. Bu çalışmada protokol kapsamında yer alan T1-T2 glottik larenks karsinomlarına ait ön sonuçlar değerlendirilmiştir.

IV) HASTALAR VE METOD

Bu çalışmada Ağustos 1991 ile Haziran 1995 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Baş-Boyun Kanseri Grubunda (DEBBKG) prospektif olarak yürütülmekte olan larenks kanserleri tedavi protokolüne uygun olarak tedavi edilen, 44 olguya ait ön sonuçlar bildirilmiştir.

IV.1) LARENKS KARSİNOMU GÖRÜLME SIKLIĞI

Ağustos 1991 ile Haziran 1995 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne başvuran toplam hasta sayısı 2413'tür. Bu olguların 379'u baş-boyun bölgesinde lokalize karsinom tanısı almıştır (%15.7). 379 baş-boyun karsinomlu olgunun ise 44'ünü erken evre larenks karsinomu tanısıyla definitif radyoterapi için kliniğimize başvuran olgular oluşturmaktadır (%11.6).

IV.2) RADYOTERAPİ GENEL PRENSİPLERİ

Supraglottik larenks karsinomlu hastalarda tedavi öncesinde diş bakımı gereklidir. Hastaların çoğunun başlangıçta diş sorunları varken, bir kısmında da ışınlama sırasında oluşacak ağız kuruluğu nedeniyle diş çürükleri gelişmektedir. Bu yüzden kötü durumdaki dişlerin başlangıçta çekimi önemlidir. Tedavi sonrası dönemde protezlerin yapımını kolaylaştıracak şekilde sağlam dişlerin bırakılmasında yarar vardır. Florlu diş temizleyiciler kullanmak yararlıdır.

Işınlama sırasında gelişecek farengeal ağrılar beslenmeyi güçleştirir ve kilo kaybına neden olur. Lokal anesteziğin kullanımı yanısıra uygun diyet programı önerilmelidir (Bölünmüş öğünler, krema yumurta sarısı gibi gıdalar ile birlikte sıvı ve ezilmiş besinler önerilebilir). Gerekirse nasogastrik sondayla veya parenteral beslenme düşünülmelidir.

Sigara içimi mutlak engellenmelidir. Dumanın inhalasyonu mukoziti artırır. Alkol alımı da kesilmelidir.

Işına bağlı mukozit ve cilt reaksiyonları hastaların çoğunda görülür. Başlangıçtan itibaren günde 4-6 defa gargara önerilir. Cilt iyi gözlenmelidir. Sakal traşı önerilmez. Islak deskuamasyon gelişmesi halinde destekleyici tedaviler önerilir.

Tedavi Pozisyonu: Dorsal dekübitis en sık kullanılan pozisyonudur. Burada hasta sabittir, aygıt hasta çevresinde döner. En büyük güçlük hergün aynı pozisyonu sağlamaktır. Doğru pozisyon için lazer ışıklarından yararlanılır. Bu teknikte kalıp kullanmak şarttır.

Kalıplar: Hasta pozisyonu sabitleştirmek için mutlak gereklidir. Her hasta için ayrı hazırlanır. Bu amaçla düşük dereceli termal plastik (polykaprolakton-orfit) kullanılır. Hasta kalıp odasında sırt üstü yatarken plastik kalıp ısıtılarak yumuşatılır ve hastanın yüzünü sıcaktan koruyacak gazlı bez yerleştirildikten sonra kişiye özel maske yapılır.

Simulasyon: Radyoterapide kullanılan tekniklerin tümü baş boyun kanserlerinin tedavisinde kullanılır. Klinik bilgiler ışığında, tümör uzanımına uygun olarak alan sınırları belirlenir ve maske üzerine çizilir. Bilgisayarlı tomografiden yararlanılarak tümörün yayılımına uygun dozimetrik koşullara sahip teknik hastaya uygulanır ve verifikasyon amacıyla film çekilir.

Tedavi: Simulasyon da tanımlanmış volümün uygun aygıt, teknik ve referans parametrelerine uygun olarak yürütülür. Konvansiyonel olarak haftada 5 kez ve her tedavi gününde tüm alanların tedavisi şeklinde yürütülür, hafta 10 Gy tümör dozu radyoterapi verilir. Tedavi sırasında en az haftada bir kez olmak üzere hastalar hastalık ve tedavi etkileri açısından değerlendirilir.

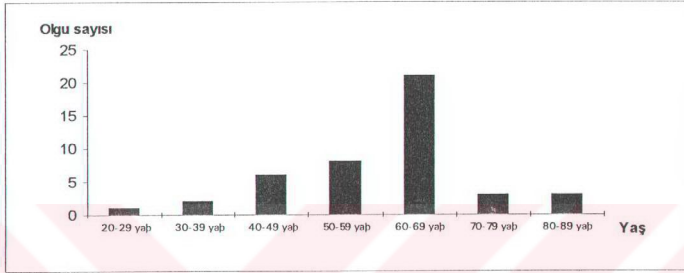
IV.4) KLİNİK ÖZELLİKLER VE BULGULAR:

1) Yaş ve Cinsiyet

Hastaların 43'ü erkek (%97), biri kadındır (%3). Yaş dağılımı 27 ile 87 yaş arasında değişmekte olup median yaş 61'dir.

Şekil-1: Olgularda yaş dağılımı.

n=44



2) Performans Durumu

Olguların performansı Karnofsky performans skalasına göre belirlenmiştir. Buna göre 40 olguda performans durumu 90 ve 100, 4 olguda ise 80 olarak belirlenmiştir.

Tablo-1 Olgularda performans dağılımı

n= 44

Performans Durumu	n	%
90-100	40	91
80	4	9

3) Alışkanlıklar

Tüm olgular en az 20 yıl 20 adet/gün olmak üzere kronik sigara içicisidir (%100). Bir olgu 25 yıl 30 adet/gün sigara içmiş ve son 15 yılda sigarayı bırakmıştır.

4) Semptomlar

Başlangıç bulgusu; 43 olguda aralıklı veya ilerleyici ses kısıklığı (%97.7), supraglottik larenks karsinomlu 1 olguda boğaz ağrısı ve boğazda takılma hissi (%2.3)'dir. Ses kısıklığı yakınması olan 1 olguda refere otalji yakınması da mevcuttur.

Olgularda başlangıç semptomu ile tanı konuluncaya kadar geçen süre incelenmiştir.

Tablo-2: Başlangıç semptomu ile tanı arasındaki süre n = 44.

Süre	n	%
0 - 4 ay	24	54.5
4 - 8 ay	9	20.5
8 - 12 ay	7	15.9
12 ay ↑	4	9.1

5) Evreleme

Fizik muayene: İndirekt laringoskopi ve ayrıntılı boyun lenf nodu muayenesi.

Fiberoptik laringoskopi: Tüm olgularda fiberoptik bakı için Karl Storz ve Fuji marka laringoskoplara kullanılmaktadır.

Direkt laringoskopi ve biopsi genel anestezi altında yapılarak, biopsi alınmaktadır.

Akciğer Grafisi

Larenks ve boyuna yönelik bilgisayarlı tomografi tetkiki.

6) Lezyonların Yerleşimi ve Evre Dağılımı

40 olguda tümör glottik (%90.9), 4 olguda supraglottik yerleşimlidir (%9.1). Olguların tümör yerleşimi ve evre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Olgularda tümör yerleşimi ve evre dağılımı

n = 44

Yerleşim	Tıns No	T ₁ NO	T ₂ NO
Glottik	6 (%13.6)	29 (%65.9)	5 (%11.4)
Supraglottik		1 (%2.3)	3 (6.8)

7) Histopatolojik Tanı:

Hastanemizden ve dış kurumlardan gönderilen tüm olgularda histopatoloji preparatları tek bir patolog tarafından değerlendirilmiştir. Buna göre 6 olgu in situ (%13.6), 37 olgu (%84) invaziv epidermoid karsinom tanısı almıştır. 87 yaşındaki T2N0 evresindeki 1 olguda ise histopatolojik tanı küçük hücreli karsinomdur (%2.4)

Tablo-4: Histopatolojik tanı dağılımı;

n=44

	n	%
Karsinoma insitu	6	13.6
Epidermoid karsinom	37	84
Küçük hücreli karsinom	1	2.4

8) Tanı Yöntemi

Hastanemiz KBB kliniğinden refere edilen olgularda protokole uygun olarak sadece tanıya yönelik olarak biopsi uygulanmıştır. Ancak hastanemiz dışından refere edilen olgularda biopsi yanında diğer cerrahi yöntemlerde uygulanmıştır.

Tablo- 5: Olgularda uygulanan cerrahi türü;

n=44

Cerrahi Türü	n	%
Biopsi	28	63.6
Stripping	12	27.2
Kitle Eksizyonu	2	4.6
Polipektomi	1	2.3
Korpektomi	1	2.3

9) Lezyonların Glottis İçinde Yerleşimi

Karsinoma insitu, Tins ve T1 epidermoid karsinom tanısı alan olgularda, lezyonların glottis içindeki yerleşimi belirlenmiştir.

18 olguda tümör sol kord vokalde (%51.5) yerleşmiş iken, 11 olguda her iki kord vokalde (%17) tutulum saptanmıştır.

Tablo- 6: T1 ve Tins evresindeki tümörlerin glottis içindeki yerleşimi; n = 35

Yerleşim	n	%	Ön Komissür Tutulumu
Tek CV 1/3 ön	14	40	5
Tek CV 1/3 orta	3	86	
Tek CV 1/3 arka	3	86	
Tek CV total	9	25.7	3
İki CV	6	17.1	5

İki kord tutulumu görülen 6 olgunun 4'ünde tümör kord vokallerin 1/3 ön kısmına yerleşmiştir (%66.6) ve bu 4 olgunun tümünde ön komissür tutulumu vardır (%100). 1 olguda tümör her iki kord vokali boydan boya invaze etmiştir. Bu olguda da ön komissür tutulumu söz konusudur. 1 olguda ise tümör her iki vokal kordda 1/3 orta kısma yerleşmiştir (%16.7).

Tek vokal kord 1/3 ön kısma yerleşmiş 14 olgunun 5'inde (%35.7), ve tek kord vokalde total tutulum saptanan 9 olgunun 3'ünde (%33.3), ön komissür tutulumu belirlenmiştir.

10) DEÜ Radyasyon Onkolojisi Kliniğine Hasta Gönderen Kurumlar

Erken evre larenks karsinomu tanısı ile başvuran her olguda; olgunun gönderildiği kurum ve gönderen hekim adı dosyalara kaydedilmektedir. Buna göre kliniğimize hasta gönderen kurumların dağılımı belirlenmiştir:

Tablo-7: DEÜ Rad.Onk. ABD'na hasta refere eden kurumların dağılımı; n = 44

Kurum	n	%
DEÜ KBB Kliniği	23	52.3
Dış Kurumlar	21	47.7

11) Biopsi ile Tedaviye Başlama Tarihi Arasındaki Süre

Biopsi tarihi ile tedaviye başlama tarihi arasındaki süre, geriye dönük olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Erken evre larenks karsinomu tanısı ile definitif radyoterapi için kliniğimize refere edilen 44 olguda biopsi tarihi ile tedaviye başlama tarihindeki süre 5 gün ile 139 gün arasında değişmekte olup, median 22 gündür. KBB Kliniği'nden refere edilen olgularda ise bu süre; 5 gün ile 85 gün arasında değişmekte olup, median 18 gündür.

Tablo-8: Biopsi tarihi ile tedaviye başlama tarihi arasındaki süre n=44

Süre	n	%
28 gün ve <	27	61.4
28 - 56 gün	11	25
56 gün >	6	13.6

12) Tedavi

Tüm erken evre larenks karsinomlu olguda definitif amaçlı radyoterapi uygulanmıştır. Tüm olgularda tedavi sırasında hareketsizliği sağlamak için düşük ısıli termal plastik materyal kullanılarak (polikaprolakton-orfit) kişiye özel maske yapılmıştır. Olgular bu maske ile simülasyona alınarak, alan maske üzerine belirlenmiş ve her tedavide tekrarlanırlığı sağlanmıştır (Resim-18). Simülasyon sonrasında olgular, tomografi ünitesine götürülerek, simülasyonda belirlenen alan merkezinden geçen tek kesit elde edilmiş ve bu kesit üzerine bilgisayarlı tedavi planlaması yapılmıştır (Resim-19, Resim-20, Resim 21).

Bu plan üzerinde uygun doz dağılımını sağlayan CO⁶⁰ veya 6 MVX ışını ile karşılıklı paralel genellikle 5x5 veya 6x6 cm alanlarla ve uygun doz dağılımını sağlayan kama filtreler (15°-45°) kullanılarak tedavi uygulanmıştır (Resim-22, Resim 23). T2NO supraglottik yerleşimli olgularda servikal lenfatikler tedavi alanına dahil edilmiş ve 50 Gy total doz radyoterapi uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen olguların tümü planlanan tedaviyi tamamlamış ve hiçbir hastada tedaviye ara verilmemiştir. Radyoterapi dozu 33-35 fraksiyonda, 1.8-26 cGy/gün fraksiyon dozunda, orta hatta toplam 66-70 Gy'dir. Tüm olgularda tedavi 6.5-7 haftada tamamlanmıştır.

13) Tedavide Kullanılan Enerji ve Alan Boyutları

Serimizdeki 21 olgu CO⁶⁰ (%47.7), 23 olgu 6 MV foton (%52.3) enerjisi kullanılarak tedavi edilmiştir.

Tablo-9: Tedavide kullanılan enerji dağılımı n =44

Enerji	n	%
CO ⁶⁰	21	47.7
6 MVX	23	52.3

Tablo-10: Erken evre larenks karsinomlu olgularda alan boyutu dağılımı n = 44

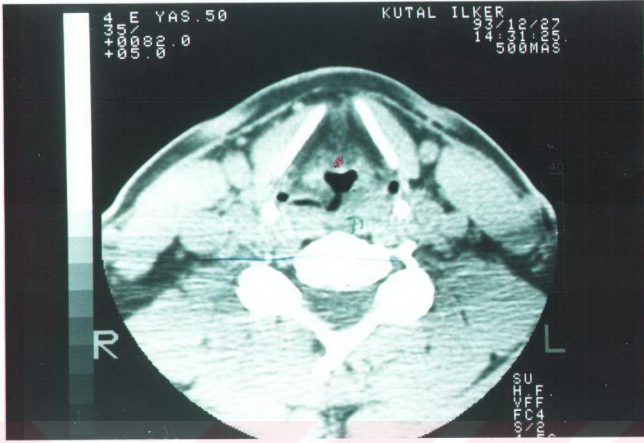
Alan Boyutu	n	%
36 cm ² ve <	19	43.2
36 cm ² ve >	25	56.8



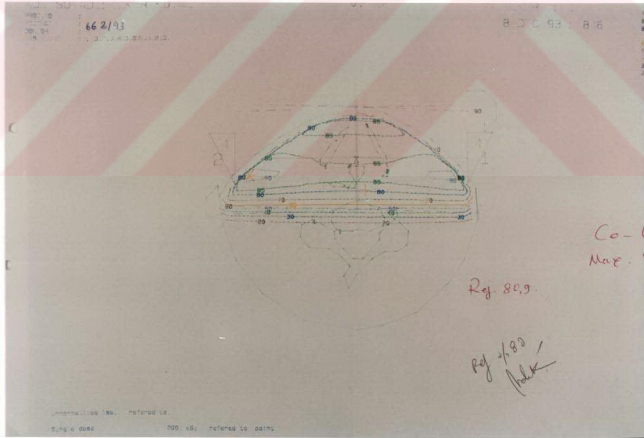
Resim-18: T1N0 supraglottik larenks karsinomlu bir olguda maske ile simülasyon uygulaması.



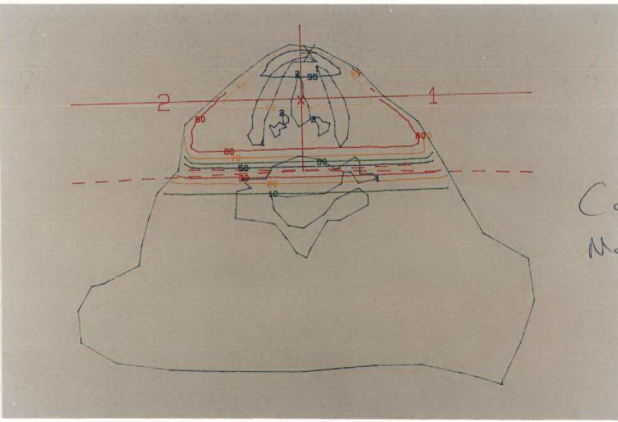
Resim-19: T1N0 glottik larenks karsinomlu bir olguda simülasyon grafisi.



Resim-20: T1N0 glottik larenks karsinomlu bir olguda alan merkezinden geçen bilgisayarlı tomografi kesiti.

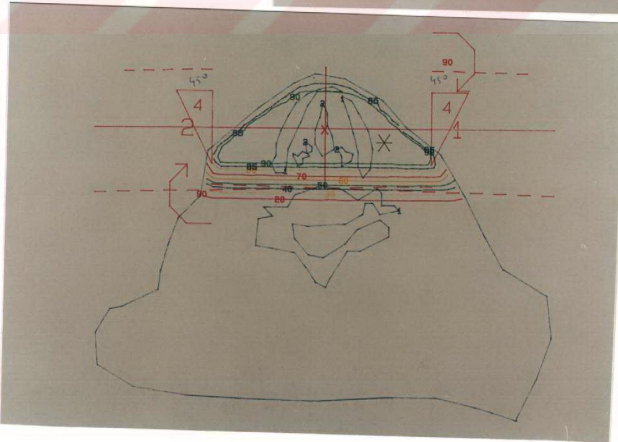
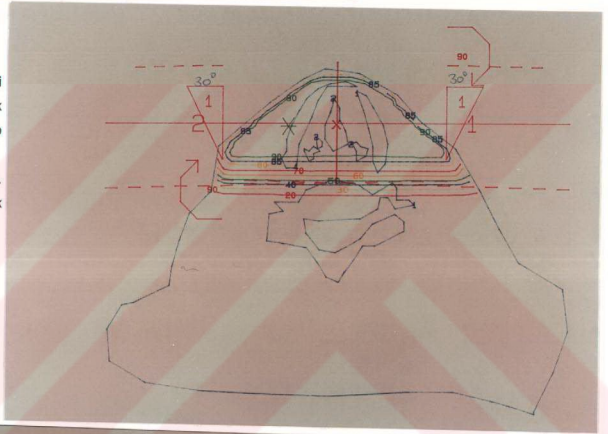


Resim-21: Alan merkezinden geçen tek kesit üzerinde bilgisayarlı tedavi planlaması.

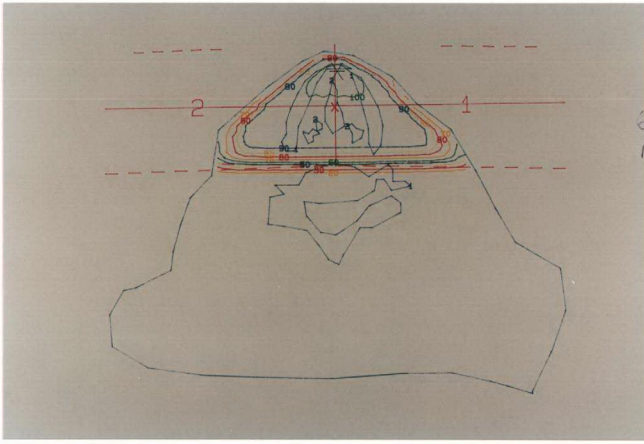


Resim-22: A) T1N0 1/3 ön yerleşimli glottik larenks karsinomlu olguda açık alan ile tedavi. Maksimum doz 99 olup ön kommissürde oluşmuştur.

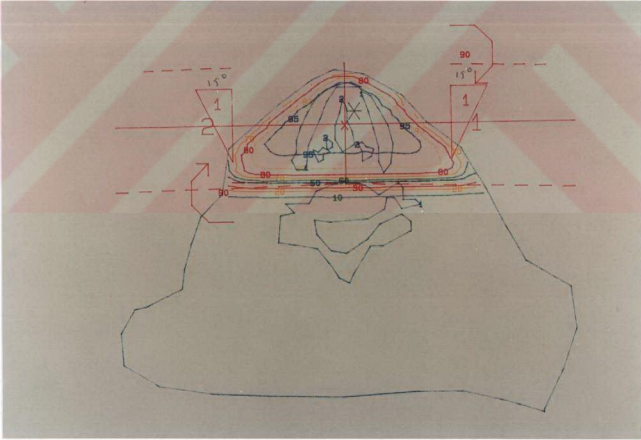
B) Aynı olguda 30° wedge ile tedavi. Maksimum doz 95'tir ve tiroid kırıldak düzeyindedir.



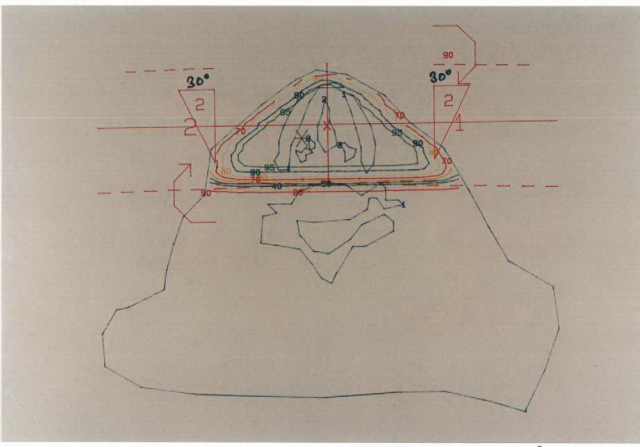
C) T1N0 1/3 arka glottis yerleşimli olguda 45° wedge ile tedavi.



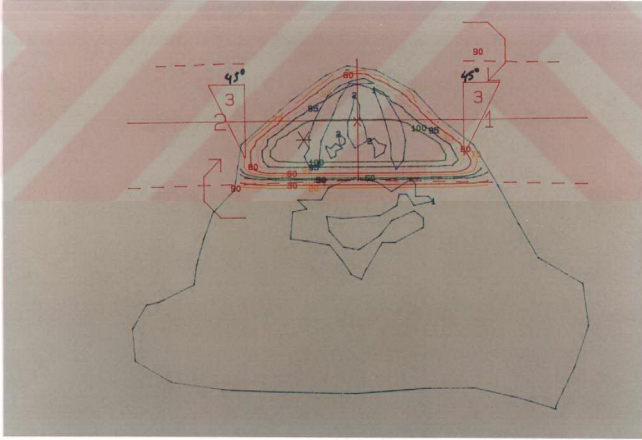
Resim-23: A) T1N0 ön komissür tutulumuna neden olmuş, 1/3 ön glottis yerleşimli larenks karsinomlu olguda 6 MVX enerjisi ile karşılıklı paralel açık alanlı tedavi. Maksimum doz 102.5 olup ön komissürde gerçekleşmiştir.



Resim-23: B) Aynı olguda 6 MVX ışını ile 15° wedge kullanılarak uygulanan tedavi. Maksimum doz 99 olup 1/3 ön kısımda oluşmuştur. Tedavi volümü içinde %10'dan fazla doz farkı olduğuna dikkat ediniz.



Resim-23: C) T1N0 1/3 orta yerleşimli glottik larenks karsinomlu olguda 6 MVX ve 30° wedge ile planlanan tedavi. Maksimum doz noktası 99.3 olup tümör lokalizasyonunda oluşmuştur.



Resim-23: D) T1N0 1/3 posterior yerleşimli glottik larenks karsinomlu olguda 6 MVX ve 45° wedge ile planlanan tedavi. Maksimum doz noktası 102 olup tümör lokalizasyonunda oluşmuştur.

14- Olgularda BED Değerleri

Tüm olgularda biyolojik eşdeğer doz değerleri geriye dönük olarak hesaplandı. BED değerleri;

$$BED = N \cdot D \cdot \left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta}\right)$$

formülü kullanılarak hesaplandı (69). Bu formülde;

N: Fraksiyon sayısı

D: Gray cinsinden fraksiyon dozu

α / β oranı: Geç etkiler için 3, erken etkiler için 10 olarak alındı.

Tablo-11: Olgularda geç etkiler için BED değerleri. n=44

BED	n	% 100
116.2 Gy ₃	9	20.4
112.3 Gy ₃	1	2.3
109.5 Gy ₃	31	70.5
106.2 Gy ₃	2	4.5
99.6 Gy ₃	1	2.3

Olgularda geç etkiler için hesaplanan BED değerlerin 116.2 Gy₃ ile 99.6 Gy₃ arasında değişmekte olup, ortalama 110.5 Gy₃'tür.

Tablo-12: Olgularda erken etkiler için BED değerleri. n=44

BED	n	% 100
84 Gy ₁₀	9	20.4
82.8 Gy ₁₀	1	2.3
79.2 Gy ₁₀	31	70.5
76.8 Gy ₁₀	2	4.5
72 Gy ₁₀	1	2.3

Erken etkiler için hesaplanan BED değerler ise, 84 Gy₁₀ ile 72 Gy₁₀ arasında değişmekte olup, ortalama 79.9 Gy₁₀'dur.

IV) SONUÇLAR

Tedavi sonu 2. ayda yapılan yanıt değerlendirmesinde, tüm olgularda tam tümör regresyonu elde edilmiştir. Olgularda erken dönemde; ışınlanan alan cildinde eritem, kuru desquamasyon ve yutma güçlüğü gelişmiştir (RTOG GI Cilt ve Mukoza yan etkisi). Geç dönemde ise olgularda; ışınlanan alan cildinde cilt altı atrofisi, pigmentasyon artışı ve larenkste ödem şeklinde geç yan etkiler gözlenmiştir (RTOG/EORTC-GI). T1N0 glottik yerleşimli bir olguda ise tedavi sonu 5. ayda kondronekroz gelişmiş (RTOC-GIV) ve üç kez yapılan biopsi ile kıkırdak nekrozu doğrulanmıştır (%2.27). Bir olguya yüksek doz antibiotik tedavisi uygulanmış ve hastanın yakınmalarında %50 oranında gerileme saptanmıştır.

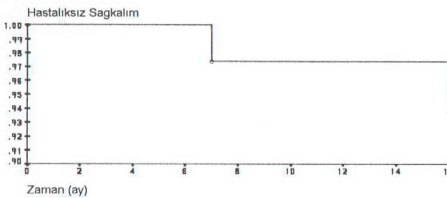
Hastalardan tedavi öncesi ve sonrasındaki ses kalitelerini değerlendirmeleri istenmiş; 34 olgu (%77.3) tedavi sonrasındaki ses kalitesini "çok iyi" olarak tanımlarken, 9 olguda (%20.4) "iyi derecede" bir ses kalitesi elde edilmiştir. Kordektomi sonrasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle radyoterapi uygulanan bir olguda ses kalitesi "kötü"dür (%2.3).

Olguların takip süresi 4 ay ile 47 ay arasında değişmekte olup median takip süresi 19.5 aydır.

Eşlik eden akciğer primer olan 3, hastalık dışı nedenlerle (trafik kazası, hipertansif serebral hemoraji) kaybedilen 2 olgu çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. 1 olgu kayıp (%2.5), 1 olguda 17. ayda bölgesel (%2.5), 1 olguda 7. ayda lokal yineleme saptanmıştır (%2.5). Diğer 36 olgu hastaliksız olarak takiptedir (%92.3).

Olgularda SSPS istatistik programı kullanılarak, Kaplan-Meier yöntemi ile hastaliksız sağkalım oranı saptanmıştır. 19.5 aylık takipte, 39 olguda hastaliksız sağkalım oranı %94.5'tir.

Şekil-2 Olgularda hastaliksız sağkalım oranları n=39



VI) TARTIŞMA

Larenks kanseri tedavisinde amaç, en az yan etki ile optimum tedavi edilebilme oranı ve en iyi fonksiyonel sonuç elde etmektir. Lokal ve bölgesel tedaviler cerrahi ve radyoterapidir. İki tedavi yöntemi arasında seçim sadece elde edilen lokal kontrol oranlarına bakılarak yapılmamalı; aynı zamanda ses fonksiyonunun korunabildiği hasta oranı ve tedavi sonrası elde edilen ses kalitesi de dikkate alınmalıdır.

Neel ve ark.'ları kordektomi ile tedavi edilen 182 erken vokal kord karsinomlu olguda 4 larenks, 3 boyun yinelemesi bildirmişlerdir. 3 olgu vokal kord karsinomu nedeniyle kaybedilmiştir (%2) (44). Ogura ve ark.'ları hemilarenjektomi ile tedavi edilen 281 olguda, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranını %91 olarak bildirmişlerdir. Bu olgularda lokal yineleme oranı %4, boyun yinelemesi oranı %2'dir. Tedavi başarısızlıklarında kurtarma tedavileri ile %74 oranında başarı sağlanmıştır (45).

Sessions ve ark.'larının çalışmasında ön komissür tutulumu olan 61 olguda hemilarenjektomi ile elde edilen sağkalım oranı %74'tür. 3 olguda lokal (%5), 3 olguda da boyun yinelemesi (%5) bildirilmiştir (27).

Som, posteriora doğru tümör uzanımı olan (vokal proses ve aritenoid) 130 olguda, aynı taraf aritenoidi de içerecek şekilde hemilarenjektomi operasyonu uygulamıştır. 104, T2 olguda lokal kontrol oranı %74'tür (70).

Erken evre (T1-T2) larenks karsinomlarında tek başına radyoterapi ile tedavi edilebilirlik oranı oldukça yüksektir (%72-100) (38,48,52,57,71,72,73,74,75,76,77, 78, 79,80).

Florida Üniversitesinde 1964-1984 yılları arasında T1-T2 glottik karsinomlu 304 olguya definitif amaçlı radyoterapi uygulanmıştır. T1a tümörlerde tümör volümüne bağlı olarak 5 yıllık lokal kontrol oranları %90-%100 arasında değişmektedir (Tümör; <5 mm, 5-15 mm, >15 mm). T1b evresindeki 31 olguda lokal kontrol oranı %94, T2a evresindeki 65 olguda %85, T2b tümörlerde ise %72'dir. Tedavi başarısızlıkları %88-97 oranında cerrahi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (51). Bu çalışmada ön komissür tutulumu lokal kontrol oranını olumsuz yönde etkilememiştir. Olgularda orta şiddette ve ciddi yan etki oranı %3'tür (laryngeal ödem, kondronekroz, yağ nekrozu dahil). Tek alanlı tedavi tekniği bırakıldıktan sonra, karşılıklı paralel iki alanlı tedavi uygulanan olgularda yan etki oranı %1'den azdır (57).

Total doz aynı olsada fraksiyon başına uygulanan doz düşürüldüğünde (180 cGy), lokal kontrol oranlarında önemli derecede düşüş saptanmıştır (52). Hipofraksiyone

tedavilerde lokal kontrol oranları azalırken, yan etki sıklığında artış görülmüştür (53,54).

Bizim çalışmamızda tek başına radyoterapi ile tedavi edilen 39 adet larenks karsinomlu olguda, 1 lokal (%2.5), 1 bölgesel (%2.5) yineleme saptanmıştır. Çalışma kapsamı dışında bırakılan 5 olguda (2. primer akciğer karsinomu, trafik kazası nedeniyle kaybedilen olgular.) yapılan son kontrol muayenesinde larenks ve boyunda hastalık tespit edilmemiştir. Değerlendirmeye alınan 39 olguda, 19.5 aylık lokal kontrol oranı %92.3, hastalıksız sağkalım ise %94.5'tir

Tek başına radyoterapi ile tedavi edilen olgularda, cerrahi ile eşit lokal kontrol oranları elde edilirken, gelişen yan etkiler cerrahi kolunda daha yüksektir (44,45,63). Tedavi şeklinin belirlenmesinde uygun evreleme yapılması çok önemlidir. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular; indirekt-direkt laringoskopi, PA Akciğer grafisi, larenks ve boyuna yönelik bilgisayarlı tomografi tetkiki ile evrelendirilmektedir. Hastalarda var olabilecek kıkırdak invazyonlarını direkt laringoskopik tetkik ile ortaya koyabilmek mümkün değildir. Larenkse yönelik olarak yapılacak bilgisayarlı tomografi tetkiki ile kıkırdak invazyonu veya larenks çevresi yumuşak dokuya yayılım saptanabilir (33,34,35,81,82). Bizim serimizdeki tüm olgulara larenks ve boyuna yönelik bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılmıştır. Ancak bilgisayarlı tomografi öncesi T1-T2 evresine dahil edilip, BT sonrası T4 evresine atlayan olgu yoktur.

Kanada Radyasyon Onkologları Birliği'nin belirlediği standartlara göre histopatolojik tanı ile hastanın bir radyoterapi kurumuna refere edilmesi arasındaki süre 2 haftayı aşmamalıdır. Radyoterapi kurumlarına refere edilen olgularda, konsültasyon ve değerlendirme en kısa sürede yapılmalı ve maksimum 15 gün içinde tedaviye başlanmalıdır. Ontario'da 1982-1991 yılları arasında 7 kanser tedavi merkezinin katılımı ile gerçekleştirilen bir çalışmada, larenks karsinomu tanısı ile definitif radyoterapi uygulanan olgularda histopatolojik tanı ile tedaviye başlanması arasındaki süre 30.3 gün olarak hesaplanmıştır (83).

Bizim çalışmamızda ise, bu bekleme süresi genel olarak 5 gün ile 139 gün arasında değişmekte olup median 22 gündür. Hastanemiz KBB kliniğinden refere edilen olgularda ise bu süre; 5 gün ile 85 gün arasında değişmekte olup, median 18 gündür.

Radyoterapi tekniği ve dozu tüm olgularda standarttır. Olgular genellikle 5X5 cm, karşılıklı paralel alanlarla, Co⁶⁰ (%47.7 olgu) veya 6 MVX ışını (%52.3 olgu) kullanılarak tedavi edilmişlerdir. Tüm olgularda alan merkezinden geçen tek kesit üzerinde izodoz çalışması yapılmıştır.

Literatürde 6MVX ışını kullanılarak uygulanan tedavilere ait veri azdır. Foote ve ark.'larının çalışmasında Co⁶⁰ ile yapılan erken evre larenks karsinomu tedavileri ile 4 ve 6MVX ışını ile yapılan tedavilerin sonuçları karşılaştırılmıştır. 6300 cGy'nin üzerindeki total dozlarda lokal kontrol oranlarında istatistiksel anlamlı artış saptanmıştır (lokal kontrol %92). Çalışmanın sonunda yazarlar 6 MV foton ile devamlı, günlük 225 cGy fraksiyonlarla, 28 fraksiyonda total 6300 cGy tümör dozunda tedavi uygulanmasını, önermektedirler (77). Japonya'dan Akine ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada 6MVX ışını ile tedavi edilen ön komissür tutulumlu 27 olgunun %81'inde lokal kontrol elde edilmiştir. Ön komissür tutulumu olmayan 127 olguda ise lokal kontrol oranı %91'dir (48).

Fletcher ve Goepfert ön komissür tutulumu olan olgularda alan alt sınırının, krikoid kıkırdak altından en az 1. trakeal halkayı içerecek şekilde belirlenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (49). Kalifornia Üniversitesi'nden Stevenson ve ark.'larının 55 Evre I ve II glottik karsinomlu olguda yaptıkları bir çalışmada, ön komissür tutulumu ile lokal kontrol arasında bir ilişki gösterilememiştir. Bu çalışmada; ekstensif subglottik uzanım ve tek alan tedavi tekniğinin lokal kontrol oranlarını düşürdüğü gösterilmiştir (79).

Bizim serimizde; erken evre larenks karsinomlu 44 olgunun 17'sinde ön komissür tutulumu saptanmıştır (%38.6). Bölgesel yineleme saptanan olgumuzda da ön komissür tutulumu mevcuttur.

Fein ve ark.'larının çalışmasında; T1-T2 glottik karsinomlarda çok değişkenli analizlerde, sadece kord vokal hareketliliği ($p=0.001$) ve cerrahi alternatifin varlığı ($p=0.020$) lokal kontrolü istatistiksel anlamlı olarak etkilemiştir (78). Borton ve ark.'larının çalışmasında 1012 definitif radyoterapi uygulanan larenks karsinomlu olguda T evresi, N evresi, cinsiyet, total doz ve tedaviye verilen alanın lokal kontrolü anlamlı olarak etkilediği bulunmuştur. Bu çalışmada tedaviye verilen her bir günlük ara, lokal yineleme riskini %1.4 oranında artırmıştır ($p=0.006$) (85).

Bizim çalışmamızda tüm olgularda tedavi 6.5-7 haftada tamamlanmış olup, hiçbir olguda tedaviye ara verilmemiştir.

Tedavi sonunda elde edilen fonksiyonel sonuçlar karşılaştırıldığında, tek başına radyoterapi ile tedavi edilen grupta ses kalitesi cerrahi koluna oranla daha iyidir (71,74,77,88,89,90). Kendi serimizde tek başına RT ile tedavi edilen 44 adet erken larenks karsinomlu olgulardan tedavi öncesi ve tedavi sonrası ses kalitelerini karşılaştırmaları istenmiştir. Olguların %77.3'ü tedavi sonundaki ses kalitesini "çok

iyi" olarak tanımlarken, geri kalan %20.4'lük grupta "iyi derecede" ses kalitesi elde edilmiştir.

Definitif radyoterapi sonunda karşılaşılan başarısızlıklarda kurtarma cerrahileri gündeme gelmektedir. Bizim çalışmamızda 19.5 aylık median takip sonunda 1 lokal, 1 bölgesel yineleme saptanmıştır. Her iki olguda da tümör glottiste lokalize olup T1NO evresindedir. Bölgesel yineleme saptanan olguda bir vokal kordda boydan boya tutulum saptanmış olup ön komissür invazyonu mevcuttur. Lokal yinelemeli olguda ise ön komissür tutulumu yoktur. Mendenhall ve ark.'larının çalışmasında 15 mm.'den büyük tümör volümünde lokal kontrol oranlarının düştüğü bildirilmiştir (%90 / %100) (51). Harwood ve arkadaşları Co⁶⁰ ile tedavi edilen olgularda 25 cm² veya daha küçük alanlarla yapılan tedavilerde yüksek lokal yineleme oranı bildirmişlerdir. Aynı çalışmacılar Co⁶⁰ kullanılarak yapılan tedavilerde, tedavi volümünün %50 izodoz eğrisine göre belirlenmesi gerektiğini bildirmektedirler (84). Bizim çalışmamızdaki iki olguda da alan boyutları 36 cm² olup, 33 günde 6600 cGy total doz radyoterapi uygulanmıştır. Bölgesel yinelemeli olguda tümör volümü büyüktür. Her iki olgudada belirlenen tümör volümü hedeflenen total dozun %100'ünü almıştır.

Lokal yinelemesi olan olguda yapılan bilgisayarlı tedavi planı geriye dönük olarak tekrar incelenmiştir. Bu olguda 30° wedge kullanılmış ve tüm glottik alan seçilen %90'lık izodoz eğrisinin içinde kalmıştır. Lokal yinelemeli olguya kurtarma tedavisi olarak cerrahi uygulanmış olup, bu olgu hastalıksız olarak takiptedir. Bölgesel yinelemeli olgu ise önerilen cerrahiyi kabul etmemiş olup hastalıklı olarak takibe alınmıştır. Kırkdört olguluk serimizde, T1NO glottik karsinomlu bir olguda kırkırdak nekrozu gelişmiştir (%2.5).

Kırkırdak nekrozu görülme sıklığı; günlük 200 cGy fraksiyon dozunda toplam 6000-7000 cGy total doz ile tedavi edilen olgularda, %1'in altındadır. Genelde tedaviden sonraki ilk yılda ortaya çıkar ancak travmaya bağlı olarak radyoterapiden yıllar sonra da ortaya çıkabilir. Tedavi sonrası yapılan biopsiler de, kırkırdak nekrozuna neden olabilir (64,65). Daha önce geçirilmiş olan cerrahiler, enfeksiyonlar, kırkırdakın tümör tarafından tutulması, hastanın tedavi sonrası dönemde sigara içmeye devam etmesi kırkırdak nekrozu sıklığını artırır. Florida Üniversitesi'nde 1964-1984 yılları arasında tedavi edilen, T1-T2 vokal kord kanserlerinde ciddi ödem ve kırkırdak nekrozu sıklığı incelenmiştir. Olgularda günlük fraksiyon dozu 225 cGy'dir. Ciddi ödem ve kırkırdak nekrozu oranları; 5400-5700 cGy tümör dozunda tedavi uygulanan 33 olguda 0, 6000-6500 cGy radyoterapi uygulanan 141 olguda 1(%0.7), 6700-7000 cGy tümör

dozunda tedavi uygulanan 7 olguda 2'dir (%29) (51). Günlük fraksiyon dozları yükseltildiğinde yan etki sıklığı da artmaktadır (66,67).

Mendenhall ve ark., T1-T2 larenks karsinomlu 304 olguda yan etkileri incelemişler ve en fazla yan etki oranını tek alan Co⁶⁰ tedavilerinde bildirmişlerdir. Bu tedavi yöntemi yıllar önce bırakılmıştır (51). Kondronekroz sıklığı supraglottik tümörlerden glottik tümörlerden daha fazladır. Mendenhall ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada; aralıksız radyoterapi uygulanan 129 olguda yan etki sıklığı incelenmiştir. Ondört T1 olgunun hiçbirinde ciddi komplikasyon görülmemiştir. 101 adet T2-T3 olgunun 4'ünde (%4), 14 adet T4 olgunun 4'ünde (%29) ciddi yan etki bildirilmiştir. T4 evresinde olan olgulardan 2 tanesinde erken dönemde aspirasyon pnömonisi ve farenks duvarında yumuşak doku nekrozu gelişmiş ve bu olgular yan etki nedeniyle kaybedilmiştir. Üç olguda trakeostomi gerektiren larenks ödemi, 2 olguda kıkırdak nekrozu (%2) ve 1 olguda medulla spinaliste yarı kesi görülmüştür (62). Florida Üniversitesi'nde uygulanan hiperfraksiyone radyoterapi deneyiminde, radyoterapiye bağlı yan etkilerde, basamaklı doz- cevap eğrisi varlığı gösterilmiştir. Bu merkezde 1978 ile 1989 yılları arasında larenks karsinomlu 157 (supraglottik ve glottik lokalizasyon), farenks duvarı ve piriform sinüs karsinomlu 60 olgu tedavi edilmiştir. Larenks dozu 7440 cGy olan 100 olguda ciddi komplikasyon görülmemiştir. Larenks dozu 7680 cGy olan 99 olgunun 4'ünde orta derece, 7'sinde ileri derece ciddi yan etki gözlenmiştir (87).

Kıkırdak nekrozunda belirtiler; ses kısıklığı, ağrı, ödem, kıkırdak üzerinde duyarlılık, nefes darlığıdır. Aspirasyon pnömonisi, larenks absesi, laringokutanöz fistül gelişebilir. Tümör yinelemesinde de benzer lokal semptomlar görülür. Tümör yinelemesi en sık olarak tedavi sonundaki ilk 1 yıl içinde ortaya çıkar. Tanı mutlaka biopsi ile konulmalıdır. Olgularda solunum sorunlarını ortadan kaldırmak için trakeotomi açılır ve nasogastrik tüp ile beslenmeye geçilir. Tedavide hiperbarik oksijen uygulaması ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ferguson ve ark. radyoterapi sonrasındaki 15 aylık dönemde 8 olguda kondronekroz bildirmişlerdir. Bu olgulara haftada 6 kez 2 saat süre ile 2 atmosfer basınçta %100 O₂ solutulmuş ve antibiyotik tedavisi uygulanmıştır. Çalışmacılar 8 olgunun 7'sinde belirtilerde dramatik iyileşme bildirmişlerdir. Tedaviye cevap vermeyen 1 olguda total larenjektomi uygulanmıştır (68).

Serimizde kıkırdak nekrozu saptanan olgu 6.5 X 6 cm.'lik karşılıklı paralel alan ile 6 MV foton enerjisi kullanılarak tedavi edilmiştir. Hastaya 33 günde 200 cGy/gün fraksiyon dozu ile toplam 6600 cGy total doz radyoterapi uygulanmıştır. Otuz yıl 30

adet /gün sigara içen ve kötü hijyenik koşullarda yaşayan olgu, tedavi sonunda da sigara içmeye devam etmiştir. Lokal ve bölgesel hastalığı olmayan olguda 11. ayda nefes darlığı ve ses kısıklığı bulguları orataya çıkmıştır. Bu nedenle yapılan direkt laryngoskopik tetkikte saptanan bulguların tümör yinelemesini taklit etmesi üzerine hastaya üç kez biopsi yapılmış ve üç biopsi sonucu da kıkırdak nekrozu olarak rapor edilmiştir. Olguda geç etkiler için hesaplanan BED değeri 109.5 Gy₃'tür. Olguya yüksek doz antibiyotik tedavisi uygulanmış ve klinik yakınmalarda %50 oranında iyileşme sağlanmıştır. Ancak yakınmaları devam eden olgu total larenjektomi uygulanmak üzere KBB kliniğine refere edilmiştir.

Bu çalışmadaki sonuçların değerlendirilmesi için henüz erken olmakla birlikte, RT'nin erken evre larenks kanserlerinin tedavisinde hem lokal kontrol, hem de fonksiyonel sonuçlar açısından etkin tedavi olarak kullanılmaktadır.

VII) ÖZET

Erken evre larenks kanserlerinde hastalığın tam değerlendirmesi ile fonksiyon koruyucu tedavilerin uygulanabilmesi mümkündür. Bu çalışmada Ağustos-91 ile Aralık-94 tarihleri arasında Dokuz Eylül baş boyun kanser grubunda (DEBBKG) prospektif olarak yürütülmekte olan larenks kanserleri tedavi protokolüne uygun olarak tedavi edilen 44 olguya ait ön sonuçlar bildirilmiştir. Olguların 43' ü erkek, 1' i kadındır. Yaş dağılımı 27 ile 87 arasında değişmekte olup median yaş 61'dir. Evre dağılımı ; TisN0 6, T1N0 29, T2N0 8'dir. Olguların 40 tanesi glottik, 4 tanesi supraglottik yerleşimlidir. Histolojik dağılım; 6 olgu insitu, 37 olgu invaziv epidermoid karsinom, 1 olgu küçük hücreli karsinomdur. Epidermoid karsinomlu 3 olguda ikinci primer olarak akciğer karsinomu saptanmıştır. 28 olguda tanı biopsi, 12 olguda stripping, 1 olguda kordektomi, 2 olguda kitle eksizyonu, 1 olguda polipektomi ile konmuştur. Tüm olgular planlanan tedaviyi tamamlamış ve hiçbir hastada tedaviye ara verilmemiştir. Radyoterapi dozu 33-35 fraksiyonda 66-70 Gy' dir. Tedaviden 2 ay sonra yapılan larenks tetkikinde tüm olgularda tam regresyon saptanmıştır. Bir olguda tedavi sonu 11. ayda biopsi ile doğrulanan kıkırdak nekrozu saptanmıştır (RTOG/EORTC GIV geç yan etkisi) (%2.3). Bu olgu dışındaki hiçbir olguda larenks ödemi, ışınlanan alan cildinde hiperemi ve pigmentasyon artışı dışında (RTOG G1) yan etki gözlenmemiştir. Otuzdört olgu tedavi sonundaki ses kalitesini 'çok iyi' olarak tanımlarken (%77.3), 9 olguda 'iyi derecede' ses kalitesi elde edilmiştir (%20.4). Kordektomi sonrası radyoterapi uygulanan 1 olguda ise ses kalitesi 'kötü' dür (%2.3). Olguların takip süresi 4 ay ile 47 ay arasında değişmekte olup median takip süresi 19.5 aydır. Eşlik eden akciğer ikinci primeri olan 3 ve hastalık dışı nedenlerle kaybedilmiş olan 2 olgu çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen 1 olgu kayıptır (%2.5). 1 olguda 7. ayda lokal (%2.5), 1 olguda 17. ayda bölgesel yineleme (%2.5) saptanmış olup, diğer 36 olgu hastaliksız olarak takiptedir (%92.3). Olgularda Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan 19.5 aylık hastaliksız sağkalım %94.5'tir.

VIII) SUMMARY

Function preserving treatment modalities has to be used in the treatment of early stage larynx carcinoma. In this study, the preliminary results of 44 early stage larynx carcinoma patients who were treated according to the prospective larynx carcinoma protocol of Dokuz Eylül Head and Neck Cancer Group are presented. The median age was 61 years and 43 patients were male (97%), one patient was female (%3). 6 patients were staged as T_{1b}N0, 30 patients T₁N0, and 8 patients as T₂N0. In 40 cases, tumor localization was in the glottic and in 4 cases in the supraglottic area. The tumor histology was invasive squamous cell carcinoma in 37 patients, in-situ squamous cell carcinoma in 6, and small cell carcinoma in 1 patient. Lung cancer was detected as a second primary in 3 patients. Diagnosis was made by biopsy in 28 cases, by stripping in 12 cases, by cordectomy in 1 case, by mass excision in 2 cases and by polypectomy in 1 case. All cases were treated by radiotherapy alone. Treatment was completed in all cases. The delivered total dose was 66-70 Gy in 33-35 fractions. All patients were found to be tumor free in the first direct laryngoscopic examination. Early side effects are erythema, dry desquamation, and dysphagia in follow up period ranges 4-47 months and median follow up is 19.5 months. Up to now, no serious late side effects other than one chondronecrosis (RTOC/EORTC GIV late side effect) has been observed. The voice quality was defined as 'excellent' by 34 patients, 'good' by 9 patients. Only in one cordectomy patient voice was not satisfactory. 3 cases with synchronous lung carcinoma and 2 patients died because of non-oncological reasons (car accident and cerebral hemorrhage) were censored from the study. One case was lost to follow up (%2.5), local recurrence was detected in 1 case at the 7th month (%2.5), regional recurrence was detected in 1 case at the 17th month (%2.5). The local control rate with a median follow up period of 19.5 months is %92.3 and disease free survival is %94.5.

IX) KAYNAKLAR

1. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer Statistics, 1993. CA 1993; 43:7-26
2. Devesa SS, Silverman DT: Cancer incidence and mortality trends in the United States: 1935-74. J NCI 1978; 60:545-571
3. Rothman KJ et al: Epidemiology of laryngeal cancer Epidemiol. Rev. 1980; 2:195
4. Wynder EL et al: Environmental factors in cancer of the larynx: A second look. Cancer 1976;38:1591, 1976
5. Wynder EL: The epidemiology of cancers of the upper alimentary and upper respiratory tracts. Laryngoscope 1979; 88 (Suppl.8): 50-51
6. Hammand EC, Garfinkel L, Seidman H, Lew EA: "Tar" and nicotine content of cigarette smoke in relation to death rates. Environ Res. 1976; 12: 263-274
7. Clemente CD: Anatomy: A regional atlas of the human body, 3rd ed., Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1987
8. Million RR, Cassisi NJ: Malignant tumors of the larynx. In: Carter SK, Glatstein E, Livingstone RB, eds. Principles of Cancer Treatment. New York, Mc Graw-Hill, 1982: 633-643
9. Batsakis JG, Rice DH, Howard DR: The pathology of head and neck tumors: Spindle cell lesions (sarcomatoid carcinomas, nodular fasciitis, and fibrosarcoma) of the aerodigestive tracts, Head Neck Surg. 4:499,1982
- 10.Hagen P, Lyons GD, Haindel C: Verrucous carcinoma of the larynx: Role of human papillomavirus, radiation and surgery. Laryngoscope. 1993; 103 (3): 253-257
- 11.Batsakis JE et al: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. Head Neck Surg. 5:29, 1982
- 12.Murcia PV, Dalman GJ, Pons RF, Mompo RL, Guallart DF, Serrano BF, Undifferentiated oat cell tumor of the larynx. Ann. Otorhinolaringol. 1993; 20(2): 167-172
- 13.Baugh RF et al: Small cell carcinoma of the larynx: results of therapy. Laryngoscope 1986; 96:1283
- 14.Wenig BM, Gnepp DR: The spectrum of neuroendocrine carcinomas of the larynx, Semin Diagn Pathol. 1990;14: 134

15. Batsakis JG, Rice DH, Solomon AR: The pathology of head and neck tumors: Squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and larynx, *Head Neck Surg.* 1980;2:497
16. Fletcher GH: Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972; 29: 1450-1454
17. Fletcher GH, Goepfert H: Larynx and pyriform sinus. In: Fletcher GH, ed. *Textbook of radiotherapy*, 3rd ed. Philadelphia, Lea and Febiger 1980: 330-363.
18. Kurita S, Hiranom, Matsuoka H, Tateishi M, Sato: A histopathological study of carcinoma of the larynx. 12 (suppl2):1985; SI72-S177
19. Olofsson J, van Nostrand AWP: Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of preoperative irradiation: 139 cases studied by whole organ serial sectioning. *Acta Otolaryngol Suppl.(Stockh)* 1973;308:1-84
20. Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446-1449
21. Fletcher GH: Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer* 1972;29: 1450-1454
22. Ogura JH, Biller HF, Biller HF, Wette R: Elective neck dissection for pharyngeal and laryngeal cancers: An evaluation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971; 80:646-651
23. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ: Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg.* 1988; 10:160-167
24. Olsen KD, De Santo LW, Pearson BW: Positive Delphian lymph node; clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1987; 97:1033-1037
25. Mendenhall WM, Parsons JT, Brant TA, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR: Is elective neck treatment indicated for T2NO squamous cell carcinoma of the glottic larynx? *Radiother. Oncol.* 1989; 14: 199-202
26. Mendenhall WM, Parsons JP, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR: Stage T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a comparison of laryngectomy and irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23: 725-732
27. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP: The anterior commissure in glottic carcinoma. *Laryngoscope* 1975; 85: 1624-1632
28. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP: Carcinoma of the subglottic area. *Laryngoscope* 1975; 85: 1417-1423

29. Lederman M: Place de la radiothérapie dans le traitement du cancer du larynx. *Ann Radiol (Paris)* 1961; 4: 453-454
30. Million RR, Cassisi JN, Anthony AM: Larynx. In: Million RR, Cassisi NJ (ed). *Management of Head and Neck Cancer: A multidisciplinary Approach*. Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1994, p. 446-447
31. Million RR, Cassisi NJ: Examination with Fiberoptic Equipment. In: Million RR, Cassisi MJ (ed). *Management of Head & Neck Cancer: A multidisciplinary Approach*. Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1994, p 36
32. Anthony A. Mancuso: Imaging in Patients with Head and Neck Cancer. In: RR Million, NJ Cassisi (ed). *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. Second Edition. JB Lippincot Company, Philadelphia, 1994; p-47
33. Archer CR, Yeager VL, Herbold DR: Improved diagnostic accuracy in laryngeal cancer using a new classification based on computed tomography. *Cancer*; 1984; pp 44-53
34. Werber JL, Lucente FE: Computed tomography in patients with laryngeal carcinoma: a clinical perspective, *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989; 98: 55
35. Casteligas JA et al: MR findings of cartilage invasion by laryngeal cancer value in predicting outcome of radiation therapy. *Radiology*. 1990; 174: 669
36. American Joint Committee on Cancer 1988. *Manual for staging of cancer*, 3rded. JB Lippincot. Philadelphia. 1988; pp 39-44
37. RR Million, NJ Cassisi: Larynx. In : RR Million, NJ Cassisi (ed) *Management of Head and Neck cancer: A Multidisciplinary Approach*. Second Edition. JB Lippincot. Philadelphia, 1994; p 460-461
38. Harwood AR: Cancer of the larynx: Toronto experience. *J. Otolaryngol* 1982; 11 (Suppl 11): 3-21
39. Jesse RH: The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *Laryngoscope*. 1975; 85: 1424-1429
40. Biller HF, Barnhill FR Jr, Ogura JH, Perez CA: Hemilaryngectomy following radiation failure for carcinoma of the vocal cords. *Laryngoscope* 1974; 80: 249-253
41. Blakeslee D. et al: Excisional biopsy in the selective management of T1 glottic cancer: a three year follow up study. *Laryngoscope* 94: 488-494, 1984
42. Ossof RH, Sisson GA, Shapshay SM: Endoscopic management of selected early vocal cord carcinoma. *Ann Otol Laryngol* 1985; 94: 560-564

43. Wetmore SJ, Key JM, Suen JY: Laser therapy for T1 Glottic carcinoma of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112:853-855
44. Neel HB III, Devine KD, Desanto LW: Laryngofissure and cordectomy for early cordal carcinoma; outcome in 192 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1980;88:79-84
45. Oqura JH, Sessions DG, Spector GJ: Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. *Laryngoscope* 1975;85:1522-1530
46. Lee F, Perlmutter S, Ogura JH: Laryngeal radiation after hemilaryngectomy. *Laryngoscope* 1980;90: 1534-1539
47. Marks JE: Radiation therapy. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE (ed) *Otolaryngology. Head and Neck Surgery.* Second Edition. Mosby-Year Book Inc., St. Louis, Missouri, 1993;p.2130-2131
48. Akine Y, Tokita N, Ogno T, Tsukiyama I, Egawa S, Saikawa M, Ohyama W, Yoshizumi T, Ebihara S: Radiotherapy for T1 glottic cancer with 6 MV x-rays. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;20:1215-1218
49. Fletcher GH, (ed): *Textbook of radiotherapy* 3rd edition. Philadelphia, PA: Lea and Febiger, 1980: 330-363
50. Million RR; Cassisi NJ: Larynx. In Million RR; Cassisi NJ (eds): *Management of Head and Neck Cancer. A Multidisciplinary Approach.* Philadelphia, JB Lippincott Company, 1994, pp.462-463
51. Mendelhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH: T1-T2 Squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relations of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:1267-1273
52. Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, Wallner PE, Lusting RA, Rouby E, Gorshein D, Wenger J. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;14:451-454
53. Harrison DFN, Crennan E, Cruickshank D, Hughes P, Ball D: Hypofractionation reduces the therapeutic ratio in early glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:365-372
54. Wiernik G, Bates TD, Berry RJ, Brindle J, Bullimore J, Dalby JE, Flatman GE, Fowler JF, Hadden RCM; Haybittle JL et al.: Radiology fractionation study of 3F/week versus 5F/week in radiotherapy of the laryngo-pharynx. *Br J Radiol.* 1982;55:505-510

55. Teshima T, Chaton M., Inoue T: Radiation therapy for early glottic cancer (T1NOMO): II. Prospective randomized study concerning radiation field. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;18:119-123
56. Freeman DE, Mancusa AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR: Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma. Can CT findings predict treatment results? *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 1990;19:485-490
57. Mendenhall WM; Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NS; Million RR: Carcinoma of the supraglottic larynx: A basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck* 1990;12:204-209
58. Bocca E, Pignataro O, Oldini C: Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1983;92:14-18
59. Oqura JH, Spector GJ, Sessions DG: Conservation surgery for epidermoid carcinoma of the marginal area (Aryepiglottic fold extension) *The Laryngoscope* 1975;85:1801-1975
60. "Comprehensive Management of Head and Neck Tumors" ed: SE. Thawley, WR Panje, WB. Saunders Comp, Philadelphia 1987
61. Robbins KT, Davidson W, Peters LJ, Geopfert H: Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1988;114:421
62. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ: Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with radical irradiation: analysis of treatment parameters and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10:2226
63. Gall AM, Sessions DG, Oqura JH: Complications following surgery for cancer of the larynx and hypopharynx. *Cancer* 1977;39:624-631
64. Ackerman LV: The pathology of radiation effect of normal and neoplastic tissue. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1972;114:447-459
65. Parsons JT, Mendenhall WM; Mancuso AA, Cassisi NJ, Stringer SP, Million RR: Twice-a-day radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 1989; 11:123-128
66. Steel PM, Morrison MD: Radiation necrosis of the larynx: etiology and management. *Arch Otolaryngol* 1973; 98:111-113
67. Kim JC, Elkin D, Hendrickson FR: Carcinoma of the vocal cord. Results of the treatment and time-dose relationships. *Cancer* 1978; 42: 1114-1119
68. Ferguson BJ, Hudson WR, Farmer JC, Jr. Hyperbaric oxygen therapy for laryngeal radionecrosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:1-6

69. Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractioned radiotherapy. *Br J Radiol.* 1989;62: 679-694
70. Som ML: Cordal cancer with extension to vocal process. *Laryngoscope* 1975;85:1298-1307
71. De Schiyyer A: Radiotherapy of laryngeal cancer. General principles and results in T1 and T2 cases. *Acta-Otorhino Laryngol-Belg.* 1992;46 (2): 187-195
72. Turner SL, Tiver KW: Radical radiotherapy for carcinoma of the larynx. Westmead Hospital Experience. *Australas Radiol.* 1991; 35 (3): 242-247
73. Flentje M, Wannenmacher M: Radiotherapy for carcinoma of laryngeal cancer. *Radiologe.* 1991;31 (7): 332-338
74. Hammer J, Hochleitner F, Meind IJ, Kundrath E: Percutaneous and interstitial radiotherapy in the function preserving treatment of laryngeal carcinoma. *Wien-Med-Wochenschr.* 1991; 141 (5-6): 115-117
75. Chatani M, Matayoshi Y, Masaki N: Strahlentherapie und Onkologie. 1993; 169 (2): 102-106
76. Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M: Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993 26(5):767-72
77. Foote RL, Olsen KD, Kunselman SJ, Schaid DJ, Buskirk SJ, Grado GL, Earler JD: Early squamous cell carcinoma of the glottic larynx managed with radiation therapy. *Mayo Clin Proc.* 1992; 67 (7): 629-636
78. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR: T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: A multivariate analysis variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993; 25 (4): 605-611
79. Stevenson JM, Juillard GJ, Selch MT: Stages I and II epidermoid carcinoma of the glottic larynx: Involvement of the anterior commissure. *Radiology.* 1992; 182 (3): 797-799
80. Kim RY, Marks ME, Salter MM: Early stage glottic cancer: Importance of dose fractionation in radiation therapy. *Radiology.* 1992; 182 (1): 273-275
81. Million RR: The larynx... So to speak: Everything I wanted to know about laryngeal cancer I learned in the last thirty-two years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992; 21 (4): 692-693
82. Mancusa AA, Hafee WN: Computed tomography and magnetic imaging of the head and neck. Baltimore. Williams & Wilkins. 1995

83. Mackillop WJ, Fu H, Quirt CF, Dixon P, Brundage M, Zhoo Y: Waiting for radiotherapy in Ontario. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994; 30 (1): 221-228
84. Harwood AR, Hawkins N, Rider W, Douglan P: Radiotherapy of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979; 5: 477-482
85. Barton MB, Keane TJ, Gaddalla T, Maki E. The effect of treatment time and treatment interruption on tumour control following radical radiotherapy of laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol.* 1992; 23: 137-143
86. Shukovsky LJ: Dose, time, volume relationship in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1970
87. Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR; Cassisi NJ, Stringer SP: Twice-a-day irradiation of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 1992; 2:29-30
88. Harwood AR, Rawlinson E: The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9:335-338
89. Stoicheff ML, Ciampi A, Passi JE, Frederickson JM et al: The irradiated larynx and the voice: a perceptual study. *The Speech Hearing Res.* 1983; 26:482-485
90. Ott S, Klingholz F, Willich N, Kastenbauer E; Assesing the quality of speaking voice after therapy of T1 and T2 vocal cord cancers. *Laryngorino Otologie.* 1992;71(%):236-241