



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

METASTATİK OLMAYAN LARENKS KANSERİ TANILI HASTALARDA
POSTOPERATİF TEDAVİ MODALİTELERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2024



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

METASTATİK OLMAYAN LARENKS KANSERİ TANILI HASTALARDA
POSTOPERATİF TEDAVİ MODALİTELERİNİN ETKİNLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Ayşe GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Erdem ÇUBUKÇU

BURSA-2024

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	ii
Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	2
Gereç ve Yöntem.....	20
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	37
Kaynaklar.....	41
Ekler.....	47
1.Şekiller Listesi	47
2.Tablolar Listesi.....	48
Teşekkür.....	49
Özgeçmiş.....	50

KISALTMALAR

AJCC: Amerikan Kanser Ortak Komitesi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

EBV: Epstein-Barr Virüs

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ENY: Ekstranodal yayılım

EORTC: Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü

GSS: Genel sağkalım süresi

HSS: Hastalıksız sağkalım süresi

HPV: Human Papilloma Virüs

KRT: Kemoradyoterapi

MR: Manyetik Rezonans

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RT: Radyoterapi

RTOG: Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

STD: Standart

TLM: Transoral Lazer Mikrocerrahisi

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

ÖZET

Larenks kanseri, baş ve boyun kanserleri içinde en yaygın görülen türlerden biridir. Larenks kanserinin tedavisi yıllar içinde gelişmeler göstermesine rağmen sağkalımda artış sınırlıdır. Bu çalışmada; tanı anında metastatik olmayan larenks kanseri tanılı hastalarda postoperatif tedavi modalitelerinin etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılmasını incelemeyi amaçladık.

Çalışmamıza Ocak 2012 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve larenks kanseri tanısı alan, primer cerrahi uygulanan ve postoperatif Kemoradyoterapi (KRT) veya Radyoterapi (RT) uygulanan 118 hasta dahil edilmiştir. Çalışmamız retrospektif bir kohort çalışmasıdır. Hastaların klinikopatolojik özellikleri, tanı tarihi, operasyon tarihi, tedavileri, son başvuru veya ölüm tarihleri belirlenerek karşılaştırmalı analizleri planlanmıştır.

Çalışmamıza 114'ü (%96,6) erkek olmak üzere 118 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 8,2$ idi. Hastaların 18'i (%15,3) Evre III ve 100'ü (%84,7) Evre IV'tü. Hastaların 56'sına (%47,5) adjuvan RT, 62'sine (%52,5) adjuvan KRT uygulandı. KRT grubunda 52 hastaya (%83,9) haftalık sisplatin ile eş zamanlı RT uygulandı. Sisplatin doz ortalaması $164,3 \pm 46,8$ mg/m² idi. Sisplatin total doz olarak 30 hastaya (%60) 200 mg/m²'nin altında verilirken, 20 hastaya (%40) ise 200 mg/m² ve üzerinde verilmişti. Takipte 20 hasta nüks etti. Bunların 5'i (%25) lokal nüks, 15'i (%75) uzak metastazdı. N evresine ($p < 0,001$), tümör diferansiasyonuna ($p = 0,038$) ve evreye ($p < 0,001$) göre, tedavi grupları arasında farklılık saptandı.

Çalışmamızda adjuvan RT'ye, KT eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Tanı yaşı, cerrahi sınır ve evrenin hastalıksız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir. Bu bulgularımızın daha büyük, prospektif, çok merkezli bir kohortta daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Larenks kanseri, kemoradyoterapi, radyoterapi, sağkalım



SUMMARY

RETROSPECTIVE COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF POSTOPERATIVE TREATMENT MODALITIES IN PATIENTS DIAGNOSED WITH NON-METASTATIC LARYNGEAL CANCER

Laryngeal cancer is one of the most common types of head and neck cancer. Although the treatment of laryngeal cancer has improved over the years, the increase in survival is limited. In this study, we aimed to retrospectively compare the effectiveness of postoperative treatment modalities in patients with non-metastatic laryngeal cancer at the time of diagnosis.

Our study included 118 patients who were admitted to Bursa Uludağ University Faculty of Medicine Hospital between January 2012 and January 2022 and diagnosed with laryngeal cancer, underwent primary surgery, and received postoperative Chemoradiotherapy (CRT) or Radiotherapy (RT). Our study is a retrospective cohort study. Clinicopathological features, diagnosis date, operation date, treatments, last application or death dates of the patients were determined and comparative analyses were planned.

118 patients, 114 (96.6%) of whom were male, were included in our study. The mean age of the patients was 62.7 ± 8.2 years. 18 (15.3%) of the patients were Stage III and 100 (84.7%) were Stage IV. Adjuvant RT was applied to 56 (47.5%) of the patients and adjuvant CRT was applied to 62 (52.5%). In the CRT group, 52 patients (83.9%) received concurrent RT with weekly cisplatin. While total dose of cisplatin was given to 30 patients (60%) below 200 mg/m², 20 patients (40%) were given 200 mg/m² and above. Twenty patients relapsed during follow-up. Of these, 5 (25%) were local recurrences and 15 (75%) were distant metastases. Differences between treatments were detected according to N stage ($p < 0.001$), tumor differentiation ($p = 0.038$) and stage ($p < 0.001$).

In our study, no statistically significant effect of adding CT to adjuvant RT was shown. Age at diagnosis, surgical margins, and stage had a statistically significant effect on disease-free survival. These findings need further study in a larger, prospective, multicenter cohort.

Key words: Larynx cancer, chemoradiotherapy, radiotherapy, survival



GİRİŞ VE AMAÇ

Larenks kanseri, erişkindeki tüm malignitelerin %1'ini, baş ve boyun kanserlerinin ise yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Sıklıkla ileri yaşlarda görülen larenks kanseri, erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. Etiyolojisinde sigara ve alkol başta olmak üzere birçok etken rol oynamaktadır (1,2). Larenks kanserinin %95'inden fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır (3).

Larenks kanserinin klinik davranışı tümörün yerleşim yerine göre farklılık göstermektedir. Supraglottik kanserler ses değişikliğine yol açmadan hava yolu tıkanıklığı veya servikal lenf nodu metastazına neden olabilirler. Glottik kanserler ses kısıklığı gibi belirgin semptomlar vermesi sebebiyle erken evrede tanı alırlar. Subglottik kanserler ise en nadir görülen tipi olup larenks obstrüksiyonuna bağlı solunum semptomlarına yol açarlar (4).

Larenks fonasyon, yutma ve hava yolu açıklığının korunması gibi önemli fizyolojik fonksiyonlara sahip bir organdır. Larenks kanserinin tedavi seçiminde lokal bölgesel kontrolün sağlanması ve sağkalımı artırmanın yanı sıra larenks fonksiyonlarının korunması da hedeflenmelidir. Erken evrede saptandığında tedavi başarısı göz önünde bulundurulursa erken tanının önemli olduğu görülmektedir. Ancak başvuru anında hastaların çoğu ileri evrededir (5). Larenks kanserinin tedavisinde cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler sayesinde yıllar içerisinde gelişmeler gösterilmiş ve birçok tedavi modalitesi yer almaktadır (6).

Bu çalışmada; tanı anında metastatik olmayan, primer tedavi olarak cerrahi uygulanmış larenks skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda cerrahi sonrası uygulanan tedavi modalitelerinin etkinliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması amaçlanmıştır. Postoperatif KRT uygulanan hastalar ile postoperatif RT uygulanan hastalar tedavi etkinliği ve sağkalım açısından karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

1. Baş ve Boyun Kanserleri

Baş ve boyun kanserleri; nazal kavite, oral kavite, farenks, larenks, tükürük bezi ve paranasal sinüsleri içeren bir grup malignitedir (7). Baş ve boyun kanserleri, dünya çapında en sık görülen yedinci kanser grubudur. Dünya çapındaki tüm kanser teşhislerinin ve kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %5'ini oluşturur (8). Larenks kanseri, baş ve boyun bölgesinin en yaygın görülen kanserlerinden biridir (9).

1.1. Larenks Kanseri

1.1.1. Larenks Anatomisi ve Fizyolojisi

Larenks, kıkırdak bir iskelet ve kaslardan oluşan, çevresine ligamentler ve membranlar ile bağlı, boşlukları mukoza ile örtülü olan bir organdır (10). Boyun orta hatta bulunan larenks, normal bir yetişkinde 3. ve 6. servikal vertebralar arasında yer alır. Yenidoğan döneminde birinci servikal vertebra seviyesinde yerleşirken puberteye kadar aşağıya inerek yetişkinde olması gereken seviyeye yerleşir (11).

Larenks önemli fizyolojik fonksiyonları olan bir organdır. Başlıca fonksiyonları arasında; sfinkter, solunum, fonasyon ve valsalva manevrasının uygulanması bulunmaktadır. Alt hava yollarının korunması, larengeal aditusun sfinkter özelliğinden kaynaklanır ve larenksin en önemli görevlerinden biridir. Yutma sırasında katı ve sıvı gıdaların hava yoluna girişinin engellenmesi de sfinkter fonksiyonu ile gerçekleşir. Larenksin solunum fonksiyonunu yerine getirebilmesi için inspirasyon sırasında aktif olarak vokal kordların açık kalması gerekir. Larenks ayrıca glottisi valsalva manevrası sırasında bir piston gibi kapayarak öksürme, boğaz temizleme, defekasyon gibi işlevleri sağlama ve kolaylaştırma gibi görevleri üstlenir (12). Fonasyon ise sesin üretilmesi olarak tanımlanabilir ve bu vokal kordların akciğerlerden dışarı doğru verilen hava sütunuyla etkileşimi sonucu meydana

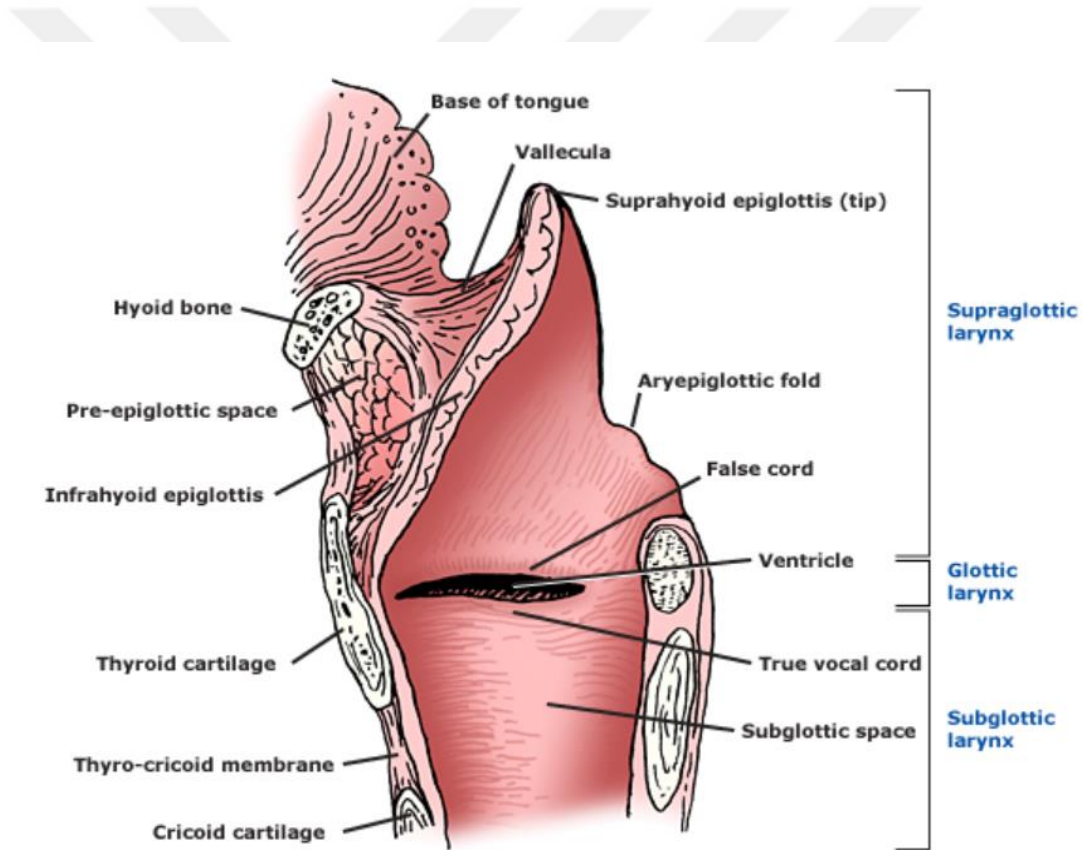
gelir. Vokal kordların vibratuar hareketi, ses oluşumunu sağlayan kompleks döngüsel bir süreçtir (13).

Larenks supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere anatomik olarak üç bölümden oluşur (Şekil-1)(15).

Supraglottis: Epiglottis üst sınırından başlayıp ventrikül apeksine kadar uzanan kısımdır. Suprahyoid epiglottis, infrahyoid epiglottis, ventriküler bantlar, aritenoidler ve ariepiglottik plikaları içerir.

Glottis: Ön ve arka komissürler dahil olmak üzere vokal kordları içerir.

Subglottis: Glottisin alt sınırından başlayıp krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan kısımdır (14).



Şekil-1: Larenks anatomisinin sagittal düzlemde şematik gösterimi (15)

1.1.2. Larenks Kanseri Epidemiyoloji

Larenks kanseri, baş ve boyun kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturmaktadır. Dünya çapında her yıl yaklaşık 190 000 yeni larenks kanseri

vakası olup bu tüm kanser vakalarının %1'ine karşılık gelmekte ve yaklaşık 100 000 ölüm meydana gelip kansere bağlı tüm ölümlerin %1'ine karşılık gelmektedir (16). Larenks kanseri, 60-80 yaş arasında sık görülmektedir. Erkeklerde kadınlara göre görülme sıklığı yaklaşık 7 kat fazladır (1). Bu oran geçmişte daha yüksek iken günümüzde giderek azalmaktadır. Bunun nedenleri ise kadınlarda sigara ve/veya alkol kullanımının artması ile kadınların çalışma ortamlarında toksik maddelere maruz kalmasının artması olarak düşünülmektedir (17).

Larenks kanserinin %95'inden fazlasını skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturur. Daha az sıklıkla nöroendokrin tümör, tükürük bezi, yumuşak doku ve kıkırdak tümörleri olabilir (18).

1.1.3. Larenks Kanseri Risk Faktörleri

Larenks kanseri gelişiminde rol oynadığı gösterilen birçok risk faktörü bulunmaktadır. Etyolojide düşünülen bazı ajanlar ile neden-sonuç ilişkisi gösterilirken, bazılarının ise araştırması devam etmektedir (19).

Sigara: Larenks kanserinde en önemli risk faktörüdür. Risk, toplam sigara tüketim dozuyla ve sigaraya maruz kalma süresiyle ilişkilidir (20). Sigara kullanımı larenks kanseri riskinde yaklaşık yedi kat artışla ilişkilidir. Sigara bırakıldıktan sonra bile risk 15 yıl boyunca yüksek kalır ancak daha sonra azalır (1).

Alkol: Larenks kanseriyle ilgili diğer önemli risk faktörü alkol kullanımıdır. Yapılan birçok çalışma ile alkol kullanımının larenks kanseri üzerindeki etkisinin doz bağımlı olduğu gösterilmiştir (21). Alkol ve sigaranın birlikte kullanılması da sinerjistik etkiyle larenks kanseri riskini oldukça arttırmaktadır (4).

Human Papilloma Virüs (HPV): Human papilloma virüs enfeksiyonunun orofarenks kanseri gelişimindeki etkisi net olarak kanıtlanmış olsa da larenks kanserindeki etkisi belirsizliğini korumaktadır (22). Çeşitli HPV alt tipleri tanımlanmış olup, bazıları hücreli malign transformasyon ile güçlü korelasyonlar göstermektedir. Bu alt tipler arasında HPV-16, yapılan bir meta-analizde larenks kanseri örneklerinde gözlenmiştir. Diğer yüksek riskli genotip olan HPV-18, larenks skuamöz hücreli kanserinde izole edilmiştir

(23). Ancak larenks kanseri ile HPV enfeksiyonunun klinik ilişkisini belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4).

Epstein-Barr Virüs (EBV): Epstein-Barr virüsünün, nazofarenks kanseri ve bazı mide kanserlerinin gelişimi ile ilişkisi gösterilmiş olması larenks kanseri etyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Epstein-Barr virüsünün larenks kanserindeki rolü tartışmalıdır (24). Çünkü bu kanser türünde varlığını tespit etmede zorluklar bildirilmiş ve düşük bir prevalans gösterilmiştir (25).

Bunların yanı sıra gastroözefageal reflü, laringofaringeal reflü, genetik yatkınlık, mesleki maruziyet, diyet ve vitamin eksiklikleri, hava kirliliği, radyasyon maruziyeti gibi birçok faktör larenks kanseri gelişiminde rol almaktadır (4).

1.1.4. Larenks Kanseri Klinik Bulgular

Hastalar ses kısıklığı, yutma güçlüğü, yansıyan kulak ağrısı, nefes darlığı, boyunda kitle, öksürük ve hemoptizi gibi çeşitli şikayetlerle hastaneye başvururlar (26). Larenks kanseriyle ilişkili semptomlar tümörün yerleşim yerine göre farklılık göstermektedir. Glottik kanserler, larenks kanserinin en sık görülen tipidir ve genellikle ses kısıklığı gibi belirgin semptomlar vermesi nedeniyle erken evrede tanı alırlar. Disfaji, yansıyan otalji, hemoptizi ve dispne hastalığın ilerleyen dönemlerinde görülür. Supraglottik kanserler ise ses değişikliğine yol açmadan disfaji, hava yolu tıkanıklığı veya servikal lenf nodu metastazına neden olabilir (27). Bu yüzden genellikle daha geç tanı alırlar. Subglottik kanserler ise nadir görülen tipidir. Hastalar stridor veya efor dispnesi gibi larengeal obstrüksiyona bağlı solunum semptomları ile başvururlar (28).

Vokal kordlardaki küçük değişiklikler, vokal dalgalanmayı etkileyerek ses kısıklığına yol açabilir. Bu nedenle glottik yerleşimli bir kanser, supraglottik ve subglottik kanserlere göre daha erken aşamada teşhis edilebilir. Ancak reflü larenjiti olan veya yoğun sigara kullanan hastalar genellikle ödemli bir larenkse sahip olduğu için kronik ses kısıklığı olabilir. Bu hastalar, seslerindeki hafif değişiklikleri fark etmekte zorlanabilirler (29).

Disfaji, boğazda takılma hissi gibi şikayetleri olan hastalara muayenede kronik farenjit bulguları varsa larenks muayenesi yapılmadan medikal tedavilerle takip edildiğinde erken evredeki supraglottik bir kanserin atlanmasına neden olabilir. Genel olarak üç haftadan uzun süren ses kısıklığı veya altı haftadan uzun süren odinofaji ve disfaji, özellikle sigara veya alkol kullanma öyküsü olan 50 yaş üstü hastalar için bir kulak burun boğaz (KBB) uzmanına yönlendirilmeyi gerektirir (30).

1.1.5. Tanı ve Hastaların Değerlendirilmesi

Larenks kanseri, baş ve boyun kanserleri içinde yaygın görülen türlerden biridir. Erken tanı ve tedavi, hastanın fonksiyonlarını korumak ve tedavi başarısını artırmak açısından önemlidir. Tanıda anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntüleme, direkt laringoskopi ve biyopsi yer alır (31,32).

Tüm baş ve boyun kanserlerinde olduğu gibi değerlendirme ayrıntılı bir anamnez ile başlar. Anamnezde hastanın şikayetleri ve süresi, komorbiditeleri, kullandığı ilaçları, operasyon öyküsü, mesleği, sigara ve alkol öyküsü, radyasyon maruziyeti, daha önce kendisinde veya ailesinde kanser öyküsü olup olmadığı dikkatlice sorgulanmalıdır.

Anamnezden sonra hastalara ayrıntılı bir kulak burun boğaz muayenesi yapılmalıdır. Laringoskopik muayene ile dil kökünden subglottik bölgeye kadar olan tüm mukozal yüzey dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Muayene sırasında lezyonun yeri, yayılımı, vokal kordların mobilitesi, aritenoidlerin hareketleri, hava yolu açıklığı, bölgesel yayılım değerlendirilir. Bunun için rigid transoral laringoskopi veya fleksible fiberoptik laringoskopi kullanılabilir. Bölgesel metastatik yayılım ve ekstralarengeal yayılımın değerlendirilmesi için iki taraflı boyun muayenesi mutlaka yapılmalıdır. Muayene sırasında tümörün tutulum bölgeleri ve yayılımı açısından şüpheli alanlar not edilmelidir, böylece daha sonraki direkt laringoskopi ve biyopsi işlemine yol gösterici olur (32).

Laringoskopi ile net değerlendirilemeyen paraglottik bölge, preepiglottik bölge, tiroid ve krikoid kıkırdak invazyonu, prevertebral bölge, ekstralarengeal dokular görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilir.

Görüntüleme ile bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz veya ikinci primer kanser varlığı tespit edilir. Görüntülemede ideal olan biyopsiden önce yapılmasıdır. Çünkü biyopsi ile anatomi bozulabilir ve işleme bağlı doku ödemi görüntülemede yanlış pozitif bulgulara neden olabilir (33). Mukozal uzanım ve vokal kord mobilitesini değerlendirmede laringoskopi; submukozal yayılım, kıkırdak tutulumu ve komşu yumuşak dokulara invazyonu saptamada kontrastlı görüntüleme üstündür.

Bilgisayarlı tomografi (BT) en sık kullanılan yöntemdir. Kolay ulaşılabilir olması, düşük maliyetli olması ve hasta uyumunun kolay olması sebebiyle tercih edilir. Daha yüksek uzaysal çözünürlük sağlar. Çekim süresinin kısa olması sayesinde hareket artefaktını neredeyse ortadan kaldırır. Larengeal iskelet hakkında daha iyi bilgi verir (34). Manyetik rezonans (MR) görüntüleme ise yumuşak doku infiltrasyonunu göstermede daha üstündür ve BT'yi tamamlayıcı bilgiler sağlayabilir (35). İyonize radyasyon içermemesi önemli bir avantajdır. Ayrıca kıkırdak invazyonunun değerlendirilmesinde yararlıdır. Pozitron emisyon tomografisi (PET), bölgesel nodal metastazların yanı sıra uzak metastazları ve ikinci primer tümörleri saptamak açısından hem BT hem de MR'dan üstündür (36).

Fizik muayene ve görüntüleme sonrasında tıbbi bir kontrendikasyon yoksa larenks kanseri şüphesi olan hastalara genel anestezi altında direkt laringoskopi ve biyopsi ameliyatı yapılır (31). Solunum yolu obstrüksiyonu yapan larenks kanserlerinde direkt laringoskopi yapılırken dikkatli olunmalıdır. Solunum sıkıntısının artmasına neden olabilir. Bu tür hastalara lokal anestezi altında trakeotomi yapmak gerekebilir. Laringoskopi ile primer tümörden ve şüpheli alanlardan histopatolojik tanı için multiple biyopsiler alınır. Patoloji sonucuna göre hastanın tümör tipi, diferansiasyon derecesi, invazyon durumu belirlenir. Klinik ve radyolojik değerlendirmeler ile evrelendirme sonrası tedavi planlanması yapılmalıdır.

1.1.6. TNM Evreleme Sistemi

Larenks kanserinde klinik ve patolojik evreleme, Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) sekizinci baskısı olan TNM evreleme sistemine göre yapılır. TNM evreleme

sisteminde, T- primer tümör boyut ve uzanımı, N- bölgesel lenf nodu tutulumu, M- uzak metastaz varlığını ifade eder (31). Primer tümör (T) evrelemesi Tablo 1, Tablo 2 ve Tablo 3'te verilmiştir. Bölgesel lenf nodu (N) evrelemesi Tablo 4 ve Tablo 5'te verilmiştir. Metastaz (M) evrelemesi Tablo 6'da, TNM evrelemesi ise Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo-1: Supraglottik Tümörlerin T Evrelemesi (37)

T Kategorisi	T Kriterleri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir alt bölgesiyle sınırlı tümör
T2	Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüsün medial duvar mukozası vb.) invaze tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik bölge, paraglottik bölgeden herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4	
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kıkırdak ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrensek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb.) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş tümör

Tablo-2: Glottik Tümörlerin T Evrelemesi (37)

T Kategorisi	T Kriterleri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Tek bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu tutmuş tümör
T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerini kısıtlayan tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik bölgeye invaze ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4	
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kıkırdağın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstresek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb.) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş tümör

Tablo-3: Subglottik Tümörlerin T Evrelemesi (37)

T Kategorisi	T Kriterleri
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Vokal kord(lar)a uzanan, kord hareketleri normal veya kısıtlanmış olan tümör
T3	Endolarenkste sınırlı olmakla birlikte vokal kordda fiksasyonu olan ve/veya paraglottik alanı tutan ve/veya tiroid kartilajın iç korteksini invaze eden tümör
T4	
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Krikoid veya tiroid kıkırdağa ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstresek kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb.) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş tümör

Tablo-4: Klinik Lenf Nodu (kN) Evrelemesi (37)

N Kategorisi	kN Kriterleri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük çapı 3 cm veya daha küçük olan tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N2	
N2a	En büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 6 cm'yi geçmeyen, tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N2b	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen, multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENY (-)*
N2c	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen, bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENY (-)*
N3	
N3a	En büyük çapı 6 cm'nin üzerinde olan bir lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N3b	Klinik olarak aşikar ENY (+)* ile herhangi bir lenf nod(lar)ında metastaz

*ENY: ektranodal yayılım

Tablo-5: Patolojik Lenf Nodu (pN) Evrelemesi(37)

N Kategorisi	pN Kriterleri
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	En büyük çapı 3 cm veya daha küçük olan tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N2	
N2a	En büyük çapı 3 cm veya daha küçük olan tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (+)* veya , En büyük çapı 3 cm'den büyük ancak 6 cm'yi geçmeyen, tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N2b	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENY (-)*
N2c	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENY (-)*
N3	
N3a	En büyük çapı 6 cm'nin üzerinde olan bir lenf nodunda metastaz vardır ve ENY (-)*
N3b	Klinik olarak aşikar ENY (+)* ile herhangi bir lenf nod(lar)ında metastaz

Tablo-6: Metastaz(M) Evrelemesi (37)

M Kategorisi	M Kriterleri
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Tablo-7: TNM Evrelemesi (37)

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	IVB
T4b	Herhangi bir N	M0	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVC

1.1.7. Larenks Kanseri Tedavisi

Larenks kanserinde birçok tedavi modalitesi yer almaktadır. Larenks kanserinin optimal tedavisi hala tartışmalıdır. Evre I ve evre II tümörler erken evre, evre III ve evre IV tümörler ileri evre olarak değerlendirilir. Genel olarak erken evre larenks kanserlerinde cerrahi ya da radyoterapi (RT) tercih edilirken, ileri evre larenks kanserlerinde cerrahi sonrası RT veya kemoradyoterapi (KRT), primer KRT veya RT sonrası kurtarma cerrahisi gibi kombine tedavi modaliteleri tercih edilmektedir (6).

Larenks kanserinde tedavi yaklaşımını; tümörün boyutu ve konumu, hastanın yaşı, ek hastalıkları ve tedavi tercihi, larenks ve akciğer fonksiyonu, rehabilitasyon olanakları, klinisyenin uzmanlığı ve deneyimi gibi etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Kemoradyoterapi ve cerrahiyle ilişkili tedaviye bağlı toksisite de tedavi seçiminde dikkate alınmalıdır (30).

1.1.7.1. Erken Evre Larenks Kanseri Tedavisi

Erken evre larenks kanseri olan hastaların tedavisi; lokal bölgesel kontrolü sağlayan, sağkalımı arttıran ve larenks fonksiyonlarını koruyan en uygun yöntemle küratif amaçlı yapılmalıdır. Erken evre larenks kanserlerinde tahmin edilen beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları yüksektir. En yaygın tedavi yöntemleri arasında; transoral lazer mikrocerrahisi, açık parsiyel larenjektomi ve radyoterapi gibi larenks koruyucu yaklaşımlar yer almaktadır (38).

Erken evre larenks kanserinin tedavisi öncelikle tümörün anatomik bölgesine göre belirlenir. Bunun yanı sıra tümörün boyutu, hastanın yaşı, ek hastalıkları, tedavi tercihi ve larenks fonksiyonu gibi çeşitli faktörler de tedavi planlamasını etkilemektedir (39).

Glottik kanserler, larenks kanserlerinin en sık görülen tipidir ve yaklaşık olarak vakaların %60'ını oluşturur. Erken evre glottik kanserlerde standart tedavi, RT veya transoral lazer mikrocerrahisi (TLM) ile larenks koruyucu yaklaşımdır. Her iki yaklaşım da benzer sağkalım sonuçları ve onkolojik etkinlik gösterir. Cerrahi yaklaşım olarak hastalara başlangıçta açık tekniklere göre minimal invaziv larenks koruyucu teknikler tercih edilir. Bu teknikler negatif cerrahi sınır elde edilebileceğinden emin olduğu durumlarda uygulanmalıdır (39). TLM, vokal kord rezeksiyonunu en aza indirmekte ve daha iyi ses kalitesi sonuçları sunmaktadır. Daha kapsamlı rezeksiyon gereken hastalarda cerrahi yerine RT tercih edilebilir (40).

Glottik bölge, minimal lenfatik drenaja sahiptir ve glottik kanserlerde lenf nodu tutulumu nadir görülür. Erken evre glottik kanseri olan hastalarda klinik olarak boyunda lenf nodu negatifse RT veya elektif boyun diseksiyonu yerine gözlem önerilmektedir. Çünkü yapılan çalışmalarda gizli lenf nodu metastaz riskinin %5'ten az olduğu görülmüştür (41).

Supraglottik kanserler, larenks kanserlerinin yaklaşık %30'unu oluşturur ve agresif seyirli tümörlerdir (42). Hastalarda ses değişikliği gibi erken bir semptomun olmaması ve supraglottik bölgenin zengin bir lenfatik drenaj sistemine sahip olması nedeniyle sıklıkla ileri evrede tanı

alirlar. Erken evre supraglottik kanserlerde RT veya cerrahi rezeksiyon ile tedavi önerilmektedir. Her iki yaklaşımla, vokal kord hareketliliğinin korunması ve lokal kontrolün sağlanmasında etkilidir. Lokal kontrolü sağlamasına rağmen supraglottik kanserlerde beş yıllık genel sağkalım oranı düşüktür. Bunun nedeni lokal bölgesel nüks ve metastaz riskinin yüksek olmasıdır (43).

Cerrahi yaklaşımda, vokal kord hareketliliği iyi olan ve erken evre küçük tümörü olan hastalarda minimal invaziv transoral cerrahi tercih edilir. Bu yaklaşımın uygulanmadığı hastalara ise supraglottik larenjektomi, suprakrikoid larenjektomi veya RT önerilir. Supraglottik kanseri olan ve klinik olarak boyun lenf nodu negatif olan hastalarda gizli ve bilateral boyun lenf nodu metastazları sık görülür (44). Bu nedenle, hastalara sadece gözlem yerine üst, orta ve alt internal jugular lenf nodlarının bilateral elektif boyun tedavisi önerilir. Primer tümöre yönelik RT alan hastalara, aynı zamanda ilişkili bilateral boyun lenf nodu bölgesine de elektif boyun RT uygulanmalıdır. Primer tümöre yönelik cerrahi uygulanan hastalara, elektif bilateral boyun diseksiyonu veya postoperatif elektif boyun bölgesine RT uygulanmalıdır (45).

Subglottik kanserler ise nadir görülür ve genellikle lokal olarak ilerleyinceye kadar semptom vermediği için ileri evrede tanı alirlar. Ekstralarengeal yayılım ve kıkırdak invazyonu sık görülür (46). Subglottik kanserler, lokal nüks oranının fazla olması ve sağkalımın kötü olması sebebiyle agresif tedavi gerektirir. Erken evre subglottik kanseri olan hastalara öncelikle RT önerilir. RT sonrası nüks eden hastalar kurtarma larenjektomisi ile tedavi edilir (47).

Erken evre subglottik kanseri olan ve klinik olarak boyun lenf nodu negatif olan hastalara elektif bilateral boyun tedavisi önerilir. Primer tümöre RT alan hastalar, aynı zamanda ilişkili lenf nodu bölgelerine de elektif nodal RT almalıdır; bu bölgeler üst, orta ve alt internal jugular lenf nodlarını ve anterior kompartman lenf nodlarını içerir. Primer tümöre cerrahi uygulanan hastalar, pretrakeal ve bilateral paratrakeal lenf nodu diseksiyonu ile tedavi edilmelidir (48).

Erken evre larenks kanseri olan bazı hastalarda cerrahi rezeksiyon sonrası patoloji raporunda cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon gibi risk faktörleri görülebilir veya hastalığı evre III/IV'e ilerleyebilir. Bu durumda hastanın adjuvan RT endikasyonu vardır. Bazı durumlarda RT yerine sekonder cerrahi ile sınır eksizyonu yapılabilir. Ancak ektranodal kapsül invazyonu veya cerrahi sınır pozitifliği varsa adjuvan KRT endikedir (49).

Erken evre larenks kanseri olan bazı hastalarda lokal nüks gelişebilir. Hastalık nüksü için prognostik faktörler arasında; T2 hastalık, subglottik uzanım, ön komissür tutulumu, bozulmuş vokal kord hareketliliği ve yüksek tümör hacmi bulunmaktadır (50). RT'yi takiben lokal nüks geliştiğinde genellikle kurtarma cerrahisi ile tedavi edilir (51). Bazı hastalar larenks koruyucu yaklaşımlar ile kurtarılabilir de vakaların yarısından fazlasına total larenjektomi gerekmektedir. Daha fazla rezeksiyona uygun olmayan veya rezeksiyonu kabul etmeyen hastalar için yeniden RT daha az tercih edilen bir seçenektir. Cerrahi sonrası lokal nüks, ileri cerrahi kurtarma veya kesin RT ile tedavi edilebilir (49).

1.1.7.2. İleri Evre Larenks Kanseri Tedavisi

İleri evre larenks kanseri olan tüm hastalar, baş ve boyun kanseri tedavisinde deneyimi olan multidisipliner bir ekip tarafından tedavi öncesinde değerlendirilmelidir. Hasta ve ailesi, cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımlar hakkında bilgilendirilmelidir. Multidisipliner bir ekip, tedavi yaklaşımını değiştirebilir ve sağkalımı artırabilir (52).

Fonksiyonel organ korunması yaygın olarak önerilmekte ve genellikle KT ile RT kombinasyonunu içermektedir. Fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar, lokorejyonel olarak ilerlemiş (T2N+, T3, T4) larenks kanseri olan hastalarda larenksin korunmasını sağlasa da total larenjektomiye kıyasla sağkalım avantajı sağlamazlar. Uygun koşullarda, lokal ileri (T3, T4) hastaların çoğuna genel sağkalımı tehlikeye atmadan larenksin fonksiyonlarını korumak için kombine KRT veya yalnızca RT ile organ koruma seçeneği sunulmalıdır. Bununla birlikte, yaygın T3 veya T4a lezyonları olan ve/veya tedavi öncesi larenks fonksiyonları zayıf olan diğer

seçilmiş hastalarda, total larenjektomi ile daha iyi sağkalım oranları ve yaşam kalitesi elde edilebilir (39).

1.1.7.2.1. Kombine Tedavi Modaliteleri

Performans durumu iyi olan lokorejyonel olarak ilerlemiş larenks kanseri hastalarında KT ve RT kombinasyonunu içeren fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar, total larenjektomi ve postoperatif RT'nin yerini almıştır. Bu yaklaşımlar arasında; eş zamanlı kemoradyasyon, indüksiyon kemoterapisi sonrası RT ve sıralı tedavi (indüksiyon KT sonrası eş zamanlı KRT) yer alır. Bu kombine tedavi yaklaşımları, yaygın lokal hastalık nedeniyle opere edilemeyen hastalara kesin tedavi sağlamak için de kullanılır. Tek başına RT ise, KRT veya ardışık KT'yi tolere edemeyen hastalar için bir organ koruma stratejisi olarak düşünülebilir (53).

Kombine KT ve RT yaklaşımları, genellikle rezektabl tümörü olan hastalarda larenks fonksiyonlarını korurken, bazı hastalarda hava yolunda stenoz veya ödeme neden olabilir. Fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar, lokal ileri larenks kanseri olan tüm hastalar için uygun değildir. Yaşlı veya performans durumu kötü olan hastalar, tedaviyle ilişkili artmış morbidite veya toksisitelerden dolayı rehabilitasyonun mümkün olmaması nedeniyle kemoradyasyon yaklaşımları için uygun olmayabilirler. Bu hastalara organ korunması için kesin RT veya total larenjektomi sonrası RT tercih edilebilir (54). Her iki vokal kordu destrükte olan hastalar, larenks koruyucu yaklaşımlar ile tedavi sonrasında ses veya hava yolu koruyucu işlevini geri kazanamayabilir ve KRT yerine total larenjektomi ile daha iyi işlev görebilir. Kıkırdak dış korteks invazyonu veya destrüksiyonu olan tümörlere (T4a, T4b) total larenjektomi ile postoperatif RT veya KRT uygulanmalıdır (55). Ayrıca kıkırdak destrüksiyonu, larenks koruyucu yaklaşımlarla yeterli fonksiyonel iyileşme olasılığını sınırlar ve radyasyonla indüklenmiş nekroz olasılığını artırır.

İndüksiyon Kemoterapisi: İndüksiyon kemoterapisini takiben kesin RT, lokal ileri larenks kanserinde fonksiyonel organ koruyucu tedaviye bir alternatiftir. İndüksiyon kemoterapisi, lenf nodu pozitifliği olan tümörler gibi uzak metastaz riski yüksek olan hastalar için tercih edilebilir (56). İndüksiyon

tedavisi, tek başına RT ile karşılaştırıldığında uzak metastaz insidansını azaltabilir ve eş zamanlı KRT'ye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi bir sağkalım sonucuna sahip olabilir (57). İndüksiyon tedavisinde birinci basamak olarak TPF (dozetaksel+sisplatin+fluorourasil) kemoterapisi önerilmektedir (53).

Sıralı Kemoradyasyon: İndüksiyon kemoterapisini takiben eş zamanlı KRT'yi içeren bir yaklaşımdır. Teoride sıralı tedavi; indüksiyon KT'sinin sağladığı uzak metastazlardaki azalmayı, fonksiyonlardaki düzelmeyi ve artmış lokal bölgesel kontrolü, eş zamanlı KRT ile elde edilen lokal bölgesel kontrolde daha sağlam iyileştirmelerle birleştirir (58). Bu tedaviden en fazla yarar sağlayabilecek grup, büyük primer tümörleri (büyük çaplı T3 ve seçilmiş T4) ve uzak metastaz açısından yüksek risk altında ilerlemiş nodal hastalığı olan hastalardır (53).

Eş Zamanlı Kemoradyasyon: Sistemik kemoterapinin, RT ile eş zamanlı olarak uygulanmasıdır. Bu yaklaşım, hastalığın lokal kontrolünün sağlanmasında ve larenks fonksiyonlarının korunmasında daha etkilidir. Tıbbi açıdan uygun hastalar için tercih edilebilir. Kemoterapi, radyosensitize edici olarak kullanılan daha düşük bir dozda verilir ve RT'nin sitotoksik etkisini arttırmak için kullanılır. Sisplatin, 5-FU (fluorourasil) ve taksanlar en yaygın kullanılan radyosensitizer ajanlardır ve sitotoksik aktiviteye sahiptirler (53).

Rezeke edilebilir, lokal ileri (evre III, evre IV) larenks kanseri olan ve performans durumu iyi olan hastalar için sisplatin gibi platin bazlı bir kemoterapi rejimi ile eş zamanlı KRT yaygın olarak önerilmektedir (59).

Sistemik Kemoterapi Ajanları: Baş ve boyun skuamöz hücreli kanserde klinik olarak etkinliği kanıtlanmış olan ve indüksiyon kemoterapisi veya eş zamanlı kemoradyoterapi rejimlerinde yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında; platin bileşikleri (sisplatin, karboplatin), fluorourasil ve taksanlar (dozetaksel, paklitaksel) bulunmaktadır.

Sisplatin, baş ve boyun skuamöz hücreli kanserinde RT'nin etkisini arttırmak için en yaygın kullanılan sitotoksik ajandır. Sisplatin için klinikte kullanılan bolus ve haftalık olmak üzere iki temel uygulama programı bulunmaktadır. Bolus veya yüksek doz sisplatin rejiminde her üç haftada bir

100 mg/m² olarak verilirken, haftalık rejimde ise 30-40 mg/m² olarak verilmektedir (60,61).

Sisplatinin etkinliği, RT ile eř zamanlı tek ajan olarak verildiğinde doz bağımlıdır ve kullanılan programdan bağımsız olarak ≥200 mg/m² toplam dozlar daha düşük dozlardan daha etkilidir (62).

Haftalık karboplatin, performans durumu iyi olan ve sisplatin almaya uygun olmayan hastalarda eř zamanlı KRT için kabul edilebilir bir ajandır (61). Karboplatin+florourasil veya karboplatin+paklitaksel kombinasyonu da başka alternatif seçeneklerdir. Dosetaksel de sisplatin için uygun olmayan hastalar için KRT'ye alternatif bir seçenektir (53).

1.1.7.2.2. Cerrahi Tedavi

Larenks kanserinde çeşitli cerrahi tedavi seçenekleri mevcuttur. Bunlar arasında mikrolarengeal lazer cerrahileri, açık parsiyel cerrahiler ve total larenjektomi yer alır. İleri evre larenks kanserinde KRT artık daha sık kullanılmasına rağmen seçilmiş bazı hastalarda cerrahi tedavi, fonksiyonel organların korunmasına alternatif bir yaklaşım olarak yer almaktadır. Cerrahi, KRT'ye uygun olmayan hastaların tedavisinde önemlidir. Larenks koruyucu cerrahi yaklaşım, postoperatif RT veya KRT ile kullanılan ve boyunda lenf nodu pozitifliği nedeniyle ileri evre olup küçük T evresi primer lezyonları olan hastalar için alternatif bir tedavi seçeneği sağlayabilir. Total larenjektomi ise yaygın T3 veya büyük T4a tümörü olan veya tedavi öncesi larenks fonksiyonu zayıf olan bazı hastalarda daha iyi sağkalım ve yaşam kalitesi ile ilişkilidir (39,58). Ayrıca, KRT'yi takiben tekrarlayan hastalığın tedavisinde total larenjektomiye sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır (63).

Larenks koruma cerrahisini takiben eř zamanlı KRT veya yalnızca RT, cerrahi eksizyon sonrası tüm T3 ve T4 tümörlerin yanı sıra cerrahi sınır pozitifliği, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon veya lenf nodları pozitif olan hastalar için endikedir (64). Eř zamanlı KRT, cerrahi sınırları pozitif veya ekstrakapsüler yayılımı olan lenf nodları gibi yüksek riskli hastalarda genellikle tek başına RT'ye göre tercih edilir (65). Postoperatif RT veya KRT'ye ameliyat sonrası altı hafta içinde başlanmalıdır (53).

1.1.8. Larenks Kanserinde Prognoz ve Sağkalım

Larenks kanserinin sağkalımını ve prognozunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Prognozu etkileyen faktörler; hastaya, tümöre ve tedaviye bağlı olarak sınıflandırılabilir. Hastaya bağlı faktörler arasında; yaş, cinsiyet, komorbiditeler, beslenme durumu, fiziksel performans durumu yer alır. Tümöre bağlı faktörler ise tümör lokalizasyonu, TNM evresi, diferansiasyon derecesi ve senkron veya metakron ikinci bir primer kanserin varlığıdır (66).

İleri yaş, genel olarak kanser için olumsuz prognostik bir belirteçtir. Yaşlanmayla birlikte kırılabilirlik ve diğer kanserler de dahil olmak üzere komorbiditeler daha sık görülmektedir(66). Kim ve ark. meta-analizlerinde; ileri yaş (>60 yaş), sigara kullanma öyküsü, alkol tüketim öyküsü ile genel sağkalım arasında negatif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (67).

Larenks kanserinin insidansında ve sağkalımında cinsiyete dayalı farklılıklar vardır. Erkeklerde kadınlara göre görülme oranı daha fazla iken günümüzde bu oran giderek azalmaktadır. Larenks kanserinin alt bölgesi de cinsiyete göre değişmektedir. Genellikle kadınlarda supraglottik kanserler, erkeklerde ise glottik kanserler daha fazla görülmektedir (68). Genel olarak supraglottik kanserler, glottik kanserlere göre daha kötü sağkalım oranına sahip olmasına rağmen erkeklerde kadınlara göre daha kötü sağkalım oranı görülmektedir. Performans durumu için; ECOG performans skoru ölçeği (0-5 puan) ve Karnofsky performans skoru ölçeği (0-100 puan) sık kullanılan parametrelerdir. Lokal ileri larenks kanseri olan hastaların dahil edildiği bir çalışmada kötü ECOG performans skorunun, daha kötü genel sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69).

Larenks kanseri, anatomik alt bölgelerine göre değişen sağkalım oranlarına sahiptir. Glottik kanserler, larenks kanserinin en sık görülen tipidir ve en iyi sağkalım oranına sahiptir (41). Tüm bölgeler karşılaştırıldığında beş yıllık genel sağkalım oranları glottik kanserlerde %80-90, supraglottik kanserlerde %55-75, subglottik kanserlerde ise %50-86 arasındadır. TNM evresi ise prognozu etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Buna göre T, N ve M evrelerinin artmasıyla birlikte sağkalımın azaldığı gözlenmektedir. Erken

evre larenks kanseri olan hastalarda beş yıllık genel sağkalım oranı %80-90 iken ileri evre hastalarda bu oran %50'nin altına düşmektedir (66).

Larenks kanserinin %95'inden fazlasını skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Diferansiasyon derecesine göre iyi, orta ve az diferansiye olarak derecelendirilir. Diferansiasyon derecesi, larenks kanserinde prognozu etkileyen önemli faktörlerden biridir. Glottik kanserler sıklıkla iyi diferansiye iken, supraglottik kanserler ise kötü diferansiyedir (70). Kim ve ark. meta-analizlerinde; ileri evre (evre III ve IV), nodal tutulum, diferansiasyon derecesi (orta ve az), supraglottik kanser ile genel sağkalım arasında negatif korelasyon olduğunu bulmuşlardır (67). Ayrıca perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, cerrahi sınır pozitifliği ve ekstrakapsüler yayılım da kötü prognostik göstergelerdir (71).

GEREÇ VE YÖNTEM

1.Araştırmanın Türü ve Hasta Seçimi

Metastatik olmayan larenks kanseri tanılı hastalarda postoperatif tedavi modalitelerinin etkinliklerinin retrospektif karşılaştırılması konulu tez çalışmamız Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Etik Kurulu'nun 24 Nisan 2024 tarih ve 2024-6/7 no'lu kararı ile başlatıldı. Çalışmada Ocak 2012 ile Ocak 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde larenks kanseri tanısı ile takip edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Çalışmada 01.01.2012 ile 01.01.2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran ve yapılan değerlendirmeler sonucunda larenks skuamöz hücreli karsinom tanısı alan, primer tedavi olarak cerrahi uygulanmış ve sonrasında KRT veya RT uygulanan, 18 yaşından büyük hastalar seçildi. Bu kriterlere uygun olarak larenks skuamöz hücreli karsinom tanısı olan, tanı anında uzak metastazı olmayan, patoloji, tedavi ve sağkalım bilgilerine ulaşılabilen 118 hasta çalışmaya dahil edildi.

Patolojik tanısı skuamöz hücreli karsinom olmayan, tanı anında metastatik larenks kanseri olan, tanı sonrasında primer RT veya indüksiyon KT'si alan hastalar, primer tedavi olarak cerrahi uygulanmış olup postoperatif takip kararı verilen veya sistemik tedavi almak istemeyen, 18 yaşından küçük hastalar çalışmadan dışlandı.

Hastaların tanı yaşı, cinsiyet, sigara ve alkol kullanma öyküsü, ECOG performans skoru, tanı tarihi, primer cerrahi tekniği, postoperatif uygulanan KRT veya RT tedavisi, tümörün histopatolojik özellikleri, nüks durumu, nüks tedavisi, genel ve hastalıksız sağkalım bilgileri araştırıldı. Sigara ve alkol öyküsü, ECOG performans skoru poliklinik notlarında belirtildiği şekliyle kaydedildi. Postoperatif patoloji raporundan tümör tipi, patolojik evresi, vasküler invazyon, perinöral invazyon, tiroid kartilaj invazyon durumu, cerrahi sınır pozitifliği ve uygulanan cerrahi teknik bilgisi kaydedildi. Radyasyon Onkoloji ve Tıbbi Onkoloji poliklinik notlarına bakılarak hastanın postoperatif

aldığı tedavi, KT protokolü, KT kür sayısı ve total doz bilgisi, tedavi sırasında erteleme olup olmadığı bilgisi kaydedildi. Tedavi sırasında bakılan hemogram sonuçlarından hematolojik yan etki olup olmadığı kaydedildi. Lokal nüks veya uzak metastaz belirlenirken öncelikle KBB polikliniğinde yapılan endoskopi notları, biyopsi patoloji sonucu ve görüntüleme sonuçlarına göre değerlendirildi. Hastaların Mia-Med sisteminden ve e-nabız sistemi üzerinden son başvuru tarihi, sağ olup olmadığı ve eksitus durumunda ise vefat tarihi bilgilerine ulaşıldı.

2.İstatistiksel Yöntem

Çalışmada sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Çalışmada sürekli değişkenlerde normal dağılıma uygunluk gösteren veriler ortalama±standart sapma ile ifade edilirken, normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler medyan(minimum-maksimum) ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler, sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında ise ki-kare testi ve Fisher' in kesin ki-kare testi kullanılmıştır.

Bulgular IBM Statistical Package for Social Science (SPSS) 28.0 programı ile değerlendirilmiştir. Hastalıksız ve genel sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi, hastalıksız sağkalım üzerine etkili çeşitli faktörleri değerlendirmek için tek yönlü değişken analizi Log-rank testi ile yapıldı. Hastalıksız sağkalım üzerine etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla analizin ilk aşamasında tek değişkenli Cox regresyon analizi yapılmıştır. Analiz sonrasında $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarına göre $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

1. Epidemiyolojik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri **Tablo 8**'de verilmiştir. Çalışmaya 114'ü (%96,6) erkek olmak üzere 118 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması $62,7 \pm 8,2$ idi. 114 hastanın (%96,6) sigara kullanım öyküsü varken, 52 hastanın (%44,1) alkol kullanım öyküsü vardı. Tanı anı ECOG performans skoru sıfır olan 78 hasta (%66,1), bir olan 36 hasta (%30,5), iki olan 4 hasta (%3,4) vardı.

Tablo-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri

		N= 118	%
Yaş	Mean±Std. Deviasyon, yıl	62,7±8,2	
Cinsiyet	Kadın	4	3,4
	Erkek	114	96,6
Sigara	Var	114	96,6
	Yok	4	3,4
Alkol	Var	52	44,1
	Yok	66	55,9
ECOG Performans Skoru	0	78	66,1
	1	36	30,5
	2	4	3,4

Hastaların histopatolojik özelliklerine ilişkin bulgular **Tablo 9**'da verilmiştir. 24 hastada (%20,3) tümör sadece supraglottik bölgede, 12 hastada (%10,2) sadece glottik bölgede, 2 hastada (%1,7) ise sadece subglottik bölgede lokalizeyken, 80 hastada (%67,8) transglottik tutulum olduğu görüldü. 1 hasta (%0,8) T1, 4 hasta (%3,4) T2, 35 hasta (%29,7) T3 ve 78 hasta (%66,1) T4 olarak değerlendirildi. 62 hasta (%52,5) N0, 10 hasta (%8,5) N1, 38 hasta (%32,2) N2 ve 8 hasta (%6,8) N3 olarak değerlendirildi. 18 hasta (%15,3) Evre III ve 100 hasta (%84,7) Evre IV olarak değerlendirildi. 43 hasta (%36,4) iyi/orta diferansiye, 75 hasta (%63,6) az/kötü diferansiye

olarak değerlendirildi. Hastaların 71'inde (%60,2) tiroid kartilaj invazyonu, 7'sinde (%6) vasküler invazyon, 30'unda (%25,9) perinöral invazyon, 6'sında (%5,1) cerrahi sınır pozitifliği mevcuttu.

Tablo-9: Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik özellikleri

		N=118	%
Tümör Yerleşimi	Supraglottik	24	20,3
	Glottik	12	10,2
	Subglottik	2	1,7
	Transglottik	80	67,8
TNM Evresi-T	T1	1	0,8
	T2	4	3,4
	T3	35	29,7
	T4	78	66,1
TNM Evresi-N	N0	62	52,5
	N1	10	8,5
	N2	38	32,2
	N3	8	6,8
Patolojik Evre	Evre III	18	15,3
	Evre IV	100	84,7
Tiroid Kartilaj İnvazyonu	Var	71	60,2
	Yok	47	39,8
Tümör Diferansiasyonu	İyi/Orta	43	36,4
	Az/Kötü	75	63,6
Vasküler İnvazyon	Var	7	6
	Yok	109	94
Perinöral İnvazyon	Var	30	25,9
	Yok	86	74,1
Cerrahi Sınır İnvazyonu	Var	6	5,1
	Yok	112	94,9

Hastalara uygulanan cerrahi teknik ve adjuvan tedavilerine ilişkin bulgular **Tablo 10**'da verilmiştir. Bu hastaların 4'üne (%3,4) parsiyel larenjektomi, 107'sine (%90,7) total larenjektomi, 5'ine (%4,2) supraglottik

larenjektomi, 2'sine (%1,7) suprakrikoid larenjektomi uygulanmıştı. Bu hastaların 56'sına (%47,5) adjuvan RT uygulanırken, 62'sine (%52,5) adjuvan KRT uygulanmıştı.

Tablo-10: Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan cerrahi teknik ve adjuvan tedavi bilgileri

		N=118	%
Cerrahi Teknik	Parsiyel Larenjektomi	4	3,4
	Total Larenjektomi	107	90,7
	Supraglottik Larenjektomi	5	4,2
	Suprakrikoid Larenjektomi	2	1,7
Adjuvan Tedavi	RT	56	47,5
	KRT	62	52,5

Hastaların adjuvan kemoradyoterapi bilgilerine ilişkin bulgular **Tablo 11'**de verilmiştir. Adjuvan KRT uygulanan 62 hastadan 52'sine (%83,9) haftalık sisplatin ile eş zamanlı RT uygulanmıştı. Geriye kalan hastalara ise RT ile eş zamanlı olarak dosetaksel, karboplatin+paklitaksel, sisplatin+dosetaksel, setüksimab gibi kemoterapi rejimleri uygulanmıştı. Sisplatin doz ortalaması $164,3 \pm 46,8 \text{ mg/m}^2$ idi. Sisplatin total doz olarak 30 hastaya (%60) 200 mg/m^2 'nin altında verilirken, 20 hastaya (%40) ise 200 mg/m^2 ve üzerinde verilmişti. Adjuvan KRT uygulanırken 35 hastaya (%63,6) KT doz erteleme yapılmıştı. KRT tedavisi sırasında grade 3-4 yan etki olarak 3 hastada (%5,3) lökopeni ve 3 hastada (%5,3) nötropeni görülmüştü.

Tablo-11: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan kemoradyoterapi bilgileri

KRT Grubu Tedavi Özellikleri		N=62	%
Adjuvan KRT Grubu- KT Rejimleri	Sisplatin	52	83,9
	Dosetaksel	3	30
	Karboplatin+Paklitaksel	2	20
	Sisplatin+Dosetaksel	4	40
	Setüksimab	1	10
Sisplatin Dozu	Mean±Std. Deviasyon, mg/m ²	164,3 ±46,8	
Sisplatin Total Dozu	200 mg/m ² altı	30	60
	200 mg/m ² ve üzeri	20	40
KT Erteleme	Var	35	63,6
	Yok	20	36,4
KRT Toksisite		N=56	%
Lökopeni	Grade 1-2	33	58,9
	Grade 3-4	3	5,3
Nötropeni	Grade 1-2	16	28,5
	Grade 3-4	3	5,3
Anemi	Grade 1-2	31	55,3
	Grade 3-4	0	0
Trombositopeni	Grade 1-2	17	30,3
	Grade 3-4	0	0

Hastaların takip sonuçlarına ilişkin bulgular **Tablo 12**'de verilmiştir. Takipte 20 hasta nüks etti. Bunların 5'i (%25) lokal nüks, 15'i (%75) uzak metastazdı. Uzak metastaz bölgesi olarak en sık akciğer ve lenf nodu metastazı görüldü. Metastaz bölgesi olarak 14 hastada (%93,3) akciğer ve 10 hastada (%66,6) lenf nodu görüldü. Nüks tedavisi olarak 15 hastaya (%75) KT, 2 hastaya (%10) KRT verilmiş olup 3 hastaya ise tedavi verilememiştir. Nüks tedavisinde en sık olarak Sisplatin+5-FU+Setüksimab rejimi verilmiştir.

Tablo-12: Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sonuçları

		N=20	%
Nüks	Lokal Nüks	5	25
	Uzak Metastaz	15	75
Uzak Metastaz Bölgeleri	Akciğer	14	93,3
	Lenf Nodu	10	66,6
	Kemik	3	20
	Karaciğer	2	13,3
	Sürenal	1	6,6
	Böbrek	1	6,6
Nüks Tedavisi	KT	15	75
	KT+RT	2	10
	Tedavisiz	3	15
Nüks Tedavisi-KT	Sisplatin+5-FU+Setüksimab	5	33,3
	Karboplatin+Paklitaksel	2	13,3
	Sisplatin+Dosetaksel	2	13,3
	Sisplatin+Setüksimab	1	6,6
	Karboplatin+Paklitaksel+Setüksimab	1	6,6
	Karboplatin+5-FU+Setüksimab	1	6,6
	Dosetaksel	1	6,6
	Gemsitabin	1	6,6
	Sisplatin+Gemsitabin	1	6,6

Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan tedavilerine göre karşılaştırılmasına ilişkin bulgular **Tablo 13**'de verilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ve histopatolojik bulguları, uygulanan adjuvan KRT ve RT tedavisine göre sonuçları karşılaştırılmıştır. Yaşa göre, tedavi grupları arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,94$). T evresinin, tedavi grupları arasında farklılık göstermediği saptandı ($p=0,132$). N evresinin, uygulanan KRT ve RT tedavisine göre farklılık gösterdiği saptandı ($p<0,001$). Alt grup analizlerinde RT uygulanan hasta grubunda N0 evresinde olan hasta oranının daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). Buna karşın KRT uygulanan hasta grubunda N2 ve N3 evresinde olan hasta oranının ise daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,05$). Tedavi grupları arasında N1 evresinde olan hasta

oranları arasında farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Tümör diferansiasyonunun, tedavi grupları arasında farklılık gösterdiği saptandı ($p=0,038$). Az/kötü diferansiye olan hasta oranı RT uygulanan hasta grubunda %73,2 ve KRT uygulanan hasta grubunda ise %54,8 düzeyinde olup RT uygulanan hasta grubunda daha yüksekti. Cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon varlığı ve vasküler invazyon varlığının, tedavi grupları arasında farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$). Patolojik evreye göre, tedavi grupları arasında farklılık saptanmış olup Evre IV hasta oranının KRT uygulanan grupta daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0,001$). KRT uygulanan hasta grubunda Evre III olan hastaların oranı %3,2 iken Evre IV hastaların oranı ise %96,8 idi. RT uygulanan hasta grubunda ise Evre III olan hastaların oranı %28,6 iken, Evre IV hastaların oranı ise %71,4 idi.

Tablo-13: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan tedavilerine göre karşılaştırılması

	KRT (n=62)	RT (n=56)	p değeri
Yaş	61,5±7,9	64,1 ±8,5	0,94 ^a
T Evresi			0,132 ^b
<i>T1&T2</i>	4(%6,5)	1(%1,8)	
<i>T3</i>	14(%22,6)	21(%37,5)	
<i>T4</i>	44(%70,9)	34(%60,7)	
N Evresi			<0,001 ^b
<i>N0</i>	18(%29,0)	44(%78,6)	
<i>N1</i>	8(%12,9)	2(%3,6)	
<i>N2</i>	29(%46,8)	9(%16,1)	
<i>N3</i>	7(%11,3)	1(%1,8)	
Diferansiasyon			0,038 ^b
<i>Orta/İyi</i>	28(%45,2)	15(%26,8)	
<i>Az/Kötü</i>	34(%54,8)	41(%73,2)	
Cerrahi Sınır Pozitifliği	4 (%6,5)	2 (%3,6)	0,682 ^b
Perinöral İnvazyon Varlığı	14 (%23,3)	16 (%28,6)	0,666 ^b
Vasküler İnvazyon Varlığı	4 (%6,7)	3 (%5,4)	>0,999 ^b
Patolojik Evre			<0,001 ^b
<i>Evre III</i>	2(%3,2)	16(%28,6)	
<i>Evre IV</i>	60(%96,8)	40(%71,4)	

^a:Bağımsız T Test, ^b:Ki-Kare Testi

Hastalıksız sağkalım için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizine ait sonuçlar **Tablo 14**'te verilmiştir. Tablo incelendiğinde tek değişkenli Cox regresyon analizi sonucunda; tanı yaşı, ECOG performans skoru, cerrahi sınır, patolojik evre ve perinöral invazyon varlığı anlamlı olarak saptanmıştır. Bu değişkenler çok değişkenli Cox regresyon analizine dahil edilmiş ve analiz sonuçları tablonun sağ tarafında raporlanmıştır.

Çok değişkenli analizde tanı yaşı, ECOG performans skoru, cerrahi sınır, patolojik evre ve perinöral invazyon varlığı değerlendirildi. Çok değişkenli Cox regresyon analizinde tanı yaşı, cerrahi sınır ve patolojik evrenin hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu gözlemlendi. Analiz sonucuna göre elde edilen Cox regresyon modeli anlamlı olup ($p<0,001$), tanı yaşında gözlenecek bir yıllık artışın nüks gelişimi riskini %4 arttırdığı belirlendi. Patolojik evresi Evre IV olan hasta grubunda, Evre III olan hastalara göre nüks gelişme riskinin %172 daha yüksek olduğu belirlendi. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda nüks gelişme riskinin cerrahi sınır negatif olarak belirlenen hasta grubuna göre %352 daha yüksek olduğu belirlendi.

Tablo-14: HSS için tek değişkenli ve çok değişkenli analiz değerlendirmesi

Faktör		Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli Analiz		
		HR	GA	p	HR	GA	p
Tanı Yaşı	Yıl	1,058	1,021-1,096	0,002	1,044	1,003-1,087	0,034
Cinsiyet	Kadın (R) vs. Erkek	2,974	0,412-21,489	0,280			
ECOG Performans Skoru	0 vs. 1-2	1,780	1,065-2,975	0,028	1,537	0,831-2,844	0,171
Sigara	Var (R) vs. Yok	3,577	0,493-25,959	0,208			
Alkol	Var (R) vs. Yok	1,218	0,734-2,021	0,445			
Patolojik Evre	III vs. IV	2,390	0,992-5,373	0,052	2,722	1,159-6,394	0,021
Tümör Diferansiasyonu	İyi/orta (R) vs. Az/kötü	1,332	0,797-2,229	0,274			
Cerrahi Sınır	Var (R) vs. Yok	5,175	2,172-12,328	<0,001	4,515	1,655-12,321	0,003
Vasküler İnvazyon	Var (R) vs. Yok	1,287	0,464-3,566	0,628			
Perinöral İnvazyon	Var (R) vs. Yok	1,911	1,108-3,295	0,020	1,340	0,723-2,485	0,353
Tiroid Kartilaj İnvazyonu	Var (R) vs. Yok	1,039	0,623-1,731	0,884			
Tedavi	RT vs. KRT	1,196	0,719-1,989	0,490			

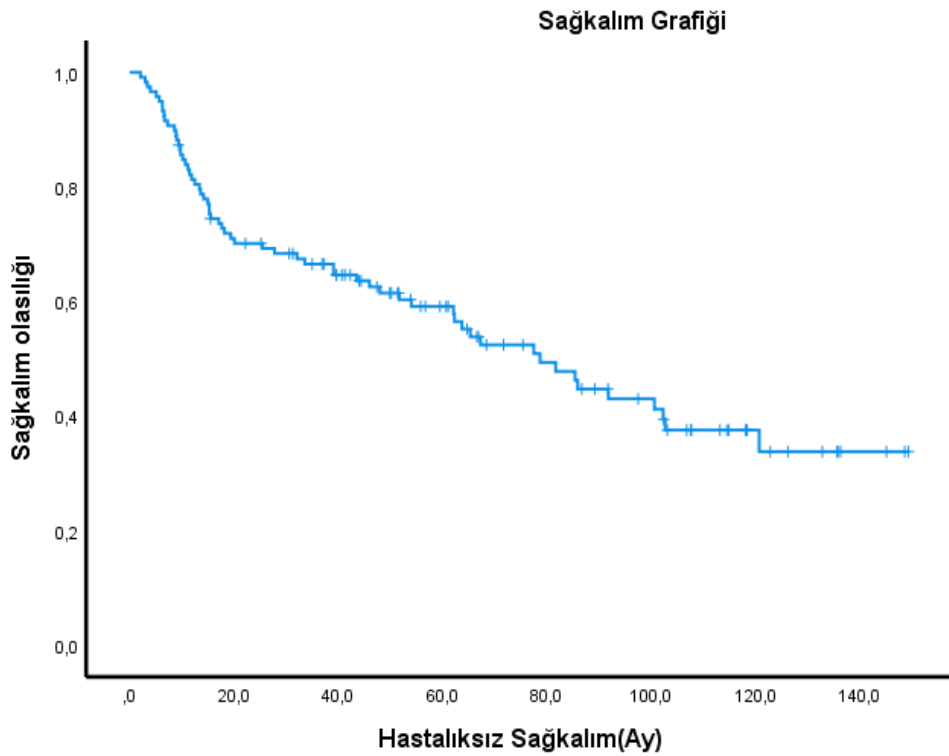
Kısaltmalar: HR, hazard ratio; GA, güven aralığı; R, referans; KT, kemoterapi; KRT, kemoradyoterapi

*Kalın yazı tipi istatistiksel anlamlılığı ortaya koymaktadır.

**Cox regresyon modeli istatistiksel olarak anlamlıdır.

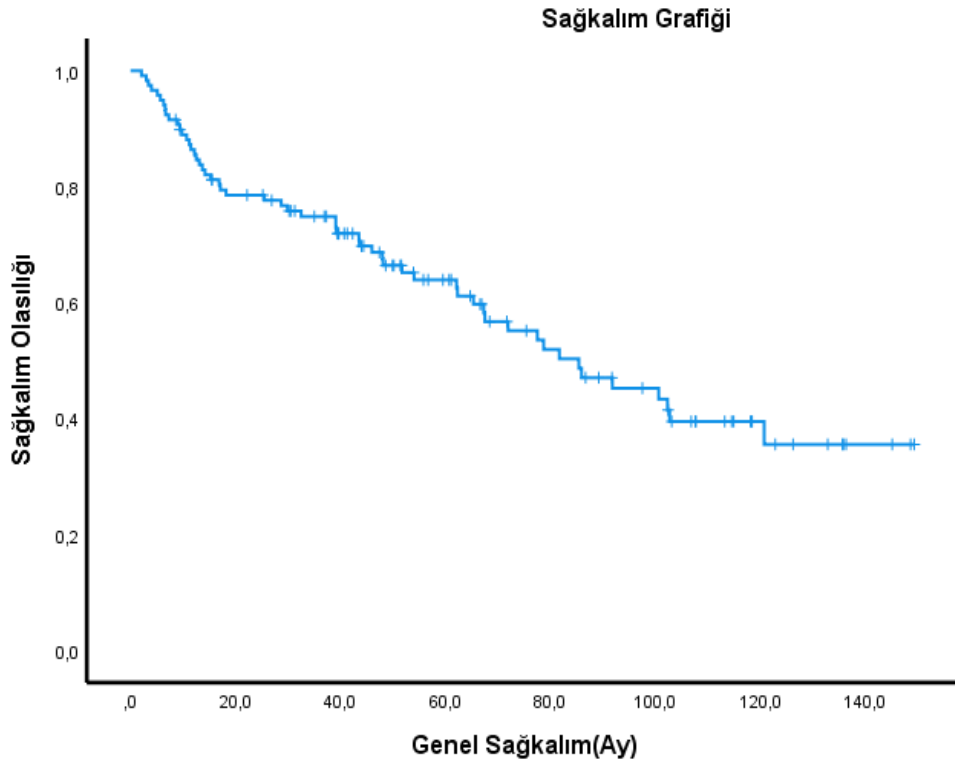
2. Sağkalım Verileri

Çalışmaya katılan 118 hastanın Kaplan-Meier analizi ile bakılan hastalıksız sağkalım süresi (HSS) medyan değeri 78,7 (%95 GA 57,1-102,3) ay olarak sonuçlandı. 118 hastadan 57 hasta nüks veya ex oldu. Üç yıllık HSS %66,5, beş yıllık HSS %59,1, on yıllık HSS %33,8 idi (**Şekil-2**).



Şekil-2: Hastalıksız Sağkalım Grafiği

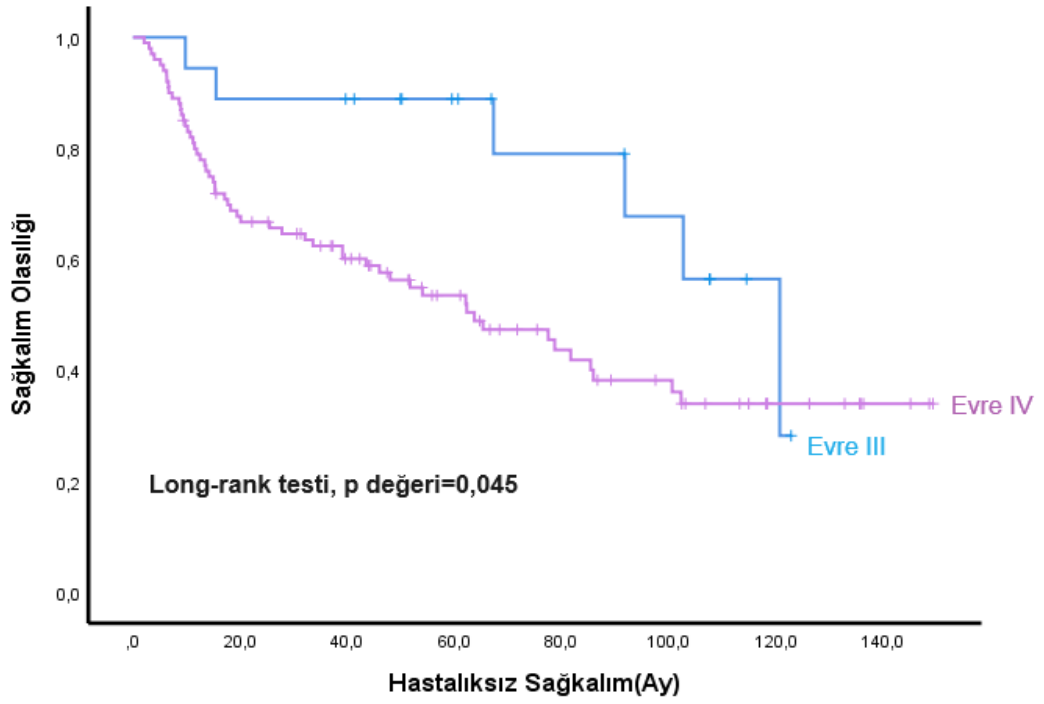
Kaplan-Meier analizi ile bakılan genel sağkalım süresi (GSS) medyan değeri 85,4 (%95 GA 58,9-111,9) ay olarak sonuçlandı. 118 hastadan 63 hasta yaşarken, 55 hastada eksitus görüldü. Üç yıllık GSS %74,9, beş yıllık %63,9, on yıllık %35,5 idi (**Şekil-3**).



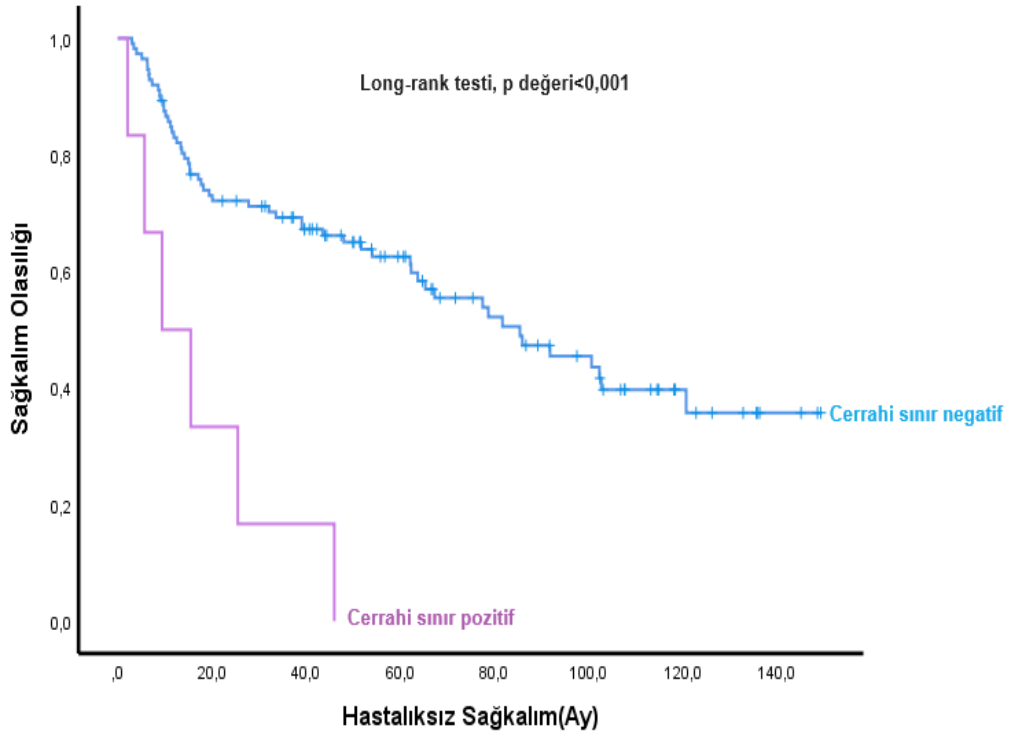
Şekil-3: Genel Sağkalım Grafiği

Sağkalım analizi sonuçlarına göre; patolojik evrenin, hastalıksız sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir ($p=0,045$). Buna göre Evre IV hastalarda, Evre III hastalara göre hastalıksız sağkalım süresi azalmaktadır. Evre III hasta grubunda medyan değer 120,7 ay iken, Evre IV hasta grubunda 63,7 ay olduğu görülmüştür (**Şekil-4**).

Cerrahi sınırın, hastalıksız sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir ($p<0,001$). Buna göre cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda hastalıksız sağkalım süresi azalmaktadır. Cerrahi sınır negatif olan hastalarda medyan değer 85,4 ay iken, cerrahi sınır pozitif olan hastalarda 9,4 ay olduğu görülmüştür (**Şekil-5**).



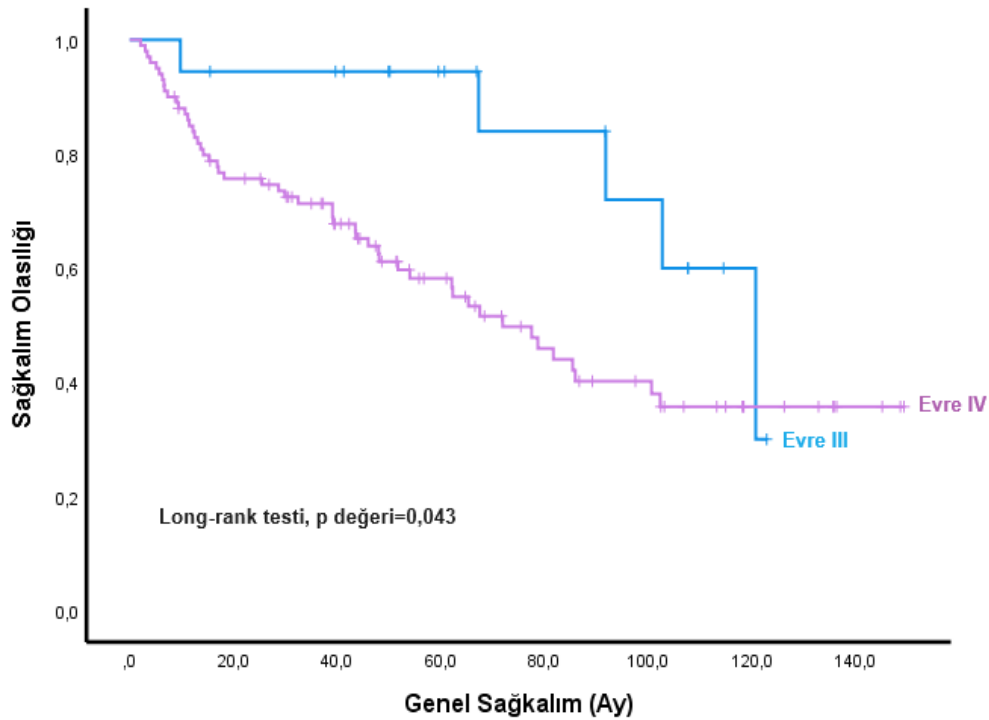
Şekil-4: Evrenin hastaliksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri



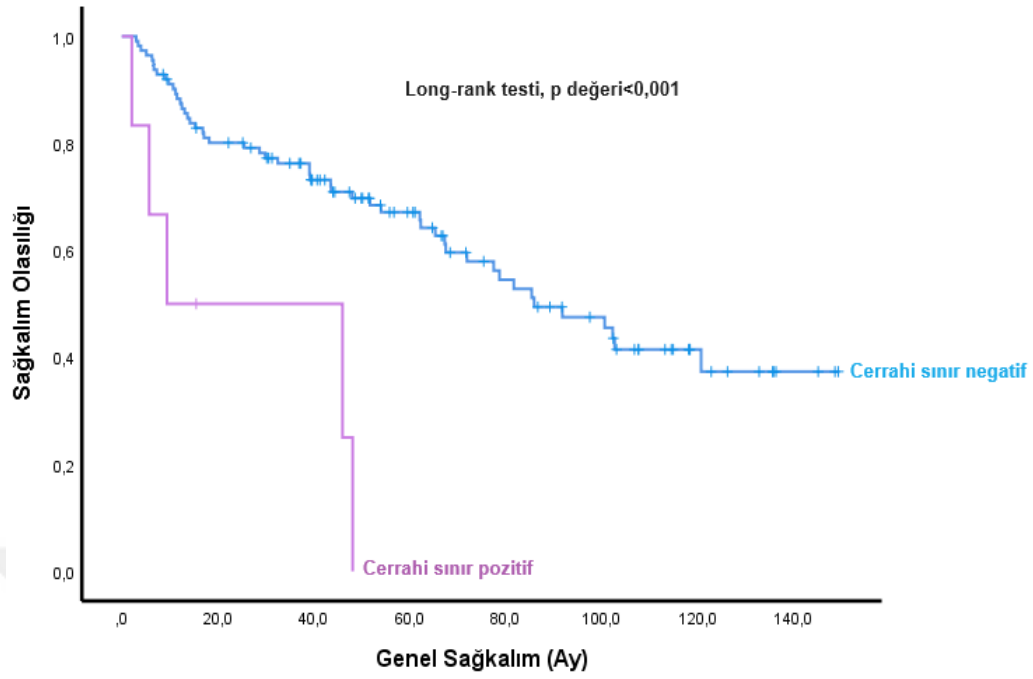
Şekil-5: Cerrahi sınırın hastaliksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Sağkalım analizi sonuçlarına göre; patolojik evrenin, genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir ($p=0,043$). Buna göre Evre IV hastalarda, Evre III hastalara göre genel sağkalım süresi azalmaktadır. Evre III hasta grubunda medyan değer 120,7 ay iken, Evre IV hasta grubunda 71,9 ay olduğu görülmüştür (**Şekil-6**).

Cerrahi sınırın, genel sağkalım süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir ($p<0,001$). Buna göre cerrahi sınır pozitif olan hastalarda genel sağkalım süresi azalmaktadır. Cerrahi sınır negatif olan hastalarda medyan değer 85,9 ay iken, cerrahi sınır pozitif olan hastalarda 9,4 ay olduğu görülmüştür (**Şekil-7**).

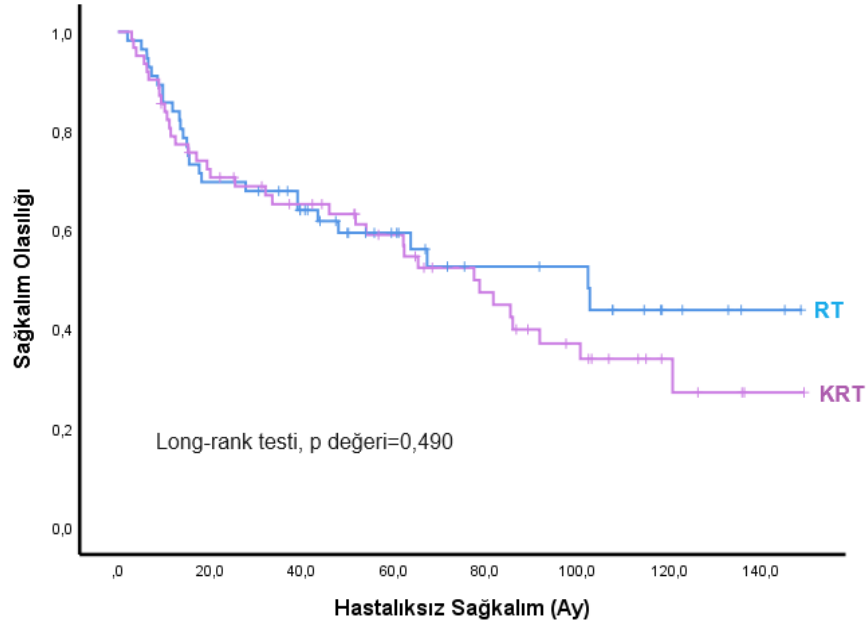


Şekil-6: Evrenin genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

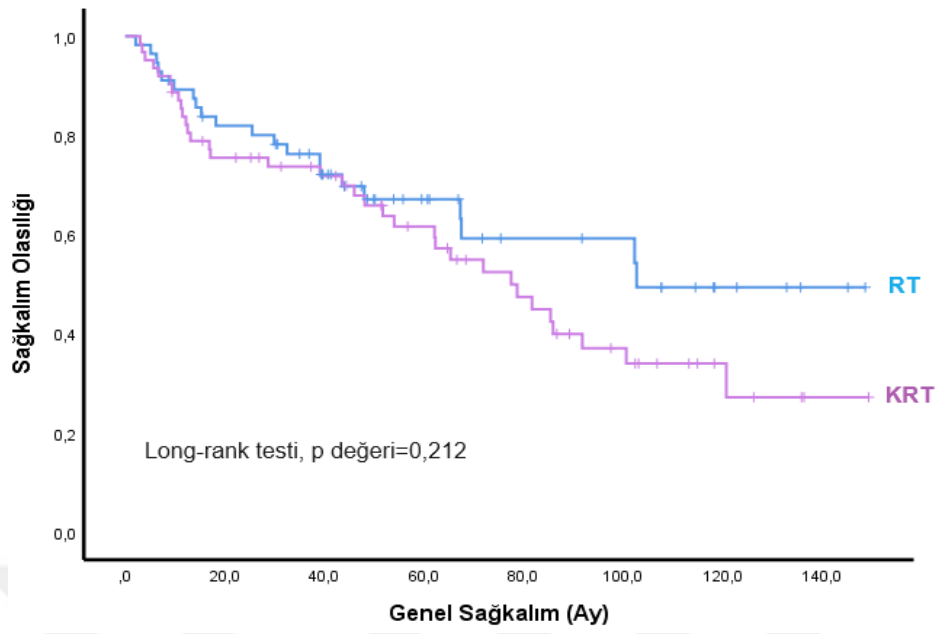


Şekil-7: Cerrahi sınırın genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Sağkalım analizi sonuçlarına göre; tedavinin, hastalıksız sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p=0,490$). Tedavinin, genel sağkalım süresi üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmemiştir ($p=0,212$). Analiz sonuçları **Şekil-8** ve **Şekil-9**'da verilmiştir.



Şekil-8: Tedavinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri



Şekil-9: Tedavinin genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

TARTIŞMA VE SONUÇ

Larenks kanseri, baş ve boyun kanserleri içinde en sık görülen türlerden biri olup önemli bir morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (72). Larenks kanseri tedavi seçiminde lokal bölgesel kontrolün sağlanması ve sağkalımı arttırmanın yanı sıra larenks fonksiyonlarının korunması da göz önünde bulundurulmalıdır. Larenks kanserinin tedavisi; kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler, organ koruyucu cerrahi ve minimal invazif cerrahi gibi cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler ile yıllar içinde gelişmeler göstermiştir. Tedavideki tüm gelişmelere rağmen sağkalımdaki artış sınırlı düzeydedir (5). Çünkü başvuru anında hastaların yaklaşık üçte ikisi ileri evrededir ve bu da prognozu kötüleştirmektedir (73).

Bu çalışmada; tanı anında metastatik olmayan, primer cerrahi uygulanmış larenks skuamöz hücreli karsinom tanılı hastalarda adjuvan eş zamanlı KRT uygulanan hastalar ile adjuvan RT uygulanan hastalar tedavi etkinliği ve sağkalım açısından karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda; adjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi görülmemiştir.

Literatürdeki adjuvan KRT'nin RT ile karşılaştırıldığı en önemli randomize kontrollü prospektif faz 3 çalışmalardan biri olan Radyasyon Tedavisi Onkoloji Grubu (RTOG) 9501 çalışması, çalışmamızın sonuçları ile uyumluydu. Bu çalışmada 459 ileri evre baş ve boyun kanseri olan hastalara postoperatif RT veya KRT uygulanmıştır. Adjuvan KRT grubunda, RT grubuna göre hastalıksız sağkalım anlamlı olarak yüksek bulunurken genel sağkalımdaki artış anlamlı olarak bulunmamıştır (74). RTOG 10 yıllık uzun dönem sonuçlarında ise KRT grubunda, RT grubuna göre hastalıksız ve genel sağkalım üzerine anlamlı artış olmadığı görülmüştür (75).

1996 yılında Bachaud ve ark. (76) tarafından postoperatif RT'nin sisplatin ile kombinasyon tedavisine ilişkin prospektif çalışması tamamlanmıştır. Çalışmaya ileri evre baş ve boyun kanseri olan 83 hasta dahil edilmiş olup 44 hastaya yalnızca adjuvan RT uygulanırken, 39 hastaya

RT ile eş zamanlı sisplatin (50 mg, 7-9 kür) uygulanmıştır. Adjuvan KRT grubunda, RT grubuna kıyasla hastalıksız ve genel sağkalım istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunmuştur (76). 2004 yılında Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Örgütü (EORTC) 22931 numaralı çalışmasında (77); 334 yüksek riskli ileri evre baş ve boyun kanseri olan hastalar iki gruba ayrılarak bir gruba yalnızca RT uygulanırken diğer gruba sisplatin (üç haftada bir 100 mg/m²) ile eş zamanlı RT uygulanmıştır. Adjuvan KRT grubunda, adjuvan RT grubuna göre hastalıksız ve genel sağkalım süresi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Adjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin 5 yıllık hastalıksız sağkalımı %11, genel sağkalımı %13 artırdığı gözlenmiştir (77). Bu iki çalışmada da kümülatif sisplatin dozlarının 200 mg/m² ve üzeri olan hasta oranı çalışmamıza göre oldukça yüksektir. Bachaud çalışmasında hastaların hepsi >200 mg/m², EORTC çalışmasında hastaların yaklaşık %80'i ≥200 mg/m² olarak almıştır. 2023 yılında Uchinami ve ark. (78) tarafından >70 yaş lokal ileri baş ve boyun skuamöz hücreli kanseri olan 49 hastayı kapsayan çalışmada; RT ile eş zamanlı sisplatin verilen hastaların tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada kümülatif sisplatin dozunun (≥ 200 mg/m²), genel sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir (78). Bu nedenle çalışmamızda adjuvan tedaviye kemoterapi eklenmesinin sağkalım katkısı gösterememesinin nedeni; sisplatin dışında diğer kemoterapi rejimlerinin kullanılması ve sisplatin alan hastaların çoğunun kümülatif dozunun 200 mg/m² ve altında (%60) kalması olduğu düşünülmüştür.

Larenks kanserinin sağkalımını ve prognozunu etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanma öyküsü, komorbidite gibi hastaya bağlı faktörlerin yanı sıra tümör lokalizasyonu, TNM evresi, diferansiasyon derecesi ve tedavi gibi tümörle ilişkili faktörler de prognozu etkilemektedir. Prognostik risk faktörlerinin anlaşılması hem tedaviyi hem de sağkalımı iyileştirmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçlarına göre; tanı yaşı, cerrahi sınır ve patolojik evrenin hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda tanı yaşının, sağkalım üzerine bağımsız prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir. Ramroth ve ark. 2011 yılında yaptığı 594 larenks kanseri olan hastayı kapsayan çalışmasında; tanı yaşının, prognozu etkileyen en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (79). Graboyes ve ark. cerrahi tedavi uygulanan T3/T4aN0 larenks kanseri olan 1460 hastayı kapsayan çalışmasında; yaşın prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur (80). Fu ve ark. total larenjektomi uygulanan 420 ileri evre larenks skuamöz hücreli kanseri olan hastalarda, yaş ile genel sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (81). Çalışmamızın bulguları literatürdeki bu verilerle uyumlu bulunmuştur.

Cerrahi rezeksiyon sınırı, larenks kanseri prognozunu etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür. Çalışmamızda cerrahi sınırın, hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı etkisi olduğu saptanmıştır. 2013 yılında Zhang ve ark. 205 cerrahi tedavi uygulanan larenks kanseri tanılı hastayı kapsayan çalışmasında; cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (82). Liu ve ark. ileri evre larenks skuamöz hücreli karsinomu olan ve opere edilen 221 hastayı kapsayan çalışmasında; cerrahi sınırın, hastalıksız ve genel sağkalımı anlamlı olarak etkilediği gösterilmiştir (83). Manni ve ark. T3 larenks kanseri olan 511 hasta ile yaptıkları çalışmasında; cerrahi sınır pozitifliğinin, sağkalım üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (84). Bu bulgular çalışmamızı desteklemektedir.

TNM evrelemesi, tedavi kararını belirleyen prognostik faktörlerden biridir. Çalışmamızda evrenin, hastalıksız sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi olduğu saptandı. 2010 yılında Papadas ve ark. (85) larenjektomi uygulanmış 133 larenks kanseri olan hasta üzerinde yapılan bir çalışmada; evrenin, sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu gösterilmiştir. Çalışmada Evre IV hastaların, Evre III ve Evre II hastalara kıyasla sağkalımı daha düşük bulunmuştur (85). Kim ve ark. yaptıkları meta-analizinde; ileri evrenin, hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (67). 2015 yılında Wong ve ark. 140 larenks kanseri hastayı içeren çalışmasında; ileri evre hastalarda, hastalıksız ve genel sağkalımın anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir (86). Chen ve ark. cerrahi

rezeksiyon uygulanan 361 larenks skuamöz hücreli kanseri hastayı içeren analizde; TNM evresinin, hastalıksız ve genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (87). Çalışmamızın bulguları literatürdeki bu verilerle uyumlu bulunmuştur.

Bu çalışmada çeşitli sınırlamalar bulunmaktadır. Bu çalışmanın retrospektif olması, kemoterapi rejimlerinin heterojen olması, optimal sisplatin dozuna ulaşamayan hastaların varlığı ve tek merkez sonuçlarının olması önemli kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak, çalışmamızda adjuvan RT'ye kemoterapi eklenmesinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gösterilememiştir. Adjuvan KT'nin sağkalıma faydası için optimal dozda kullanılması önemlidir. Tanı yaşı, cerrahi sınır ve patolojik evrenin, hastalıksız sağkalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi gözlenmiştir. Daha büyük, prospektif, çok merkezli bir kohortta daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Igissin N, Zatonskikh V, Telmanova Z, Tulebaev R, Moore M. Laryngeal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2023;52(11):2248-2259.
2. Huang J, Chan SC, Ko S, et al. Updated disease distributions, risk factors, and trends of laryngeal cancer: a global analysis of cancer registries. *Int J Surg*. 2024;110(2):810-819.
3. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2020;32(1):18-25.
4. Liberale C, Soloperto D, Marchioni A, Monzani D, Sacchetto L. Updates on Larynx Cancer: Risk Factors and Oncogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). 2023;18;24(16):12913.
5. Đokanović D, Gajanin R, Gojković Z, et al. Clinicopathological Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes in Patients with Laryngeal Cancer. *Current Oncology*. 2023;30(4):4289–4300.
6. Salvador-Coloma C, Cohen E. Multidisciplinary Care of Laryngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016;12(8):717-724.
7. Cohen N, Fedewa S, Chen AY. Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018;30(4):381–395.
8. Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci (Basel)*. 2023;11(2):42.
9. Wang J, Wang S, Song X, et al. The prognostic value of systemic and local inflammation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Onco Targets Ther* 2016;9:7177–85.
10. Suárez-Quintanilla J, Fernández Cabrera A, Sharma S. Anatomy, Head and Neck: Larynx. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 30855790.
11. Mccullagh KL, Shah RN, Huang BY. Anatomy of the Larynx and Cervical Trachea. *Neuroimaging Clin N Am*. 2022;32(4):809-829.
12. Allen E, Minutello K, Murcek BW. Anatomy, Head and Neck, Larynx Recurrent Laryngeal Nerve. 2023 Jul 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 29261997.
13. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and Physiology of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2006;39(1):1–10.
14. Mor N, Blitzer A. Functional Anatomy and Oncologic Barriers of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015;48:533–545.
15. Brockstein BE, Stenson KM, Sher DJ. Treatment of locoregionally advanced (stage III and IV) head and neck cancer: The larynx and hypopharynx. <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-locoregionally-advanced-stage-iii-and-iv-head-and-neck-cancer-the-larynx-and-hypopharynx>. 2024. (Erişim Tarihi:25.06.2024)

16. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263.
17. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):673–95.
18. Ciolofan MS, Vlăescu AN, Mogoantă CA, et al. Clinical, Histological and Immunohistochemical Evaluation of Larynx Cancer. *Curr Health Sci J*. 2017;43(4):367-375
19. Yücel L, Yılmaz YF. Larenks Kanserlerinde Etiyoloji, Patogenez ve Prognostik Faktörler. *Türkiye Klinikleri Larenks Kanserlerinde Güncel Tedavi ve Rehabilitasyon Yaklaşımları*. 2024;1:14-20.
20. Law AB, Schmitt NC. Laryngeal Anatomy, Molecular Biology, Cause, and Risk Factors for Laryngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(2):197-203.
21. Rungay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients*. 2021;13(9):3173
22. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):31–50.
23. Erkul E, Yilmaz I, Narlı G, et al. MA, Gungor A, Demirel D. The presence and prognostic significance of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(7):2921-2926.
24. de Lima MAP, Silva ÁDL, do Nascimento Filho ACS, et al. Epstein-Barr Virus-Associated Carcinoma of the Larynx: A systematic review with Meta-Analysis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2021;10(11):1429.
25. Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo GC, Alanis-Valdez AY, et al. p16^{INK4a} and pRb expression in laryngeal squamous cell carcinoma with and without infection by EBV or different genotypes of HPV: a retrospective study. *Infect Agent Cancer*. 2023;18(1):43.
26. Licitra L, Bernier J, Grandi C, et al. Cancer of the larynx. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;47(1):65–80.
27. Raitiola H, Pukander J. Symptoms of laryngeal carcinoma and their prognostic significance. *Acta Oncol*. 2000;39(2):213–6.
28. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol*. 1999;119(7):847–51.
29. Wood JM, Athanasiadis T, Allen J. Laryngitis. *BMJ*. 2014;349:g5827.
30. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev*. 2006;32(7):504-15.
31. Itamura K, Hsue VB, Barbu AM, Chen MM. Diagnostic Assessment (Imaging) and Staging of Laryngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(2):215-231.
32. Romm S. Cancer of the Larynx: Current Concepts of Diagnosis and Treatment. *Surgical Clinics of North America*. 1986;66(1):109-118.
33. Blitz AM, Aygun N. Radiologic Evaluation of Larynx Cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):697–713.
34. Ravanelli M, Rondi P, Ferrari M, et al. CT and MR anatomy of the larynx and hypopharynx. *Neuroradiology*. 2024;66:883-896

35. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol.* 2008;66(3):460–79.
36. Agnello F, Cupido F, Sparacia G, et al. Computerised tomography and magnetic resonance imaging of laryngeal squamous cell carcinoma: A practical approach. *Neuroradiol J.* 2017;30(3):197-204.
37. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):122–137.
38. Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract.* 2018;14(2):123-128.
39. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(11):1143–69.
40. Silver JA, Turkdogan S, Roy CF, Kost KM. Surgical Treatment of Early Glottic Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(2):259-273.
41. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma. *Laryngorhinootologie.* 2005;84(2):96-100.
42. Al-Qurayshi Z, Ngouajio AL, Buchakjian MR. Presentation and outcomes of patients with clinically T1-2, N0 supraglottic squamous cell carcinoma: The role of definitive radiotherapy compared to primary partial laryngectomy. *Head Neck.* 2022;44(3):735-744.
43. Baird BJ, Sung CK, Beadle BM, Divi V. Treatment of early-stage laryngeal cancer: A comparison of treatment options. *Oral Oncol.* 2018;87:8-16.
44. Chiu RJ, Myers EN, Johnson JT. Efficacy of routine bilateral neck dissection in the management of supraglottic cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(4):485-488.
45. Patel R. Surgery for Supraglottic Laryngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(2):295–303.
46. Garas J, McGuirt WF. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol.* 2006;27(1):1-4.
47. Mann H, Seligman K, Colwell N, Burr A, Glazer TA. Management of Subglottic Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(2):305-312.
48. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, et al. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head Neck.* 2019;41(2):511–521.
49. Silverman DA, Zhan KY, Puram S V, et al. Predictors of Postoperative Radiation Following Laser Resection in Early-Stage Glottic Cancer. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery (United States).* 2020;163(6):1218–1225.
50. Nur DA, Oguz C, Kemal ET, et al. Prognostic factors in early glottic carcinoma implications for treatment. *Tumori.* 2005;91(2):182-187.
51. Mimica X, Hanson M, Patel SG, et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. *Head Neck.* 2019;41(11):3906-3915.
52. Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, Szallasi FG, Bond CA. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(1):57–60.

53. Leblanc A, Thomas TV, Bouganim N. Chemoradiation for Locoregionally Advanced Laryngeal Cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(2):285-293.
54. O'Neill CB, O'Neill JP, Atoria CL, et al. Treatment complications and survival in advanced laryngeal cancer: a population-based analysis. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2707-2713
55. Elicin O, Giger R. Comparison of Current Surgical and Non-Surgical Treatment Strategies for Early and Locally Advanced Stage Glottic Laryngeal Cancer and Their Outcome. *Cancers (Basel).* 2020;12(3):732.
56. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-8
57. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: A comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(7):845–52.
58. Haigentz M, Silver CE, Hartl DM, et al. Chemotherapy regimens and treatment protocols for laryngeal cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2010;11(8):1305-1316.
59. Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3262-3268.
60. Sharma A, Kumar M, Bhasker S, et al. An open-label, noninferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial). *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40:6004
61. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head and Neck.* 2016;38: E2151–8.
62. Ang KK. Concurrent Radiation Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinoma: Are We Addressing Burning Subjects? *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4657-9.
63. Boukovalas S, Goepfert RP, Smith JM, et al. Association between postoperative complications and long-term oncologic outcomes following total laryngectomy: 10-year experience at MD Anderson Cancer Center. *Cancer.* 2020;126(22):4905–4916.
64. Li M, Zhang T, Tan B, Yu M, Zhang B. Role of postoperative adjuvant radiotherapy for locally advanced laryngeal cancer: a meta-analysis. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(2):172-177.
65. Yu S, Zhu Y, Shi X, et al. Postoperative concurrent chemoradiotherapy versus postoperative radiotherapy alone for larynx squamous cell carcinoma patients with lymphovascular invasion: A propensity score matching study. *Cancer Manag Res.* 2020;12:4063–4071.
66. Han C, Khan NI, Mady LJ. Prognosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2023;56(2):389-402.

67. Kim HD, Kim WS, Han JS, et al. The Prognostic Utilities of Various Risk Factors for Laryngeal Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina*. 2023;59(3):497
68. Li H, Li EY, Kejner AE. Treatment modality and outcomes in larynx cancer patients: A sex-based evaluation. *Head Neck*. 2019;41(11):3764–3774.
69. Multidisciplinary Larynx Cancer Working Group, Mulcahy CF, Mohamed ASR, et al. Age-adjusted comorbidity and survival in locally advanced laryngeal cancer. *Head & Neck*. 2018;40(9):2060-2069.
70. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1990;15(1):69-81.
71. Santos TS, Estêvão R, Antunes L, et al. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol*. 2016;130(10):948-953.
72. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, et al. Management of locally advanced laryngeal cancer. *Journal of Otolaryngology- Head & Neck Surgery*. 2014;43:4.
73. Santos A, Santos IC, Dos Reis PF, Rodrigues VD, Peres WAF. Impact of Nutritional Status on Survival in Head and Neck Cancer Patients After Total Laryngectomy. *Nutr Cancer*. 2022;74(4):1252–1260.
74. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-1944
75. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF, et al. Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(5):1198-1205.
76. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36(5):999-1004.
77. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative Irradiation with or without Concomitant Chemotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:1945-1952
78. Uchinami Y, Yasuda K, Kano S, et al. Treatment outcomes of radiotherapy with concurrent weekly cisplatin in older patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Discov Onc*. 2023;14:226.
79. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2011;47(12):1154-8.
80. Graboyes EM, Garrett-Mayer E, Ellis MA, et al. Effect of time to initiation of postoperative radiation therapy on survival in surgically managed head and neck cancer. *Cancer*. 2017;123(24):4841-4850.
81. Fu Y, Liu W, Ouyang D, Yang A, Zhang Q. Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Ratio Predicts Long-term Survival in Patients Undergoing Total Laryngectomy With Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma A Single-center Retrospective Study. *BMC Cancer*. 2024;18:969.

82. Zhang SY, Lu ZM, Luo XN, et al. Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. *PLoS One*. 2013;8(4):e60157.
83. Liu TR, Yang AK, Chen FJ, et al. Survival and prognostic analysis of 221 patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma treated by surgery. *Ai Zheng*. 2009;28(3):297-302.
84. Manni JJ, J Terhaard CH, de Boer MF, et al. Prognostic Factors for Survival in Patients With T3 Laryngeal Carcinoma. *Am J Surg*. 1992;164(6):682-7.
85. Papadas TA, Alexopoulos EC, Mallis A, et al. Survival after laryngectomy: a review of 133 patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267(7):1095-101.
86. Wong BY, Stafford ND, Green VL, Greenman J. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E1903-8.
87. Chen L, Zeng H, Yang J, et al. Survival and prognostic analysis of preoperative inflammatory markers in patients undergoing surgical resection for laryngeal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018;18(1):816.

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo-1: Supraglottik Tümörlerin T Evrelemesi

Tablo-2: Glottik Tümörlerin T Evrelemesi

Tablo-3: Subglottik Tümörlerin T Evrelemesi

Tablo-4: Klinik Lenf Nodu (kN) Evrelemesi

Tablo-5: Patolojik Lenf Nodu (pN) Evrelemesi

Tablo-6: Metastaz(M) Evrelemesi

Tablo-7: TNM Evrelemesi

Tablo-8: Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik ve demografik özellikleri

Tablo-9: Çalışmaya dahil edilen hastaların histopatolojik özellikleri

Tablo-10: Çalışmaya dahil edilen hastaların uygulanan cerrahi teknik ve adjuvan tedavi bilgileri

Tablo 11: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan kemoradyoterapi bilgileri

Tablo-12: Çalışmaya dahil edilen hastaların takip sonuçları

Tablo-13: Çalışmaya dahil edilen hastaların adjuvan tedavilerine göre karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Larenks anatomisinin sagittal düzlemde şematik gösterimi

Şekil-2: Hastalıksız Sağkalım Grafiği

Şekil-3: Genel Sağkalım Grafiği

Şekil-4: Evrenin hastalıksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-5: Cerrahi sınırın hastalıksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-6: Evrenin genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-7: Cerrahi sınırın genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-8: Tedavinin hastalıksız sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

Şekil-9: Tedavinin genel sağkalım üzerine etkisini gösteren eğri

TEŞEKKÜR

Tez sürecimde engin bilgi ve tecrübesinden faydalanma imkanı bulduğum tez danışman hocam Prof. Dr. Erdem Çubukçu'ya ve asistanlık eğitimim sırasında emeği geçen tüm hocalarıma,

Tezimin her aşamasında bilgisi ve tecrübesi ile yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e,

Tez sürecimde yardımcı olan Uzm. Dr. Ender Eren Özçelik, Uzm. Dr. Fazıl Çağrı Hunutlu ve Uzm. Dr. Büşra Güner Bozdağ'a ve asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan memnun olduğum eşkıdem arkadaşlarım başta olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her zaman beni destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme ve her zaman yanımda olan kuzenim Aslı Gökmen'e sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

tarihinde ilçesinde doğdum. İlköğretimi 2000-2008 yılları arasında Simav Osmanbey İlköğretim Okulunda tamamladım. 2008-2012 yılları arasında Kütahya Simav Anadolu Öğretmen Lisesinde okudum. 2012-2018 yılları arasında Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesinde 6 senelik tıp eğitimimi tamamladım. Mezuniyet sonrası zorunlu hizmetimi Kastamonu Tosya Devlet Hastanesinde 21 ay pratisyen hekim olarak görevimi yaptım. Uzmanlık eğitimime 2 Temmuz 2020 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak başladım.

Dr. Ayşe GÖKMEN

Bursa Uludağ Üniversitesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Bursa-2024