



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

BAŞ BOYUN KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA TİROİD BEZİ FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet ÇELİK

(Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erkan KIYAK

İSTANBUL

2012

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi sırasında bilgi ve becerilerinden faydalanma imkânı bulduğum ve yetişmemde büyük çabalar sarf eden değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Kemal Değer, Sn. Prof. Dr. Nermin Başerer, Sn. Prof. Dr. Engin Yazıcıoğlu, Sn. Prof. Dr. İsmail Çölhan, Sn. Prof. Dr. Mesut Can Karatay, Sn. Prof. Dr. Osman Sami Katırcıoğlu, Sn. Prof. Dr. Erkan Kıyak, Sn. Prof. Dr. Tuncay Uluğ, Sn. Prof. Dr. Günter Hafız, Sn. Prof. Dr. Nesil Keleş, Sn. Prof. Dr. Yahya Güldiken, Sn. Prof. Dr. İsmet Aslan, Sn. Prof. Dr. Yusufhan Süoğlu, Sn. Uzm. Dr. K. Serkan Orhan, Sn. Uzm. Dr. Bora Başaran, Sn. Uzm. Dr. Şenol Çomoğlu, Sn. Uzm. Dr. Murat Uluşan, ayrıca klinikte üzerimde emekleri olan beraber çalıştığım üst kademlilerim Sn. Uzm. Dr. Salih Aydın, Sn. Uzm. Dr. Burak Karabulut, Sn. Uzm. Dr. Deniz Kanlıada, Sn. Uzm. Dr. Karolin Yıldırımaz, Dil ve Konuşma Patoloğu Sn. Gayem Köprücü ve aynı ortamda çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara ve personellere saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında sorumlu hocam Sn. Prof. Dr. Erkan Kıyak ve ayrıca olarak Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan desteklerinden dolayı Prof. Dr. Rasim Meral ve Uzm. Dr. Murat Emin Güveli'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen canım aileme sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mehmet ÇELİK

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİL LİSTESİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
ÖZET	1
SUMMARY	2
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ORAL KAVİTE KANSERLERİ	5
2.1.1. Anatomi:	5
2.1.2. Epidemiyoloji:	11
2.1.3. Klinik tanı ve evrelemesi	12
2.1.4. Tedavi	14
2.2. DİL KANSERLERİ	15
2.3. BUKKAL KANSERLER.....	15
2.4. SERT DAMAK KANSERLERİ	16
2.5. RETROMOLAR TRİGON KANSERLERİ	16
2.6. ALVEOLAR ARKUS KANSERLERİ	17
2.7. AĞIZ TABANI KANSERLERİ.....	17
2.8. DUDAK KANSERLERİ.....	17
2.9. LARENKS KANSERLERİ.....	20
2.9.1. Anatomi	20
2.9.2. Klinik tanı ve evrelemesi	21
2.9.3. Tedavi	26
2.10. OROFARENKS KANSERLERİ	28
2.10.1. Anatomi.....	28

2.10.2. Klinik	28
2.10.3. Tedavi	30
2.11. HİPOFARENKS KANSERLERİ	30
2.11.1. Anatomi.....	30
2.11.2. Klinik	31
2.11.3. Tedavi	32
2.12. TÜKRÜK BEZİ KANSERLERİ	33
2.12.1. Anatomi ve Embriyoloji	33
2.12.1.1. Parotis Bezi	33
2.12.1.2. Submandibuler Bez.....	33
2.12.1.3. Sublingual Bez.....	34
2.12.1.4. Minor Tükürük Bezleri	34
2.12.2. Klinik tanı ve evrelemesi	34
2.13. NAZOFARENKS KANSERLERİ.....	40
2.13.1. Anatomi:	40
2.13.2. Epidemiyoloji:.....	40
2.13.3. Klinik:	41
2.13.4. Tedavi:	41
2.14. TİROİD BEZİNİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ.....	42
3. MATERYAL VE METOD	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ	60
7. KAYNAKLAR.....	61
8. ÖZGEÇMİŞ	71

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Oral kaviteyi posteriorda sert damak yumuşak damak bileşkesi ve retromolar trigondan inferior alveolar köşeye olan hat oluşturur.....	6
Şekil 2: A, Submandibuler bezle oral kavite kas ve önemli sinirlerle komşulukları; B, Oral kavite derin kasları ve sinir komşulukları.....	7
Şekil 3: Dudak lenfatikleri	8
Şekil 4: Dil ve ağız tabanı lenfatikleri.....	9
Şekil 5: Üst boyun lenfatikleri.....	10
Şekil 6: Dilin anatomik yapısı	10
Şekil 7: Larenksin anatomik sınıflaması	21
Şekil 8: Larenksin posterior oblik görüntüsü, paraglottik ve preepiglottik boşluklar..	27
Şekil 9: Orofarengeal anatomi.....	28
Şekil 10: Orofarenks kanserlerinde algoritma.....	30
Şekil 11: Hipofarenksin posteriordan görünümü	31
Şekil 12: Hipofarinks kanserleri ilk olarak juguler ve midjuguler alanlara yayılır. Ancak şekilde gösterilmiş alanlara da yayılım olabilmektedir.....	32
Şekil 13: Tiroid bezi anatomisi	42
Şekil 14: Radyoterapi planlanmasında tiroid dokusu hacmi ve boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi	45

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1: Oral kavite TNM evrelemesi	13
Tablo 2: Evrelendirme Tablosu	25
Tablo 3: Tükrük Bezi tümörleri; sıklık ve malignite oranları.....	35
Tablo 4: Tükrük bezi lenf nodu metastaz oranları	38
Tablo 5: ükrük bezi boyun okült metastaz oranları	38
Tablo 6: Düşük prognoz ve/veya okült metastazı etkileyen faktörler (26).....	39
Tablo 7: Hasta ve Tedavi Özellikleri	46

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: Baş ve Boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan hastalarda hipotiroidizm oranları.....	47
Grafik 2: Hipotiroidizm klinik tiplerinin toplam hasta sayısına oranları	47
Grafik 3: Hastaların yaş oranları	48
Grafik 4: Hastaların yaşa göre hipotiroidizm oranları.....	48
Grafik 5: Hastaların cinsiyete göre hipotiroidizm oranları.....	49
Grafik 6: Tümör anatomik lokalizasyon oranları	49
Grafik 7: Kanser evrelemesinde oranlar	50
Grafik 8: Evreleme ve hipotiroidizm oranları	50
Grafik 9: Boyun diseksiyonu (BD) ve hipotiroidizm oranları.....	51
Grafik 10: Genel olarak boyun diseksiyonu (BD) ve hipotiroidizm	51
Grafik 11: Subtotal tiroidektomi hipotiroidizm ilişkisi	52
Grafik 12: Hipotiroidizmin cerrahi tedaviyle olan ilişkisi	52
Grafik 13: Kemoterapi ve hipotiroidizm ilişkisi	53
Grafik 14: Toplam radyasyon doz oranları	53
Grafik 15: Toplam radyoterapi dozları ve hipotiroidizm ilişkisi.....	54
Grafik 16: Tiroid bezi radyasyon dozları ve hipotiroidizm ilişkisi	54

ÖZET

BAŞ BOYUN KANSERİ NEDENİYLE RADYOTERAPİ ALAN HASTALARDA TİROİD BEZİ FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Çalışmamızda baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda tiroid fonksiyonlarındaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde baş boyun kanseri nedeniyle 2005-2012 yılları arasında radyoterapi görmüş hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenmiş ve tiroid bezi patolojisi olmayan 97 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar; yaşa, cinsiyete, kanser evresine, primer tümör lokalizasyonuna, cerrahiye, kemoterapi alınmasına, toplam alınan ve tiroid bezinin aldığı radyasyon dozlarına göre gruplandırılıp karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Doksan yedi hastanın 34 'ünde (%35) hipotiroidizm gözlenmiştir. Bunların 10'u (%10,3) klinik hipotiroidizm, 24'ü (%24,7) subklinik hipotiroidizm olarak bulunmuştur. Hipotiroidizmle değişkenlerin analizinde tiroid dokusunun aldığı radyasyon dozunun artması ve genç yaş (60yaş>) olunması istatistiksel olarak anlamlıydı.(p>0,05)

Sonuç: Baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi alan hastalarda; tiroid bezinin aldığı radyasyon dozu ve genç yaş hipotiroidizm açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Hastalarda çoğunlukla klinik semptom oluşmayıp tanı koymada zorluk oluşabileceğinden periyodik kontrollerde rutin olarak tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesini öneririz.

SUMMARY

EVALUATION OF THE FUNCTIONS OF THE THYROID GLAND IN PATIENTS TREATED WITH RADIOTHERAPY FOR HEAD AND NECK CANCER

Purpose: The aim of the study was to evaluate changes in thyroid function in patients with head and neck cancer treated with radiotherapy.

Material and Methods: Patients treated with radiotherapy for head and neck cancer in our clinic between 2005-2012 were assessed retrospectively and 97 patients were included with non-thyroid pathology in the study. Patients were analyzed with age, gender, cancer stage, primary tumor location, surgery, chemotherapy, total radiation doses and receiving thyroid gland irradiation

Results: Of the 97 patients, 34 (35%) were diagnosed with hypothyroidism 10 (10,3%) with clinical hypothyroidism and 24 (24,7%) with subclinical hypothyroidism. Analysis of the hypothyroidism with variables revealed that the elevated radiation dose to the thyroid gland and younger age ($60 \text{ age} >$) were statistically significant. ($p > 0,05$)

Conclusion: It's not unusual to see thyroid gland functional abnormalities without any symptom for the patients whom are treated with radiation therapy for head and neck cancers. That's why we strongly recommend periodical evaluation of thyroid function tests for those patients who have undergone radiation for head and neck cancer.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun bölgesi kanserleri, tüm malign tümörler içinde %5'lik bir oranla en sık görülen altıncı tümördür (1). Bölgede yer alan başlıca yapılar; deri, deri altı dokuları, kemik, eklem, kas ve yumuşak dokular, mukoza, tükürük bezleri, diş, merkezi ve periferik sinir sistemine ait dokular, endokrin sistem ve bunlara ait bez dokular, duyu organları, lenfatik ve vasküler yapılar ile solunum ve sindirim sisteminin başlangıç organlarıdır (2).

Deri, nazal kavite ve paranazal sinüsler, nazofarenks, dudak, oral kavite, orofarenks, larenks, hipofarenks ve servikal özefagus, servikal trakea, boyun, tükürük bezleri, parafaringeal boşluk tümörlerini içerir. Ancak, biyolojik davranışları, klinik seyirleri, tedaviye cevapları birbirlerinden farklıdır. Bu kanserlerin %90'ını epidermoid=skuamöz hücreli kanserler (SHK) oluşturmaktadır (3-5).

Uluslararası baş boyun epidemiyolojik konsorsiyumu (INHANCE); alkol ve sigaranın baş boyun kanserlerindeki rolleriyle ilgili; alkol tek başına %4, sigara tek başına %33 ve sigara ile alkol birlikte %35 olmakla birlikte genel popülasyonda %72 oranında başlıca predispozan faktörler olduğunu bildirmiştir (6). Ayrıca duman, buhar ve iritan maddelere maruziyet de etiyolojide rol oynayabilmektedir. Erkeklerde daha sık görülmekle beraber (%74 erkek, %57 kadın), %33 oranında 45 yaş altı, %73 oranında yaş üstünde dağılım gösterir (7). Genellikle lokorejyonel evrede tanınırlar, ileri evrelerde uzak metastaz yapabilirler. Tanı anında %40'ında bir veya daha fazla lenf nodu metastazı bulunur. Klinik olarak lenf nodu metastazı olamayan hastalarda (N0) servikal okült metastaz oranları 10 ile %50 arasında bildirilmiş olup lenf nodu metastazı varlığı %50 oranında surviyi azaltmaktadır. En sık submandibüler, juguler, supraklaviküler lenf nodları tutulur. Bu hastalarda izlem süresince %23 oranında ikinci primer tümör (%33 akciğer kanseri) görülebilir (7-12).

Tiroid bezi baş-boyun kanserleri tedavisinde radyoterapi ile etkilenen önemli bir endokrin dokudur. Baş boyun kanserlerinde standart olarak uygulanan boyun

radoterapisinde tiroid bezi sıklıkla uygulama alanı içinde kalmaktadır. Bu hastalarda radyoterapi sonrası hipotiroidizm görülebilir (13,14).

Hipotiroidizm semptomları baş-boyun kanserli hastaların tedavi sonrası takiplerinde sıkça görülen bir komplikasyon olmasına rağmen, bölgesel ve boyun nüksleri daima araştırılırken, tiroid fonksiyonları çoğu zaman ihmal edilmektedir (15). Semptomların yavaş ilerlemesi birçok hastada bulguları saklayabilmektedir. Hipotiroidi semptomları; metabolizmada yavaşlama, kilo alımı, soğuk tahammülsüzlüğü, kuvvet kaybı, konstipasyon, yüzde ödem, konuşmada yavaşlama, yara iyileşmesinde bozulma, serum trigliserid ve kolesterol seviyesinde yükselme şeklinde sıralanabilir (16). Ayrıca, hipotiroidi varlığında yara iyileşmesindeki bozulmaya bağlı olarak bu hasta popülasyonunda morbitide de artış gözlenmektedir (17-18).

Bu çalışmada baş boyun kanseri nedeniyle boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalardaki tiroid bezinin fonksiyon değişikliklerinin; yaş, cinsiyet, kanser evresi, primer tümör lokalizasyonu, radyoterapi öncesinde cerrahi tedavi öyküsü, kemoterapi alınması, toplam ve sadece tiroid bezinin aldığı radyasyon dozlarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Baş boyun kanserlerinin % 42'si oral kavite ve %25'i larenkste yerleşim göstermektedir. Diğer yerleşim bölgeleri sırasıyla aşağıda belirtilmiştir;(19)

- %15 orofarenks ve hipofarenks
- %7 major tükürük bezi
- %4 nazofarenks
- %4 burun ve paranasal sinüsler
- %3 tiroid, deri ve konnektif doku

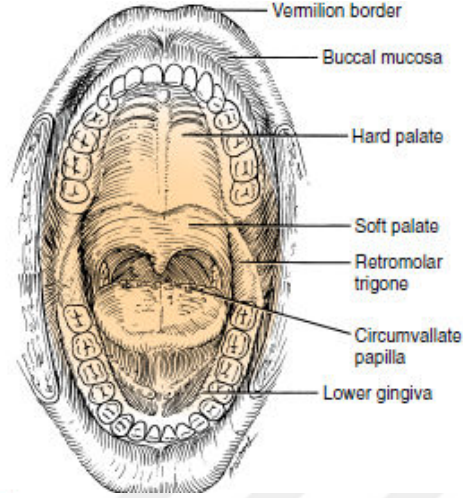
Bu tümörlerin çoğunluğunu histopatolojik tip olarak SHK oluşturmakta ve bu durumda prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün grade' inden çok yayılım paterni, invazyonun derinliği ve mitoz varlığıdır. Tiroid ve tükürük bezi tümörleri bu açıdan biraz ayrıcalık gösterir. Bu tümörlerde prognozu etkileyen en önemli faktör histopatolojik tiplendirir.

Prognozda etkili diğer önemli bir faktör de boynun durumudur. Hastanın ilk başvurusunda boynunda pozitif lenf nodunun saptanması prognozu kötü etkiler. Bu nedenle ilk muayenede boynun durumunun iyi değerlendirilmesi ve erken dönemde pozitif lenf nodunun yakalanması ve tedavinin uygun şekilde planlanması önemlidir.

2.1. ORAL KAVİTE KANSERLERİ

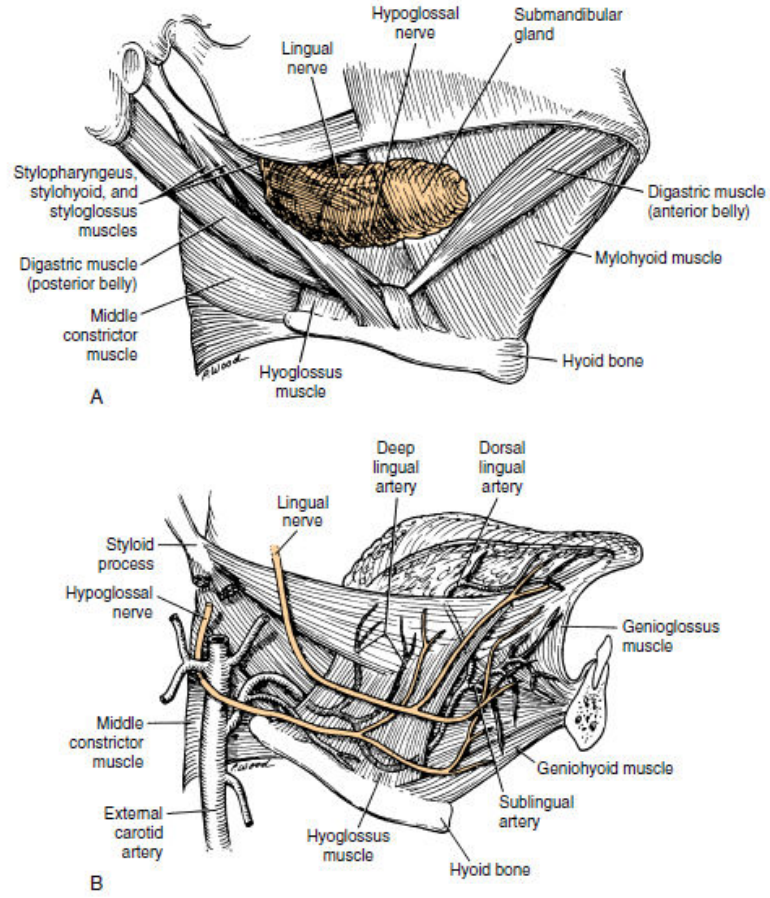
2.1.1. Anatomi:

Oral kavitenin sınırları önde dudak vermilyon hattından başlar, arkada üstte yumuşak damakla sert damağın bileşim yerinde, altta ise circumvalat papillalarda biter. Bu anatomik bölgenin içinde yer alan oluşumlar dudaklar, bukkal mukoza, üst ve alt alveolar çıkıntılar, retromolar trigon, dilin ön 2/3 kısmı, ağız tabanı ve sert damaktır.



Şekil 1: Oral kaviteyi posteriorda sert damak yumuşak damak bileşkesi ve retromolar trigondan inferior alveolar köşeye olan hat oluşturur.

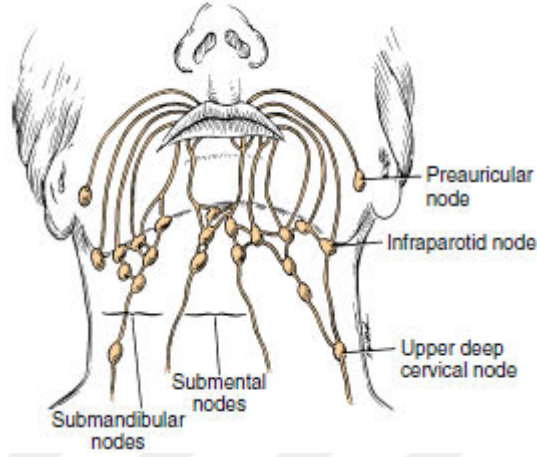
Dudaklar oral kavitenin ön sınırını oluşturur. Üst ve alt dudaklar birleşerek mobil bir sfinkter oluştururlar ve bu şekilde ağızdaki sıvıların dışarı dökülmesini önleyip, çiğneme, yutma ve artikülasyonda önemli rol oynarlar. Dudaklar aynı zamanda görünüm ve yüz anlatımını sağlayarak da estetik yönden önemlidir. Dudaklarda mukozanın bitip yüz derisinin başladığı hat olan vermilyon üst dudakta daha uzundur. Orbikularis oris kası dudak içinde yer alan ve oral açıklığı çevreleyen bir sfinkter gibi görevi görür. Üst dudakta bu kas nerdeyse kolumellaya kadar çıkar ve anterior nazal spine yapışır. Aşağıda ise mental kas ile karışarak çene kıvrımını oluşturur. Bu kasın lateral derin yüzeyine birçok fasiyal mimik kas yapışır ve bu kaslar oral kompetans ile çok çeşitli dudak hareketlerinin yapımını sağlar. Orbikularis oris kasının derin kısmını altında birçok minör tükürük bezi olan gevşek ağız mukozası kaplar. Dudakların duysal ve motor innervasyonu farklı sinirlerledir.



Şekil 2:A, Submandibuler bezle oral kavite kas ve önemli sinirlerle komşulukları; B, Oral kavite derin kasları ve sinir komşulukları

Trigeminal sinirin maksiller bölümünün infraorbital dalı üst dudağın mukoza ve derisinin duysal innervasyonundan sorumludur. Oral komissürler trigeminal sinirin mandibular bölümünün bukkal dalı ile alt dudak ise mental dalı ile duysal innervasyon alır. Fasiyal sinir ise dudakların motor innervasyonundan sorumludur. Üst dudağa motor uyarılar bukkal dal ile alt dudağa ise marjinal mandibular dal ile gelir. Dudağa kan, vermilyon hattının hemen derininden submukozal geçen superior ve inferior labial arter ile gelir. Fasiyal arter bu dalları hemen oral komissürlerin lateralinde verir. Arterler anterior fasiyal vene dökülen venlere eşlik eder. Dudağın lenfatikleri vermilyonda çok ince bir kapiller ağ oluştururlar. Üst dudak ve komissürlerin lenfatik drenajı ipsilateral preauriküler, infraparotid, submandibuler ve submental lenf nodlarına olur. Embriyolojik gelişim sebebi ile kontralateral lenfatik drenaj bulunmaz. Alt dudakta ise aksine hem ipsilateral hem de kontralateral submental ve submandibuler lenf nodlarına

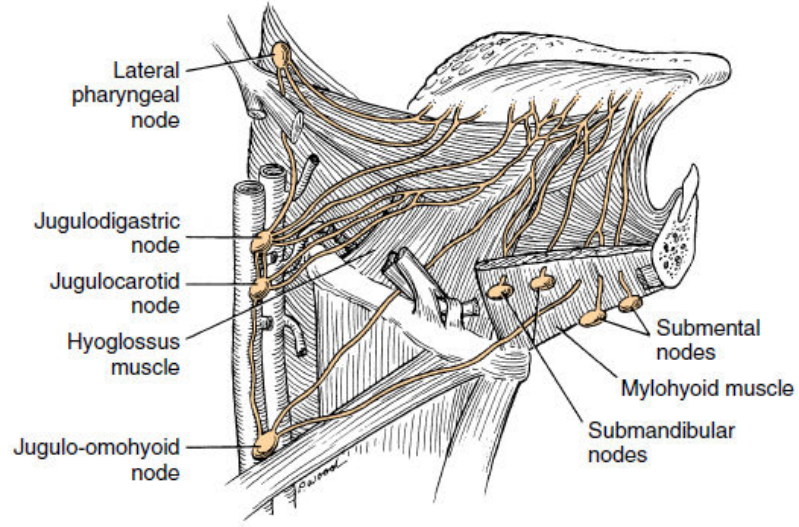
drenaj vardır. Alt dudakta lenfatikler aynı zamanda %22 oranında mental foramene de girer. Dudaklarda ikinci nodal durak üst derin juguler nodlarda, üçüncü durak ise orta derin juguler nodlardadır.



Şekil 3: Dudak lenfatikleri

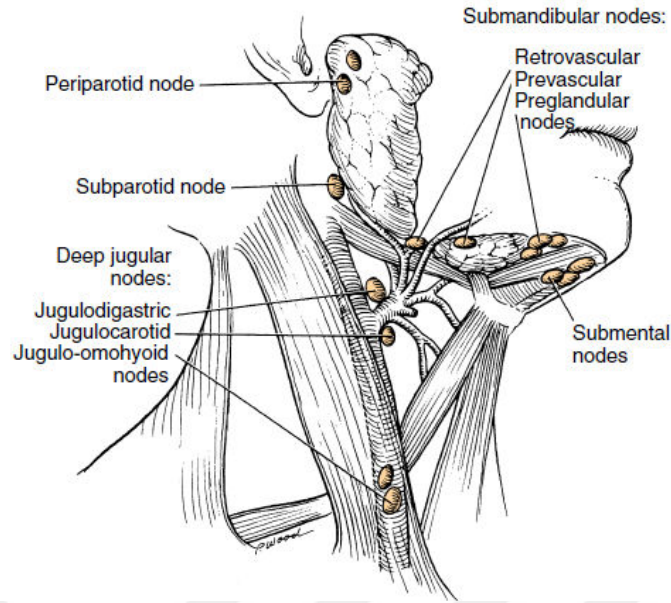
Alveolar çıkıntılar ve dişler oral kaviteyi eksternal ve internal olarak ikiye ayırır; eksternal komponente vestibül, internal komponente gerçek oral kavite denir.

Yanaklardaki doku katmanları içten dışa dudaklarla devam eden mukoza, 2. üst molar diş hizasında parotis kanalı tarafından delinen faringobukkal fasya, yanak yağ dokusu, buksinatör kas, subkutan doku ve deri şeklindedir. Yanağın duysal innervasyonu trigeminal sinirin 2. ve 3. dalları tarafından; buksinatör kasın motor innervasyonu ise fasiyal sinir tarafından yapılmaktadır. Lenfatik drenaj intraparotis ve üst juguler lenf nodlarıdır. Hastalık yayılımını engelleyecek kemik, fasiyal plan gibi anatomik engeller yoktur. Sert damak anterior nazal kaviteyi oral kaviteden ayırır ve oral kavitenin çatısını yapar. Primer damak denilen maksillanın palatinal çıkıntısı ile palatin kemikten oluşur. Sert damağın periosteumu ve mukozası sıkıca yapışıktır. Palatin sinir ve nazolabial arteri içeren insisiv foraminaller sert damaktaki tümörlerin burun ön bölümüne geçişini kolaylaştırır. Greater palatin arter ve sinirin geçtiği palatin foramenler ise tümörün pterigopalatin fossa aracılığı ile kafa tabanına geçişini kolaylaştırır. Hastalıkların lenfatik yayılımı derin juguler ve lateral faringeal nodlara olur. Primer damak ise submandibuler nodlara lenfatik drenaj verir.



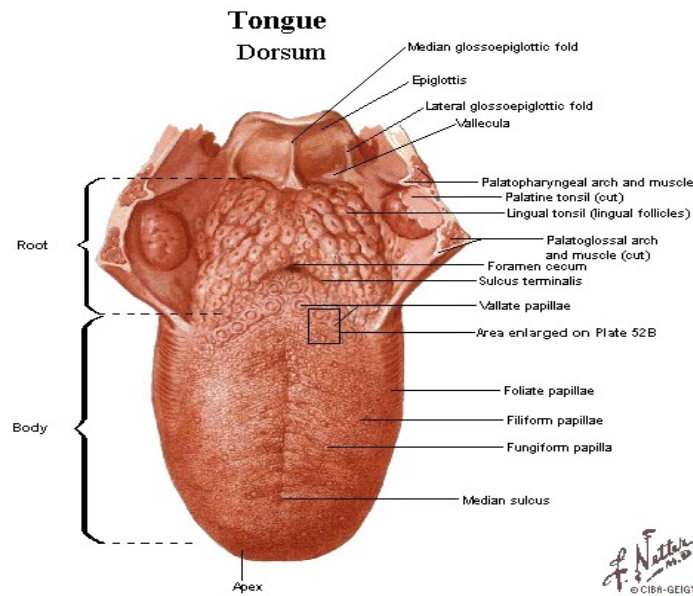
Şekil 4: Dil ve ağız tabanı lenfatikleri

Trigeminal sinirin ikinci dalı alveolar sinirler aracılığı ile üst alveolar çıkıntıya, damak nazopalatin sinir ve greater palatin dalı ise sert damağın lingual yüzüne duyusal innervasyon verir. Superior alveolar çıkıntının kanlanması posterior-superior alveolar arter ve nazopalatin arterle olur. Üst ve alt alveolar çıkıntının bukkal yüzlerinin lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına olur. Retromolar trigon diye bahsedilen bölge üçgen şeklinde, tabanı son molar dişin distal yüzeyinden posterior mandibular alveolusa kadar uzanan ve apeksi maksiller tuberositasta olan bir bölgedir. Bu üçgenin lateral sınırı koronoid proses, medial sınırı ise anterior tonsiller plikalar ile sınırlıdır. Mukoza burada mandibulanın ramusuna sıkıca bağlı olduğu için buranın karsinomları mandibular periosteumu invaze ederler. Kulağa yansıyan ağrı maksiller sinir, lesser palatin sinir ve glossofaringeal sinir aracılığıyla olur. Kanlanma fasiyal arterin tonsiller ve assending palatin dalları ile olur. Lenfatik drenaj jugulodigastrik nodlardır.



Şekil 5:Üst boyun lenfatikleri

Sulkus terminalis dili ön 2/3 ve arka 1/3 şeklinde ayırır. Ön 2/3 bölgenin duysal innervasyonu lingual sinir tarafından, her iki bölgenin motor innervasyonu hipoglossal sinir tarafından verilir.



Şekil 6:Dilin anatomik yapısı

Dilin eksternal kasları 3 grup halindedir:

- Hyoglossus,
- Styloglossus
- Genioglossus.

Bu kaslar internal kaslarla sinerjik çalışarak artikülasyon ve yutmaya yardımcı olurlar. Styloglossus dili yukarı ve geriye; hyoglossus hyoid kemiğe doğru; genioglossus öne doğru çeker. Dilin büyük kısmını transvers ve vertikal internal kas demetleri oluşturur. Trigeminal sinirin üçüncü dalı aynı zamanda kulak kepçesi, dış kulak yolu ve timpanik zarı innerve ettiğinden dil kanserlerinde otalji görülür. Lingual arter dili kanlandırır. Dilin ucunun lenfatikleri submental nodlara, lateral kenarları submandibuler ve jugulodigastrik nodlara, medial yüzü ise direkt olarak juguloomohyoid nodlara gider. Dilin posterior 1/3'ünün aksine bilateral lenfatik drenaj yoktur.

Ağız tabanı mandibular alveolar çıkıntılar ile arkada anterior tonsiller plikaya kadar uzanır. Wharton kanalları tarafından delinir. Sublingual bezler mandibula ile hyoglossus kası arasında mylohyoid kasın üstünde oturur. Lingual arter ile kanlanır, trigeminalin 3. dalı ile sinirlenir. Süperfişyel lenfatik pleksus ipsilateral ve kontralateral nodlara, derin sistem ise sadece ipsilateral nodlara drene olur. Ağız tabanının posterioru ise ipsilateral jugulodigastrik nodlara olur.

2.1.2. Epidemiyoloji:

Oral kavite malignitelerinin insidansı coğrafi lokalizasyona ve etnik ve sosyoekonomik popülasyonlara göre büyük oranda değişiklik göstermektedir. İnsidans Avrupa, Amerika ve Avustralya'da %0,6-5 arasında yer alırken Hindistan gibi ülkelerde %45'e kadar çıkabilmektedir (20-23). Gelişmekte olan ülkelerde altı major kanser arasında serviks ve mide kanserinden sonra oral kavite kanseri yer almaktadır (24). Oral kavite kanserleri dominant olarak ileri yaş hastalığıdır. Bunun sebebi muhtemelen karsinojenlere maruz kalma süresinin ve yoğunluğunun fazlalığından kaynaklanmaktadır.

Oral kavite kanserleri dudak lezyonları hariç tutulduğunda tüm baş ve boyun kanserlerinin %14. 1' i oluşturur(25). Bin dokuz yüz seksen beş ve 1996 yılları arasında Ulusal Kanser verilerine bakılarak tanı anında hastaların ortalama yaşı 64 olarak tespit edilmiş, erkeklerde %60 daha sık görüldüğü gözlenmiş. Lezyonların %86,3 'ü yassı epitel hücreli karsinom, %5. 9 adenokarsinom, %2 verrüköz karsinom, %1. 5 lenfoma ve %1. 5 kaposi sarkomu ve diğerleri olarak sınıflanmış. Genç hastalar (35'ten küçük)

yaşlı hastalara göre daha çok dil kanseri ile başvurmuş(%76. 1 ve %33). Genç hastalarda ortaya çıkan yassı epitel hücreli tümörler ile kötü prognoz arasında bir ilişki tespit edilmemiş. Genç hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %63,7 iken, 65 üstü hastalarda bu oran %47. 6 olarak bulunmuş. 5 yıllık sağ kalım yaşlı hastalarda ve erkek hastalarda daha düşük bulunmuş (26).

Dil kanserleri sıklıkla 6. İle 8. dekatlar arasında daha çok erkeklerde görülür. Geçen son üç dekatta oral kanserler bütün dünya genelinde artmıştır. Özellikle USA ve İngiltere’de yapılan çalışmalarda 50 yaş altı grupta ve kadınlarda artış gözlenmiştir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada dil kanseri insidansında erkeklerde %6. 5, kadınlarda %15. 5 artış tespit edilmiştir. Schantz ve Yu yaptıkları çalışmada 1973 ve 1984 yılları arasında 40 yaş altında dil kanserlerinde %60 artış tespit etmişlerdir. Bu artışa rağmen 40 yaş altı hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranlarını yaşlı hastalara kıyasla daha yüksek bulmuşlardır (27).

Ağız tabanı kanserleri 5. ve 6. dekatta daha sıktır ve erkek/kadın oranı 3- 4/1’dir. Hastaların 2/3’ü aşırı sigara içen ve %50’si alkolik kişilerdir. Ağız tabanında multifokal karsinom görülmesi oral kavitenin diğer bölümlerine göre daha sıktır.

İskandinav ülkelerinde yapılan analizde 1960 ile 1994 yılları arasında 5024 oral dil kanseri tespit edilmiştir. Bu hastaların 276’sı(%5,5) 20- 39 yaş aralığındaymış. Oral yassı epitel hücreli dil kanserleri genç erkekler arasında beş kat, genç bayanlar arasında 6 kat artmasına rağmen erişkin yaş grubunda iki kat artmıştır (28).

2.1.3. Klinik tanı ve evrelemesi

Dil kökü, nazofarenks, hipofarinks diğer baş-boyun kanserlerinin aksine oral kavite kanserlerinin tanınması ve saptanması daha kolaydır. Bu nedenle bu kanserlerin erken değil geç dönemde saptanması şaşırtıcı olmaktadır. Klasik kanser belirtilerinin yanı sıra otalji, odinofaji, kanama ve disfaji de klinik belirtiler arasındadır. Dişlerin belli bir nedene bağlanamayan sallanması, ağız elemanlarının hareketlerinin kısıtlanması ve en son evrelerde trismus diğer belirtilerdendir(29). Kuşkulanan lezyonlardan lokal anestezi altında alınan biyopsi tanıya götürür. Tam baş-boyun muayenesi ile evrelemenin yapıldığı gibi, ikinci bir primer odak, servikal metastaz anlaşılır ve gerekirse uzak metastaz tetkiki de yapılır. T 2 ’den büyük lezyonlarda özellikle mandibula ve periosteumunun incelenmesinde BT veya MRI önemlidir. Yüksek rezolüsyonlu BT periosteal tutulumu en iyi gösteren inceleme yöntemidir. MRI

da kortikal kemik tutuluşu hakkında yeterli bilgi verir. Kanserin yumuşak dokuda yayılımı, özellikle dil ve ağız tabanı tümörlerinde en iyi MRI ile gösterilir. Uzak metastazlar açısından akciğer filmi, karaciğer fonksiyon testleri; kemik tutulumu yönünden serum kalsiyum tetkiki yapılabilir.

Tablo 1: Oral kavite TNM evrelemesi

Primer Tümör			
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör		
T0	Primer tümör bulgusu yok		
Tis	Karsinoma insitu		
T1	2 cm den küçük tümör		
T2	2- 4 cm arası tümör		
T3	4 cm den büyük tümör		
T4a	Komşu dokularda(kortikal kemik, dil derin kasları, maksiler sinüs) veya yüz cildinde invazyon		
T4b	Mastikatrör boşluk, pterygoid plate veya kafa tabanı invazyonu veya internal karotid arterin tümör tarafından çevrelenmesi		
Regional lenfadenopati			
NX	Tespit edilemeyen lenfadenopati		
N0	Metastaz bulgusu yok		
N1	Tümörle aynı tarafta 3cm den küçük lenfadenopati		
N2a	Tümörle aynı tarafta 3 ile 6 cm arası lenfadenopati		
N2b	Tümörle aynı tarafta 6cm den küçük multiple lenfadenopati		
N2c	Bilateral veya kontrlatelateral 6 cm den küçük lenfadenopatiler		
N3	6 cm den büyük lenfadenopati varlığı		
Uzak metastaz			
Mx	Tespit edilemeyen uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
TNM evreleme			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1- 3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-4a	N2	M0
Evre 4b	Herhangi T	N3	M0
	T4b	Herhangi N	M0
Evre 4c	Herhangi T	Herhangi N	M1

(American Joint Committee on Cancer: American Joint Committee on Cancer staging Manual, ed 6, Chicago, 2002.)

2.1.4. Tedavi

Kanser tedavisinde temel prensip; ilk tedavinin en yüksek kür şansına sahip olduğudur. Her şeyden önce uygulanacak yöntemin tedavi amaçlı mı, yoksa palyatif mi olacağına karar vermektir. Küratif(hastalığı tamamen ortadan kaldırmayı amaçlayan)girişim genelde daha önce herhangi bir tedavi yöntemi uygulanmamış ve boyunda pozitif lenf nodu olmayan hastalara uygulanır. Buna karşılık rezeke edilemeyecek büyüklükte tümöral kitlenin olması(inoperabl) veya daha önce tedavi görmüş ve nüks etmiş hastalarda palyatif yaklaşım yapılır. Genel olarak tedavi metodunun palyasyon veya küratif amaçlı olacağına tümör ve hastanın koşulları belirler (30).

Tümöral faktörleri; histolojik tanı, tümörün anatomik yerleşim yeri, primer tümörün yaygınlığı ve invazyonu, servikal lenfadenopatinin olup-olmadığı, gizli ve uzak metastaz olasılığı, multipl primer kanser varlığı oluşturmaktadır. Hasta ile ilgili faktörler ise; medikal durum, sigara-alkol kullanımı, zekâ-anlayış, tedavi ve rehabilitasyon programına uyum ve motivasyon, hastanın tutumu ve aile desteğidir.

Oral kavite kanserlerinin tedavisi beraberinde bir takım ciddi etik ve terapötik sorunları beraberinde getirmektedir(31). Çünkü kür ya da palyasyon sağlamaya yönelik girişimler hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki gösterebilmekte ve tümör progresyonunu ve hasta sağ kalımını önceden tahmin etmek güç olabilmektedir(32).

Oral kanserlerin primer tedavisinde iki bölge hedef alınır: Primer tümörün yerleşim yeri ve tümörün metastaz yapma olasılığı bulunan boyun bölgesi.

Baş-boyun kanserleri için kullanılan tedavi metodları cerrahi, RT, KT veya bunların kombinasyonu şeklindedir. Tedavi metodu oluşturulurken her metodun avantaj ve dezavantajları göz önüne alınmalıdır. Evre 1 ve 2 tümörler (T1,T2,N0) cerrahi veya RT ile eşit düzeyde kontrol altına alınmaktadır. Bu evredeki primer tümörlerin boyutlarının küçük olması ve metastatik yayılımlarının daha az olması nedeniyle tedavi ile anlamlı sağ kalım (% 65- 75) sağlanmaktadır. Tedavi tipinin belirlenmesinde (cerrahi veya RT)tümör cinsi ve hastanın koşulları önemlidir. Servikal lenf nodu metastazı ile birlikte olan büyük tümörlerin (T3,T4) tedavisi ve kontrolü daha zordur.

Bunlarda cerrahi ve RT kombine kullanılmaktadır. Evre 3 ve 4'deki hastaların sağ kalımı ortalama %20-%30 civarındadır.

2.2. DİL KANSERLERİ

Dil kanserleri oral kavite kanserlerinin %20-50'sini oluşturmaktadır. Batı ülkelerinde yaklaşık %75 dilin ön bölümünde, %25 dil kökünde lokalizasyon gösterir. Bu oran batı ülkelerinde tam ters şekildedir, bunun nedeni bölgesel tütün kullanımı şeklinin farklılığıdır. Dilin ön bölümündeki kanserlerin %97'si skuamöz hücreli karsinomdur ve iyi differansiyedir. Adenokarsinomlar ve sarkomlar (%1- 2) nadirdir. Dilin ön bölümündeki yassı epitel hücreli karsinomların en sık görüldüğü lokalizasyon lateral 1/3 orta kısımdır (33).

Dil mobil kısım ve ağız tabanı tümörlerinde servikal metastaz oranının yüksek olması boynun da tedavisini gerekli kılar. Dil tümörlerinde, hastaların yaklaşık %40'ında ilk başvuruda servikal metastaz görülür. N0 boynu olan T1 ve T2 tümörlerde bile elektif boyun diseksiyonundan sonra %20-30'lara varan patolojik olarak pozitif lenf nodu mevcuttur. Byers ve ark. dilin lateralini tutan kanserlerde %15.8 oranında 'skip' metastazlara rastlamışlar, burada level 1- 2' de tutulum olmadan level 3-4'te metastaz ortaya çıktığını göstermişlerdir. Bunun içinde oral dil kanserlerinde supraomohyoid boyun diseksiyonu yerine genişletilmiş supraomohyoid boyun diseksiyonunu önermişlerdir (34).

2.3. BUKKAL KANSERLER

Oral kavite karsinomlarının %5-10'luk kısmını oluşturur. Altıncı dekada pik yapar ve hastaların %75'i erkektir. Etiyolojide kötü oral hijyen, sigara kullanımı ve viral enfeksiyonlar rol oynar. Natürel bir bariyer olmadığından tedavide istenen sonuç her zaman elde edilemeyebilir. Altı mm'den daha ince tümörlerde prognoz daha iyidir. T1 tümörler cerrahi veya radyoterapi ile eradike edilir. Rezeksiyonun tam kat deri flebi ile rekonstrüksiyonu gerekebilir. T1 tümörlerde beş yıllık yaşam şansı %80 civarında iken T 2 tümörlerde üç yıllık yaşam şansı %60'a düşer. T 2 tümörlerde lezyonun yayılımına da bağlı olarak parsiyel mandibulektomi ve/veya parsiyel maksillektomi

gerekebilir. Evre III ve IV tümörlerinde cerrahi+radyoterapi seçilir. Tek başına tedavilerde yaşam şansı Evre III ve Evre IV tümörlerinde sırası ile %41 ve %15 iken, cerrahi + radyoterapi ile %60ve %35'e çıkartılmıştır (35).

2.4. SERT DAMAK KANSERLERİ

Sert damakta yassı hücreli karsinom ile tükruk bezi tümörleri eşit sıklıkla ve nadiren görülür. Nodal tutulum çok nadir olduğundan boyuna tedavi gerekemeyebilir. T 4 lezyonlarında servikal metastaz şansı %25 civarındadır. Yassı hücreli karsinomda uzak metastaz nadir görülürken tükruk bezi maligniteleri %12 oranında uzak metastaz gösterir. T 1 tümörlerde yaşam şansı %85'den T 4 'lerde %30'a düşer. T 1 tümörlerin oral eksizyonları kolaydır. T 4 tümörlerde kombine tedavi tercih edilmelidir. Tedaviye parsiyel veya total maksillektomi eklenmek zorunda kalınabilir (36,37).

2.5. RETROMOLAR TRİGON KANSERLERİ

Buradaki lezyonlar genelde tonsil, anterior tonsiller plika ve yumuşak damağa yayılmış olarak saptanır. Özellikle palatin arkus tümörlerinin başlangıç yeri retromolar trigon olabilir. Mandibular periosteum tutuluşu erken ve sıktır. Bu bölge lezyonlarında ayrıca erken dönemde servikal tutuluş gözlenir (38,39). T 1 lezyonlar radyoterapi ve cerrahi ile eşit şansa tedavi olurlar. T 2 tümörlerde yumuşak damağın eksizyonu gerektiğinde yutma yönünden morbidite yaşanabilir. T 3 ve T 4 lezyonlarda kombine tedavi önerilir. Cerrahide parsiyel mandibular rezeksiyon ve boyun diseksiyonu gereklidir. Anatomik yakınlık bakımında pterygoid bölge ve mastikatör boşluk tutulumu yapma eğilimdedir. Böyle durumlarda kompozit rezeksiyona Commando-maksillektomi eklenmesi gerekebilir. Yumuşak dokularda ise tonsil, ağız tabanı, dil, yumuşak damak ve bukkal mukoza spesmene eklenebilir ve genellikle fleplerle rekonstrüksiyon gerekecektir (39-41).

Beş yıllık sağ kalım T 1 tümörlerde %80 iken T 4 tümörlerde %65'e kadar düşmektedir. Lokal nüks oranı %27'ye varmaktadır (42).

2.6. ALVEOLAR ARKUS KANSERLERİ

Oldukça nadir oral kavite kanseridir. %80 alt alveolde ve posterior 1/3'te olur. Tedavi genellikle cerrahidir. Kemik invazyonu, nodal metastaz ve perinöral invazyon varsa radyoterapi eklenmelidir. Çoğunlukla mandibuladan da rezeksiyon gerekir.

2.7. AĞIZ TABANI KANSERLERİ

Ağız tabanı kanserleri 5. ve 6. dekatta daha sık olup erkeklerde(3-4 kat) daha sıktır. Hastaların 2/3'ü aşırı sigara içen ve %50'si alkolik kişilerdir. İlk görüldüğünde genellikle evre 1 veya 2'de iyi veya orta derecede differansiye karsinom mevcuttur. En sık görülen morfolojik tip süperfisyal ekzofitik tiptir. Submental ve submandibuler bölgenin zayıf konnektif dokusu tümör yayılımını kolaylaştırır. Tümörün fikse olması mandibula tutulumun göstergesidir. Ağız tabanında multifokal karsinom görülmesi oral kavitenin diğer bölümlerine göre daha sıktır.

Ağız tabanı tümörleri sıklıkla ön kısımda yer alır ve dil kökü ile mandibulaya doğru yayılım gösterir. Tümör mandibula periostunu infiltrate etmemiş veya lingual sinir dallarını tutmamışsa ağrıya yol açmaz. Buna rağmen ilk semptom ağrılı kitledir. Boyunda kitle ve konuşma bozukluğu geç semptomlardır. Aynı zamanda orta hatta yerleşen tümörler submandibuler glandın duktusu boyunca ilerleyerek glandla ilgili şikâyetlere neden olabilirler.

Hastaların %50'sinde ilk teşhiste servikal metastaz vardır. En sık submandibuler nodlar tutulur, bunu üst derin juguler nodlar izler.

Mandibulaya yakınlığı sebebi ile buradaki kanserlerin radyoterapi ile eradikasyonunda problem vardır. Bu nedenle cerrahi daha çok tercih edilir. T 1 lezyonlarda 5 yıllık yaşam şansı %70'tir. Evre III ve IV tümörlerinde yaşam şansı ise sırası ile %35 ve %25'tir (43).

2.8. DUDAK KANSERLERİ

Dudak kanseri oral kavitenin en sık görülen kanseridir (%25-30). Olguların % 90'ında yassı hücreli karsinom vardır ve olguların % 90'ı alt dudakta görülür. Oral

komissür kanserleri ise olguların %1-6'sıdır. Genelde sigara içenlerde, 50-60 yaş civarında ve erkeklerde görülür. Etiyoloji multifaktöryeldir. Fakat en önemli etken güneş ışınlarına uzun süreli maruz kalmadır. Bunu destekleyen bulgular şöyledir: olguların 1/3'ünden fazlasında meslek açık havada, güneş altında yapılan işlerdir, tümörlerin çoğunluğu en çok ışına maruz kalan alt dudak vermilyon hattındadır, hastalık çoğunlukla deri kanserinden sonra ikinci primer odaktır, çok güneş alan bölgelerde daha fazla görülür. Güneş ışınlarının etkisi kanserin çevresindeki dokularda da histolojik olarak görülür. Lökoplaki, hiperkeratoz, aktinik çelitis dudak kanserine eşlik eden histolojik tanılardır. Pipo, sigara, dental hijyenin kötülüğü ve kronik alkolizm de dudak kanseri gelişimine etki eder.

Perioral bölgenin ikinci sıklıkla görülen malignitesi bazosellüler karsinomlardır. Üst dudakta bazosellüler karsinom yassı hücreli karsinomdan daha sık görülür. Bazosellüler karsinom nadiren dudak mukozasından başlar, daha ziyade perioral deriden direkt invazyon şeklinde mukozaya ulaşır. En sık görülen tipi ise sklerozan bazal hücreli karsinomdur. Bazosellüler karsinom baş-boyunda %7 oranda perioral bölgede görülür. Bazosellüler karsinomların başlangıç görünümü yassı hücreli karsinomdan çok farklıdır. Bazosellüler karsinomda tümör inci beyazı renginde nodüler ve ortası çöktür, ancak geç ve geniş tümörler yassı hücreli karsinomaya benzer. Bazosellüler karsinom çok yavaş büyür, nadiren servikal metastaz yapar.

Dudakta minör tükrük bezleri kaynaklı tümörler çok nadirdir, literatürde 350 civarında olgu bildirilmiştir. Tümör düzgün, sert, non-ülser ve % 85 üst dudaktadır. Başka yerlerde olan minör tükrük bezi tümörlerinin aksine çoğunlukla benigndir. Diğer çok nadir dudakta görülen malign lezyonlar içinde melanom, mikrositik adneksal karsinom, Merkel hücreli karsinom, malign fibröz histiositoma ve malign granüler hücreli tümör sayılabilir.

Keratoakantoma benign, sınırlı bir epitelyal tümördür, yassı hücreli karsinomu taklit eder, 60-80 yaşlarda görülür. Hızlı bir başlangıç fazı ile birkaç haftada 1-2 cm çapa ulaşır, daha sonra durur ve spontan olarak geriler. Dudaklarda %8 oranında görülür, ülser, kenarları kalkık, yuvarlak, ortası keratinize ve sert zeminlidir. Ortadaki keratin bölge deskuame olur, ülserleşir.

Tanı insizyonel biyopsi ile yapılır. Persistan veya genişleyen lezyonlarda, önceki biyopsi sonuçlarında yassı hücreli karsinomun ekarte edilemediği durumlarda normal sınırlı geniş eksizyon gerekir. Hiperkeratoz, lökoplaki, angular çelitis gibi kronik aktinik değişiklikler premalign olabilir ve yassı hücreli karsinomla % 46 birliktelik gösterir. Biyopsi ile tetkik gerekir. Dudakta görülen viral stomatit, sifilizin primer şankır gibi diğer ülseratif enflamatuvar lezyonlar yassı hücreli karsinomayı taklit edebilir, ancak hızlı gelişip tamamen ortadan kalkarlar (44,45).

Dudak kanseri kolaylıkla teşhis edilir. Erken dönemlerinde karakteristik olarak sık kabuklanan ve soyulduğunda kanayan, aylar-yıllarca iyileşmeyen yara şeklindedir. Muayenede lökoplaki ile çevrili sert bir zemin üzerinde kabuklu bir yara şeklinde görülür. Daha ileri evrelerinde genişliği artmış, derinde oral mukoza ve mandibulaya kadar ilerleyen kanamalı bir kitle görünümü alır. Lenf nodu tutulumu başlangıçta %10 oranındadır. Erken lezyonlarda bile mental foramenin sağlamlığı muayene edilmelidir, zira mental sinir, mandibula direkt yayılım, perinöral invazyon ve lenfatik yayılım şeklinde tutulabilir.

Tanı sağlam sınırı da içeren insizyonel biyopsi ile konur. Böylece patolog yayılım varsa yayılım şeklini de anlayabilir. Tümör mandibulaya yapışık, gingivaya ilerlemiş, dişlerde sallanma ve mental sinirde hipostezi yapar ise radyolojik inceleme gerekir. Erken yakalanan olgularda agresif metastatik araştırma gereksizdir, zira erken dönemde erken metastaz riski %2 civarındadır.

Tedavi edilebilir baş-boyun kanserleri içinde yer alan dudak kanserinde 5 yıllık yaşam şansı % 80'den fazladır. Tanının erken konulması bunda en önemli faktördür. Tedavi edilmeden bırakılan kanserler mentum ve alveolar mukozayı tutar, mandibula, ağız tabanı ve dil tutulumu yapabilir. Servikal lenf nodlarına ve sonra da uzak organlara yayılır. Tedavideki amaç şunlardır: (46)

1.kanserli tüm dokuların hem primer odakta hem de servikal nodlarda temizlenmesi

2.konuşma, çiğneme, tükürüğü ağızda tutma fonksiyonlarının devamı için oral kompetansın korunması

3. yeterli dudak kozmetiğinin sağlanması

4. erken rehabilitasyon ve normal yaşama dönüş

Tümör çapı arttıkça ve özellikle 2 cm'yi çapı 6 mm'yi derinliği aştığında metastaz yapma riski artmaktadır. Ancak bu küçük tümörlerin metastaz yapmayacağı anlamına gelmez. Tümör derinliği altı mm'yi aşınca metastaz riskinin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca tümör dudak kommisurunu tuttukça metastaz oranları artmaktadır(44-45).

Primer tümörün yeterli eradikasyonu, servikal lenf nodlarının temizlenmesi ve iyi bir rekonstrüksiyon etkili tedavinin amacıdır. Erken lezyonlarda (3 cm'den küçük) cerrahi ve radyoterapi eşit olarak etkilidir. Geniş lezyonlarda ise radyoterapinin tek başına etkinliği azalmaktadır. Olguların çoğunluğunda cerrahi tavsiye edilen tedavi seçeneğidir. Evre III ve IV hastalarında cerrahi+radyoterapi, primer cerrahi sonrası rekürrenslerinde radyoterapi tercih edilir. Cerrahi yaklaşımda 8-10 mm sağlam cerrahi sınır bırakarak tam kat eksizyon ve intraoperatif frozen inceleme ile kontrol uygulanmalıdır. Rekonstrüksiyon kaygısı olmadan tam cerrahi eksizyon ana ilke olmalıdır. İleri tümörlerde yanak derisi, mandibula, 2 cm sınırla oral kavite yumuşak dokuları da eksize edilir.

Servikal lenf nodlarına yayılım diğer oral kavite kanserlerinden daha az oranda olmasına rağmen çoğu ölüm nedeni ise kontrolsüz servikal lenf nodu metastazlarıdır. T 1 tümörlerde %5, T 2 'de %5-10, T 3 ve T 4 'de %67 servikal metastaz riski vardır. Üst dudaktaki ve rekürren lezyonlarda servikal metastaz eğilimi daha fazladır. Tümör üç cm'den küçük ise N 0 boyunlara müdahale gerekmezken üç cm'den büyük ise N 0 boyunlarda evreleme amaçlı suprahoid boyun diseksiyonu tavsiye edilir. N+ boyunlarda radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanmalıdır. Postoperatif radyoterapi endikasyonları T 3 -T 4 primer tümör, rekürren tümör, patolojik olarak (+) boyun, ekstrakapsüler yayılım ve perinöral invazyon varlığıdır (44-46).

2.9. LARENKS KANSERLERİ

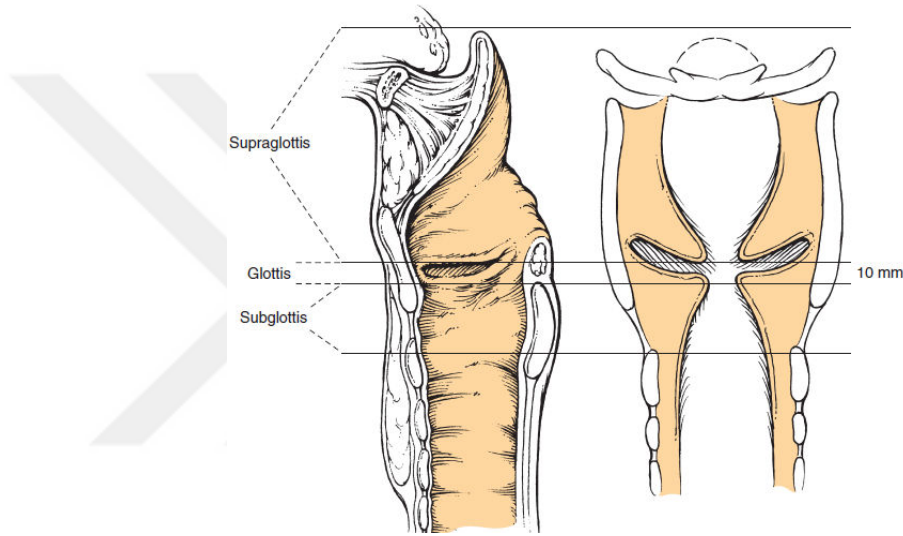
2.9.1. Anatomi

Larenks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak üç bölgeye ayrılır.

L. Supraglottik bölge:Epiglotun tepesinden larengeal ventrikülün apeksine uzanır. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik foldlar, aritenoid kartilajın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir.

2. Glottik bölge: Ventrikül apeksi ile bu noktanın 1 cm altından geçen horizontal plan arasındaki bölgedir. İki gerçek kord vokal, anterior ve posterior kommissürler içerir.

3.Subglottik bölge:Glottis ve subglottis arası sınır, vokal kordun serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottisin alt sınırı da krikoid kıkırdağın inferior kenarıdır (26).



Şekil 7:Larenksin anatomik sınıflaması (Ogura JH, Biller HF. Partial and total laryngectomy and radical neck dissection. In: Maloney WH, ed. Otolaryngology. Vol 4. New York: Harper & Row; 1971)

2.9.2. Klinik tanı ve evrelemesi

Larenksin premalign lezyonları genellikle lökoplaki olarak adlandırılır. Mikroskobik olarak hiperkeratozdan, epitelin yaygın displazisine kadar uzanırlar. Hafif ve orta derecede displazi bu iki ucun arasındadır. Karsinoma insitu skuamöz epitelin bazal membrana invazyon yapmayan kanseridir ve kanserin en erken formudur. Bu lezyon metastaz yapmaz ve genellikle mikrolarengoskopi ile eksizyon veya lazerle tedavi edilir.

Skuamöz hücreli karsinoma larenksin en sık kanseridir. Spindle cell, verrüköz karsinoma gibi varyantları vardır.

Differansiyasyon derecesine göre; İyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye veya undifferansiye olarak sınıflandırılır.

Differansiyasyon derecesi bazen tedavi kararında önemli olabilir. Az diferansiye kanserler radyoterapiye daha iyi yanıt verirler. İyi diferansiyel kanserlerde erken metastaz riski daha azdır ve sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilirler.

Larenks kanserleri lokalizasyonlarına göre supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik olarak 4 grupta incelenir.

Supraglottik kanserler; epiglotun serbest kenarından ventriküle kadar olan alana lokalize tümörlerdir. Supraglottik bölgenin lenfatikten zengin olması nedeniyle lenfatik yayımları kolay olan tümörlerdir. Kolayca tiroid kıkırdağa penetre olabildiklerinden ve preepiglottik alana yayılabildiklerinden prognozu kötüdür.

Glottik kanserler; genellikle vokal kordu ve ön kommisürü tutarlar. İyi diferansiye tümörler olmaları ve kordların lenfatikten fakir olması nedeniyle prognozu iyidir. Subglottik kanserler; ön kommisürde vokal kordların serbest kenarının 2-4 mm ve vokal çıkıntılarının ucundan 5-7 mm kadar aşağısından başlayarak krikoid alt kenarına uzanırlar.

Transglottik kanserler; supraglottik ya da subglottik bölgeyi tutan ve ventrikülü vertikal olarak geçen kanserlerdir. Erken dönemde paraglottik alana yayıldıklarından prognozları kötüdür(26-47).

Larenks kanser evrelemesi

AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) 2002 yılında yayınladığı kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemesi: Tümör veya T evrelemesi, larenksin horizontal alanlarına göre yapılır. Nodal metastaz veya N evrelemesi nod boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evrelemesi boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir.

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottis

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları)

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Glottis

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

T1a: Tümör tek bir vokal korddadır

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

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

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

T4a: Tümör tiroid kıkırdığı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstresek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottis

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

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

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

T4a: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdığı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstresek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında

metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

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

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 2: Evrelendirme Tablosu

EVRE-0	Tis	N0	M0
EVRE-I	T1	N0	M0
EVRE-II	T2	N0	M0
EVRE-III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
EVRE-IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
EVRE-IVb	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
EVRE-IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

2.9.3. Tedavi

I- PARSİYEL LARENJEKTOMİLER

II- NEAR TOTAL LARENJEKTOMİ

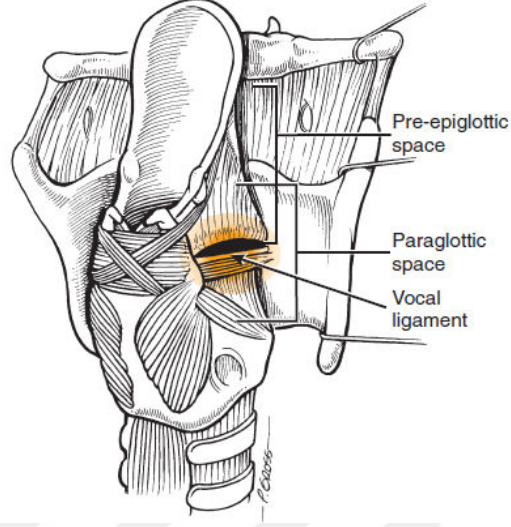
III- TOTAL LARENJEKTOMİ

İleri evre larenks kanserlerinde öngörülen tedavi yöntemi total larenjektomidir. Tümörün lokalizasyonu ve yayılma özelliği arasında ilişki vardır. Larenks ileri evre kanserlerde tiroid invazyonu daha fazla görülür. Tiroidektominin larenjektominin bir parçası olması durumu tartışmalıdır (48).

Subglottik kanserde lenfatik drenaj, krikotiroid membrandan geçerek alt derin juguler zincire ve prelarengeal nodlara olur. Tiroid istmusunun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian” nodu denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür. Lenf kapillerleri Delphian nodundan aşağı doğru tiroid istmusunun altında yer alan lenf nodlarına gider. Subglottik bölgenin diğer lenfatik drenajı, üst paratrakeal ve alt derin servikal nodlardır. Paratrakeal nodlar, tiroid loblarının alt kutuplarında ve üst mediastende yer alır. Postkrikoid, servikal özefagus, subglottik, ileri ön komissür kanserlerinin bu nodlara olan metastazları tiroide yayılabilir. Aynı şekilde, juguler zincirde glottik veya subglottik kanserlerden kaynaklanan nodal hastalık olması halinde, paratrakeal ve parafarengeal lenfatiklerin tiroid beziyle ilişkili olmaları nedeniyle tiroid bezi invaze olabilir. Subglottik alana sınırlı tümörlerin tiroid invazyonu zayıftır. En çok transglottik tümörlerde tiroid beze invazyon riski vardır.

Transglottik kanserlerde tiroid kıkırdak veya krikotiroid membran yan tarafından komşu tiroid lobu direkt olarak infiltre olabilir. Aynı şekilde, transglottik kanserlerde subglottik alana 10 mm’den fazla uzanım olması tiroid bezinin en yüksek risk aldığı durumlardandır (26,47). Tiroid ve krikoid kartilaj invazyonu bulunan hastalarda tiroid bezi bu yapıların yakın komşuluğu nedeniyle doğrudan tutulmuş olabilir. Tiroid kıkırdak invazyonu ve bilateral paratrakeal ve pretrakeal lenf nodu tutulumu olanlarda total tiroidektomi yapılmalıdır (49). Ön komissürü tutan, subglottik yayılan ve yaygın transglottik kanserlerde profilaktik olarak ipsilateral tiroid lobu ve istmusu spesmene katılmalıdır. Her larenks kanserinde larenjektomi ile birlikte tiroid lobunun çıkarılması gerekli değildir. Tiroid lobu çıkartılacaksa, süperior ve inferior vasküler demet bağlanır

ve ayrılır. Eğer lob ya da loblar korunacaksa larengotrakeal iskeletten lob ya da loblar medialden laterale doğru ayrılmalıdır. Böylelikle geride kalan tiroid ve paratiroid dokusunun kanlanması inferior tiroid damarlar yoluyla sağlanabilir (26).



Şekil 8: Larenksin posterior oblik görüntüsü, paraglottik ve preepiglottik boşluklar (Myers EN, Suen JY, Myers JN, Hanna EYN. *Cancer of the Head and Neck. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2003, Fig. 15-21.*)

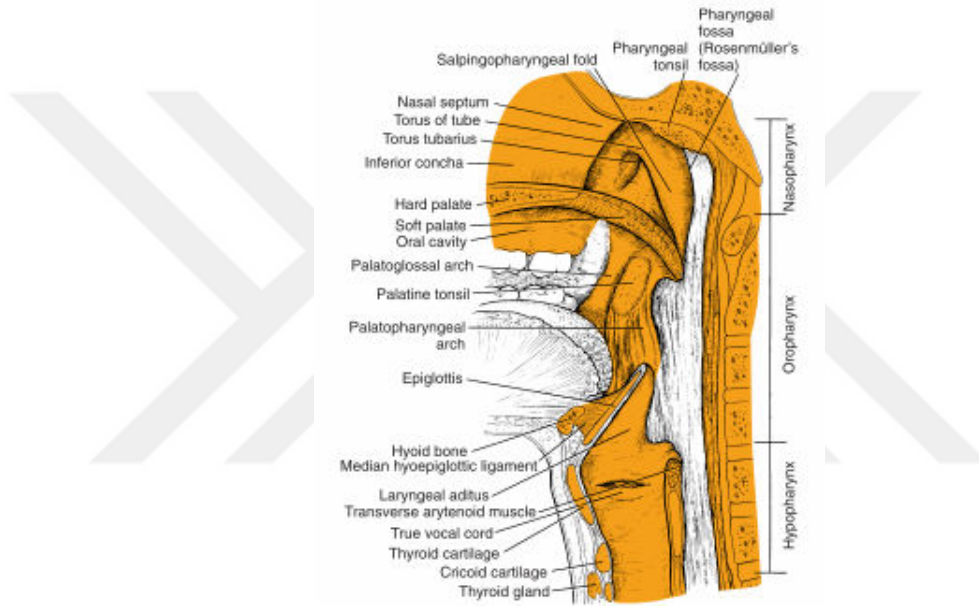
Günümüzde lokal ileri larenks kanseri için birçok merkezde kabul edilen standart tedavi radikal cerrahi olmakla birlikte organ koruyucu yaklaşımlar da gittikçe artan oranlarda önem kazanmaktadır(50). Rezektabl ancak lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinde yüksek yineleme oranları ile baş edebilmek için pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu grup hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin etkinliği ilk kez 1970 yılında Setcher ve Evers tarafından tanımlanmış, hemen ardından supraklaviküler yineleme oranlarını da düşürdüğünün gösterilmesi ile standart hale gelmiştir(51-52).

Birçok merkezde adjuvan radyoterapi endikasyonları; cerrahi sınır pozitifliği, boyun yumuşak doku invazyonu, subglottik yayılım, kartilaj invazyonu, lenf nodu metastazının olması, ekstrakapsüler invazyon, intravasküler tümör embolisi, perinöral invazyon ve T3-T4 tümör evresi olarak sayılmaktadır(51-53). Larenks karsinomu tanımlı olgularda primer radyoterapi, cerrahi veya medikal olarak inoperabl kabul edilen olgularda veya operasyonu kabul etmeyenlerde önemli bir tedavi seçeneğidir.

2.10. OROFARENKS KANSERLERİ

2.10.1. Anatomi

Orofarenks; anatomik olarak karmaşıklık göstermekle beraber sert damak, tonsillalar ve dil kökünün bulunduğu karakteristik olarak farklı olan bölgelere de ayrılabilir. Sınırlarını yukarıda yumuşak damak, altta ise hyoid kemik ve vallekula oluşturmaktadır. Önde dilde yer alan circumvallate papillalar sınırlar. Lateral dorsal alanda sırasıyla tonsilla ve lateral farengeal bandlarla çevrelenir.



Şekil 9: Orofarengeal anatomi

2.10.2. Klinik

Dünya genelinde 2002 yılındaki bir çalışmada her yıl yaklaşık 130000 yeni olgu bildirilmiştir(54). Erkeklerde daha sıklık görülmeyle beraber alkol ve sigara tüketim alışkanlığı en önemli risk faktörleridir. Prognozu; orofarengeal tümör lokalizasyonu, erken tanı ve tümör evresi belirlemektedir. Bununla beraber hastalar diğer üst sindirim sistemi bölgelerinde ikincil bir tümör açısından risk grubu içindedir.

Lenfatik yayılım primer tümör lokalizasyonu ve boyutuna bağlı değişkenlik göstermektedir. Orofarengeal tümörler sıklıkla 2-3 ve 4. boyun levellerine yayılmakla beraber diğer alanlara da yayılımı gözlenebilir. Primer drenaj alanı sırasıyla

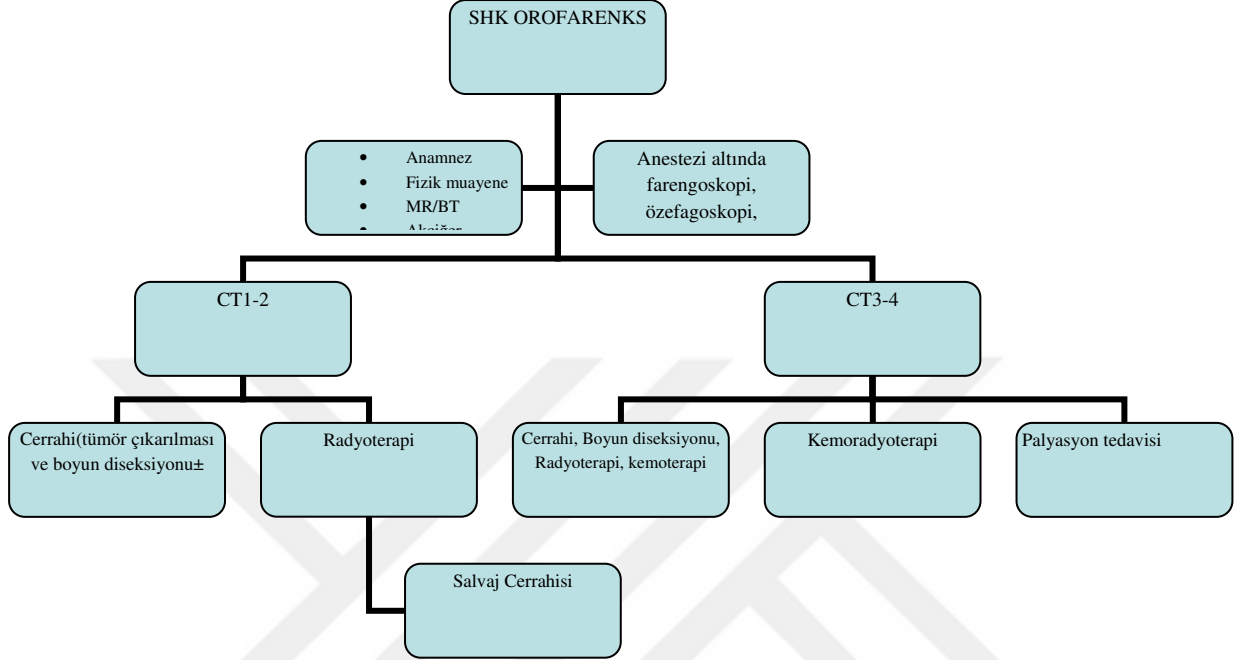
jugulodigastrik (level 2), retrofarengeal ve parafarengeal lenf nodlarıdır. Skip metastaz oldukça nadirdir. Shah; orofarenks kanseri nedeniyle radikal boyun diseksiyonu yaptığı 1119 hastasını retrospektif olarak incelemiş ve karakteristik olarak 2 ile 4. levellere metastazın olduğunu bulmuştur. Level 2 ile 4'ün negatif olup, level 5'in ise pozitif olduğu lenf nodu bulamamıştır (55).

Baş boyun kanserleri arasında %10-12'lik dilimi oluşturmakla beraber %90'ını skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Sağkalımı; keratinizasyon derecesi, nükleer polimorfizm, mitoz sayısı, invazyon özelliği, lenfoplazmositik infiltrasyon özelliklerinin belirtildiği Bryne ve arkadaşları tarafından oluşturulan invazif hücre sınıflama sistemi belirlemektedir. Bu bölgenin malign tümörlerine skuamöz hücrelere ek olarak lenfoepitelyal karsinom, tükürük bezi tümörleri (adenokistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom), yumuşak damak tümörleri, hematolenfoid tümörler, mukozal malign melanomlar yer almaktadır (56).

Hastalar genellikle evre 3 ve 4 gibi ileri evrede başvururlar. İlk semptom olarak disfaji, ağrı, boğazda takılma hissi, boğazdan kan gelmesi, kulak ağrısı (9. ve 10. Sinir tutulumuna bağlı) veya boyunda kitle ile başvurulabilmektedir. Yumuşak damağı tutan tümörlerde tanı kolay konulabilmektedir. Orta hat veya paramedian lezyonlar her iki boyun lenfatığına yayılım eğilimindedir. En sık lokalizasyon tonsilla palatina ve anterior tonsiller plika ile beraber tonsiller fossadır. Bu bölgede ek semptom olarak mandibuler periostium, eklem veya pterygoid kas tutulumuna bağlı çene eklem hareket bozukluklarına neden olabilir. Perez ve ark. %55 -60 oranında tümörün bu bölgeden dil köküne veya yumuşak damağa yayıldığını bildirmiştir (57). Linberg nodal tutulumu tonsiller kanserlerde %76, tonsiller plika kanserlerinde ise %45 olarak bulmuş, en sık tutulan lenf nodunu level 2 (jugulodigastrik alan) olarak bulmuştur. Karşı boyun tutulumu tonsil tümörlerinde %11, tonsil plika tümörlerinde ise %5 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada orta hatta yakınlıkla karşı boyun lenf nodu yayılımı hakkında ilişki bildirilmemiş ancak T1 ve T2 tümörlerde karşı boyun metastaz oranlarını %5'ten az olarak bildirilmiştir (58).

Dil kökü tümörleri geç dönemde belirti vermesi nedeniyle erken evrede tanısı zordur. İlk olarak daha çok boyunda kitle ile başvurulur. Orta hat lezyonu olması

nedeniyle lenf nodu metastaz oranları tek taraflı %70 bilateral ise %20'den fazla olarak bildirilmiştir(59).



Şekil 10: Orofarenks kanserlerinde algoritma

2.10.3. Tedavi

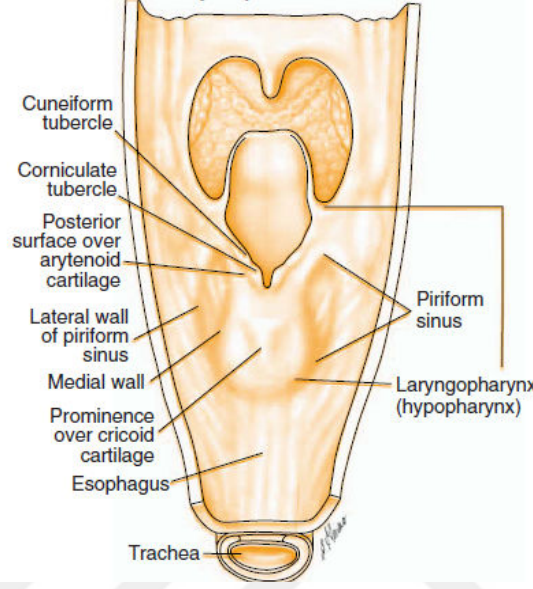
Tedavi başarısındaki en önemli kıstas primer tümörün lokorejyonel kontrolüdür. Bu amaçla orofarengeal tümör özelliklerine bağlı cerrahi, radyoterapi, kemoterapi yöntemleri tek veya kombine şekilde uygulanır.

2.11. HİPOFARENKS KANSERLERİ

2.11.1. Anatomi

Hipofarinks anatomik olarak piriform sinüs, postkrikoid bölge ve posterior faringeal duvar olmak üzere üç bölgeden oluşur. Kanserler en sık olarak piriform sinüste görülmekte, bunu posterior duvar ve postkrikoid bölge izlemektedir. Bölgeler arasında anatomik engel olmaksızın mukoza devamlılığı olduğundan tümörün bir bölgeden diğer bölgeye geçmesi kolaydır. Tanı sırasında %60 oranında en az iki bölge

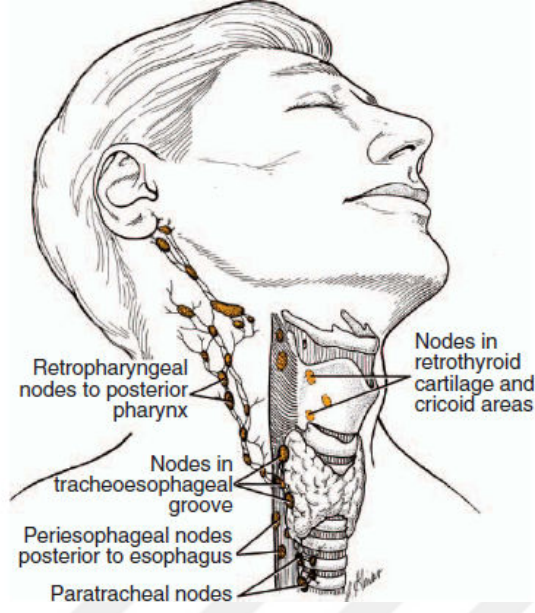
tutuludur. Bu kanserler submukozal yayılma eğilimi gösterirler, bu durum özellikle özefagusa yaklaştıkça artar. Normal görünümlü mukoza altından yayılan tümör ana tümöre uzakta tekrar mukozal hale çıkabilir. Tümörün yerleşimine göre hipofarinks tümörleri larenks, özefagus, trakeo-özefageal duvar, tiroid, orofarenks gibi komşu dokulara kolaylıkla yayılır(60).



Şekil 11: Hipofarenksin posteriordan görünümü

2.11.2. Klinik

En önemli belirti yutma güçlüğüdür. Olguların büyük çoğunluğunda tanı anında boyunda kitle de mevcuttur. Hipofarinks kanserlerinde servikal lenf nodlarına metastaz oranı çok yüksek olup, en sık üst derin juguler(jugulodigastrik) nodüllerde metastaz görülür. Shah ve ark N0 boyunlara level 2,3 ve 4'ün yer aldığı elektif boyun diseksiyonunu önermiştir(61). Weber ve ark larenks, hipofarinks ve servikal özefagus karsinomu nedeniyle paratrakeal diseksiyon yaptığı 141 olgunun incelemesinde 36 hipofarinks kanserli hastanın 3'ünde (%8,3) pozitif nod bulmuştur(62).



Şekil 12: Hipofarinks kanserleri ilk olarak juguler ve midjuguler alanlara yayılır. Ancak şekilde gösterilmiş alanlara da yayılım olabilmektedir.

Wang, erken hipofarengal duvar tümörlerinde 5 yıllık sağ kalım %40 olarak bildirilmiştir (63). Meoz-Mendez ve arkadaşları T3,T4 tümörlerin sadece cerrahi ile tedavi sonuçlarının %25,radyoterapi ile %49 olduğunu belirtmiştir(64). Guillomondegui sadece cerrahi ile 2 yıllık yaşama oranı %41 olarak yayınlanmıştır(60).

2.11.3. Tedavi

T1 ve T2 tümörlerinde radyoterapi ve cerrahinin etkinliği eşittir. T1 ve bazı T2 tümörlerde larenks korunabilir. Ancak ileri evre tümörlerinde total faringolarenjektomi ve postoperatif radyoterapi kuraldır. Primer çıkarımda özefajektomi de gereken tümörler olabilir. Boyun diseksiyonu kesinlikle yapılır. Orta hatta yakın tümörlerde bilateral boyun diseksiyonu endikasyonu vardır.

Rekonstrüksiyonda amaç yeterince yutabilecek özefagus pasajının sağlanmasıdır. Bu amaçla pektoralis major muskulokutanöz flepten yararlanılabilir. Özefajektomi olgularında gastrik pull-up veya jejun-ileal flep kullanılabilir.

2.12.TÜKRÜK BEZİ KANSERLERİ

2.12.1. Anatomi ve Embriyoloji

Tükrük bezleri majör ve minör olmak üzere ikiye ayrılır. Majör tükrük bezleri üç çifttir ve parotis, submandibuler, sublingual glandlardan oluşur. Minör tükrük bezleri ise oral ve farengeal mukozada 700-1000 kadar sayıda olmak üzere yerleşmiştir.

Majör tükrük bezleri embriyonel hayatın dördüncü ve sekizinci haftaları arasında ektodermden gelişir. Parotis bezi lenfatik sistemden sonra geliştiğinden parotis bezi içinde lenf nodu bulunmaktadır. Ancak submandibuler gland sistemden önce geliştiğinden bu glandın içinde lenf nodu bulunmaz.

2.12.1.1.Parotis Bezi

Majör tükrük bezlerinin en büyüğüdür. Önde ramus mandibulanın ön kenarı, altta sternokleidomastoideum (SKM) ve m. digastricus arka kenarını, üstte arcus zigomaticus, arkada mastoid kemik tarafından sınırlandırılır. Fasiyal sinir parotis bezini superfisyel ve derin olmak üzere ikiye ayırır. Bunlar gerçek loblar değildir, yalnızca yüzeysel ve derin kısmı belirtirler.

Parotis bezinin duktusu (Stenon kanalı) yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. Parotisin duktusu, superfisyel lobunun ön kısmından kaynaklanır ve masseter kasını çaprazlayarak ilerler. Bu kasın ön kenarında içe dönerek businatör kas ve bukkal mukozayı delerek ikinci molar diş hizasında ağız içine açılır. a. carotis eksterna ve v. jugularis eksterna aracılığıyla beslenme ve drenajı olur. Preganglionik lifleri 9. Sinirden ve n. petrosus profundus minör aracılığıyla otik kapsüle; postganglionik lifler ise n. auriculotemporalis aracılığıyla parotise gelir.

2.12.1.2.Submandibuler Bez

Submandibuler bez digastrik üçgen içinde yer alır. İç yanda m. styloglossus ve hyoglossus ile sınırlanır. Önde mylohyoid kas vardır. Glandın arka ucu ise m. stylohyoideus ile sıkı temastadır. Medial kısım ağız tabanına çok yakındır. Ductus submandibularis (Wharton kanalı) 4-6 m uzunluğundan yukarı doğru çıkarak ağız

tabanında lingual frenulumun hemen lateraline açılır. a. v. fasiyalis ile beslenme ve drenajı sağlanır.

2.12.1.3. Sublingual Bez

Bu bez iç yanda m. genioglossus, gemiohyoideus sınırlar. Duktusu 10-15 kanal halinde ağız tabanına açılır. Sublingual glandın damarları a.v. sublingualisten gelir.

Hem submandibular hem de sublingual bezin parasempatik siniri chorda timpani ve lingual sinir aracılığıyla submandibular ve sublingual gangliona gelir. Daha sonra da glandlara gider. Chorda timpaninin kesildiği durumlarda tükürük sekresyonunun azalmaması muhtemel n. hyoglossus ve n. glossofarengeus gibi sinirlerden ek innervasyonu düşündürür.

2.12.1.4. Minor Tükürük Bezleri

Bu bezler, orofarenks, oral kavite, burun, sinüs, larenks ve trakea mukozası çevresine yayılmıştır. Dudağın iç yüzeyi, yanak mukozası ve damakta gruplar halinde vardır. Tüm tükürük sekresyonunun %5- 8 'ini üretirler. Majör tükürük bezlerinin görev yapmadığı durumlarda oral kaviteyi ıslak tutabilirler.

2.12.2. Klinik tanı ve evrelemesi

Tükürük bezlerinin malign tümörleri tüm baş boyun kanserleri arasında %3'lük bir dilimi oluşturur (65).Tükürük beziyle alakalı geçmişte yayınlara bakıldığında 2410 tükürük bezi tümör olgusunun %73'ünün parotis bezinde gerçekleştiği, bunların da %15'inin malign olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan minör tükürük bezlerinden kaynaklanan tümörler toplamda %14'lük kısmı oluşturduğu ve bunların da %46'sının malign olduğu görülmüştür. Benzer şekilde submandibular bezden kaynaklanan tümörler %11'lik kısmı oluşturmakta ve bunların %37'isi malign, sublingual bezden kaynaklananlar ise %0,3'lük dilimi oluşturmakta ve %86'sı malign olduğu görülmektedir (66) (Tablo 3).

Tablo 3:Tükrük Bezi tümörleri; sıklık ve malignite oranları

Bölge	Sayı	Toplamdaki oran (%)	Malignite oranı (%)
Parotis	1756	72.9	14.7
Submandibular	257	10.7	37
Sublingual	7	0.3	85.7
Minor tükrük bezleri	336	14	46.4
Bilinmeyen	54	2.2	-

Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. J Pathol. 1985;146:51-58

2003 AJCC’NİN MAJOR TÜKRÜK BEZİ KANSERLERİNDEKİ TNM SINIFLAMASI

Tümör (T)

Tx:Primer tümörü değerlendirecek bulgu yok

T0:Primer tümör saptanmadı:

Tis:Karsinoma in situ

T1:Ekstraparankimal uzanımı olmadan tümör 2 cm veya daha küçük

T2:Ekstraparankimal uzanımı olmadan tümör 2-4 cm arasında

T3:Tümör 4< ve/veya ekstraparankimal uzanımı mevcut

T4a:Tümör cilt, mandibula, dış kulak yolu ve/veya fasiyal sinir tutulumu yapmış.

T4b:Tümör kafatabanı ve/veya pterygoid plate ve/veya carotis arter tutulumu yapmış.

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm’yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm’yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm’yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Çapı 6 cm’yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm’yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

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

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tüm tükürük bezi tümörlerinin %25-30’u maligndir. Hızlı büyüme, ağrı infiltrasyon, bazen deri ya da mukozada ülserasyon, fiksasyon ya da mobilitede azalma, parotis tümörlerinde fasiyal paralizi malignite işaretleridir. Fasiyal paralizi ve bölgesel lenf nodlarına metastaz sürviyi azaltıcı etki yapar(67).

Moleküler markerlar da prognozda önemli role sahiptir. Genel olarak tümörün profilerasyonu ile alakalı iki marker bildirilmiştir. Bunlar PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) ve Ki67’dir. Her ikisindeki gen ekspresyonu adenokistik karsinomlu ve mukoepidermoid karsinomlu hastalarda yüksek grade ve düşük sürviyi gösterir. Bazı araştırmacılar mukoepidermoid karsinomda yüksek Ki67 ve düşük p27 (Sikline bağlı kinaz inhibitörü, yavaş hücre döngüsünde görevli) kötü prognozu göstermektedir(68,69).

Epidermoid karsinom, yüksek gradeli mukoepidermoid karsinom, karsinoma ex-pleomorfik adenomda boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Preop fasiyal paralizi durumunda tümörle beraber fasiyal sinir de alınmalıdır.

Asinik hücreli tümör: Tümörün lokal büyümesine ait semptomlar yapar.

Tedavi: Total parotidektomi. Prognozu karsinoma göre daha iyidir. Bölgesel ve uzak metastazlar nadirdir.

Mukoepidermoid tümör: Çocuklarda en sık rastlanan malign tükürük bezi tümörüdür. Parotis bezinde en sık görülen habis tümördür. Epidermoid komponenti, müköz komponente göre daha fazla olanlar daha agresif ve habis bir seyir gösterirler (yüksek ve düşük grade). En sık parotiste ve damağın minör tükürük bezlerinde yerleşir. Tedavi total parotidektomi, malignite derecesine göre boyun diseksiyonu da yapılır.

Adenoid kistik karsinom: Büyüme genellikle yavaştır. Ağrı ya da parestezi mevcuttur. Hastaların %25'inde fasiyal paralizi mevcuttur. Minör tükürük bezlerinde ve özellikle damakta rastlanır. Bunu daha az sıklıkla sublingual, submandibular ve parotis bezleri takip eder. Solid, tübüler ve kribriform olmak üzere üç histolojik alt grubu vardır. Solid formu en habis seyreden şeklidir. Erişkinlerde en sık rastlanan habis tükürük bezi tümörüdür. Hematojen metastaz ve perinöral yayılıma sık rastlanır. Tümör geniş olarak çıkarılmalıdır.

Adenokarsinom: Ağrı, fasiyal paralizi ve servikal lenf nodlarına metastaz sıklıkla meydana gelir.

Epidermoid karsinom: Sıklıkla parotis bezini tutar. Hızlı ve infiltran şekilde büyür. Tükürük bezinin primer skuamöz hücreli karsinomu tanısı koymadan önce baş ve boyundaki diğer karsinomların tükürük bezi lenf nodlarına metastaz yapabileceği unutulmamalıdır.

Karsinoma ex-pleomorfik adenoma: Olguların çoğunda parotis bezinde uzun yıllardır bulunan belirgin bir şişlik anamnezi vardır. Ani bir büyüme ile kulağa vuran ağrı, total veya parsiyel fasiyal paralizi ile ilerler. Deriye infiltrasyon, rejyonal lenfatik metastaz oranı yüksektir. Total parotidektomi ve boyun diseksiyonu ile tedavi edilir.

Tablo 4: Tükrük bezi lenf nodu metastaz oranları

LENF NODU METASTAZ ORANLARI	(%)
Mukoepidermoid Genel /(Yüksek grade)	23/44
Skumöz Hücreli karsinom	44
Undifferansiye karsinom	37
Adenokarsinom	34
Karsinoma ex-pleomorfik adenom	22
Adenokistik karsinom	16
Asinik hücreli karsinom	12

(Terhaard CH, ve ark.) (70).

Tablo 5:Tükrük bezi boyun okült metastaz oranları

GİZLİ METASTAZ ORANLARI	(%)
Skumöz Hücreli karsinom	41
Mukoepidermoid (Yüksek grade)	14
Adenokarsinom	18
Asinik Hücreli karsinom	4
Karsinoma ex-pleomorfik adenom	0
Adenokistik karsinom	0

Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al: The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. Cancer 1992; 69:615-619.

Tablo 6:Düşük prognoz ve/veya okült metastazı etkileyen faktörler (26)

Özellik	Açıklama
Primer tümör alanı	Submandibular ve sublingual glandlardaki metastaz yapma eğilimi parotis gland tümörlerine nazaran daha sık görülmekte
Primer tümör boyutu ekstraplandular yayılımı	T3 ve T4 tümörler okült metastaz yaparlar ve düşük prognoza sahiptirler
Yaş	50 yaştan fazla olan olgular düşük prognoza sahiptirler
Başvuru şikayeti	Fasiyal sinir paralizisi ve ağrı, lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilir.
Histolojik tip/Grade	Yüksek grade mukoepidermoid karsinom, undifferansiye karsinom, skuamöz hücreli karsinom, Adenokarsinom NOS* ve duktal karsinom yüksek nodal metastaz ve düşük prognoza sahiptirler
Komşu doku invazyonu	Perinöral invazyon ve lokal kemik invazyonu hastalık tekrar edebileceğini ve düşük sağkalımı gösterir.
Pozitif cerrahi sınır	Düşük lokorejyonel kontrol ve prognozla ilişkili
Yüksek Ki-67 ve düşük p27 ekspresyonu	Adenokistik ve mukoepidermoid karsinomlarda nüks etme olasılığını artırır
HER-2/neu yüksek ekspresyonu	Duktal karsinom ve mukoepidermoid karsinomda nüks etme olasılığını artırır.

*(NOS) Özellik göstermeyen tip

Histolojik grade ve klinik evre survinin en önemli belirleyicisidir. Bunlar T sınıflaması ve histopatolojik teşhis ile birleştirilip tükrük bezi malign tümörlerinde uygun tedavi algoritmasını belirler.

Lokal rekürrens, yumuşak doku invazyonu ve uzal metastaz sıklığı yüzünden cerrahiye ilave bir tedaviye ihtiyaç doğabilmektedir. Yıllarca parotis tümörlerinde radyoterapiye dirençli olduğu düşünülmesine rağmen son yıllarda radyoterapinin

rekürrensi azaltıp surviyi düzelttiği belirlenmiştir(70). Radyasyon terapisi unrezektabl tümörlerde, cerrahi sonrası rekürrens gösteren tümörlerde ve yüksek grade tümörlerde cerrahi sonrası, cerrahi sınırlar temiz de olsa uygulanır. Düşük grade tümörlerde ise cerrahi sınırlar şüpheli ya da yetersiz ise yapılabilir.

Uzak metastaz olasılıkları ise kemoterapinin de tedavi protokolüne girmesini sağlamıştır. Rizk ve arkadaşlarının bir çalışmasında kemoterapötik ajan olarak cisplatin, carboplatin, epirubicin, cyclophosphamide, doxorubicinhydrochloride (Adriamycin), mitoxantrone, paclitaxel, 5-fluorouracil, vinorelbine, methotrexate, and bleomycin kullanmışlar ve hastalarda survide uzama ve regresyon görmüşlerdir. Adenokarsinom benzeri tümörler (Adenokistik karsinom, Adenokarsinom, eks pleomorfik adenom, asinik hücreli karsinom) için Adriamycin, Cisplatinum, 5-Fluorouracil daha uygunken ve epidermoid karsinom ve mukoepidermoid karsinom için methotrexate ve cisplatinum daha çok kullanılır(68).

2.13.NAZOFARENKS KANSERLERİ

2.13.1. Anatomi:

Anatomik sınırlarını önde; nazal kavitenin arka kısmı ve nazal septum, arkada; farenks mukozası, üstte; farenks mukozası ve sfenoid sinüs ve altta; yumuşak damak oluşturmaktadır. Tavan ve arka duvarı, oksipital kemiğin bazilller kısmı, sfenoid kemiğin tabanı ve ilk iki vertebra ile sınırlanmış dirsek yaparak aşağıya inen bir yüzey oluşturur.

2.13.2. Epidemiyoloji:

Nazofarenks kanseri Avrupa'da oldukça nadir görülür.Yıllık insidansı 1/100000'den daha azdır (70) . Dünyada en yüksek insidansa sahip bölgeler ise Güneydoğu Asya ve Çin'in güneyidir. Nazofarenks kanseri etyolojik olarak multifaktöriyel bir hastalıktır. Viral, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak gelişmektedir. Epidemiyolojik tabloya bakıldığında, nazofarenks kanserli hastaların serumunda Epstein Barr virüsüne karşı antikor titresi daha yüksek bulunmaktadır, ancak diğer baş-boyun kanserli hastalarda böyle bir durum söz konusu değildir(71) .

Nazofarenksten kaynaklanan malign tümörlerin yaklaşık %90'ı epidermoid ya da indifferansiye karsinomlardır. Kalan %10'luk bölümü lenfomalar, plazmasitomlar küçük tükürük bezlerinden kaynaklanan tümörler, melanomlar, rabdomiyosarkomlar ve kordomalar oluşturmaktadır (72) .

2.13.3. Klinik:

Nazofarenks kanseri çoğu kez tercihen Rozenmüller çukurunda olmak üzere yan duvarlarda ortaya çıkar; sık köken aldığı başka bir bölge de nazofarenks tavanıdır. Tümör, mukozayı tutabilir ya da sup mukozada büyüyerek burun boşluğu da dâhil olmak üzere komşu dokulara yayılabilir. Tümörün baziller foramenden yukarıya doğru yayılması sonucu kraniyal sinir tutulumu ve medial fossa harabiyeti gerçekleşir. Nazofarenksin submukozasında zengin bir lenf damar ağı bulunur ve hastalığın ilk döneminde servikal lenf düğümü tutulumu olur. Hastaların yaklaşık %90'ında lenfadenopati gelişir ve ilk tanı anında hastaların %60-85'inde bulunur (73-79). Hastaların yaklaşık %40-50'sinde lenf nodu tutulumu mevcuttur.

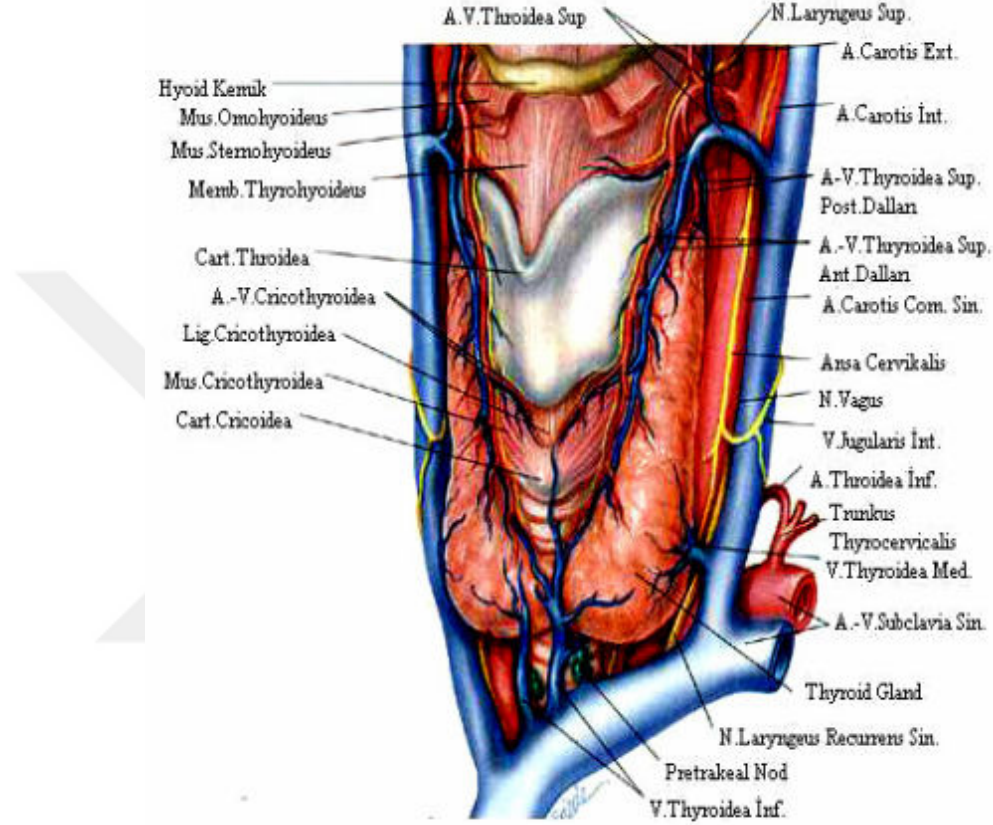
Klasik prognostik faktörler; yaş, cinsiyet, WHO tipi, nodal durum (hacimsel, düzey), tümör durumu (kraniyal sinir tutulumu, orbita uzanımı, parafarengeal uzanım, kafa kaidesi destrüksiyonu) ve tedaviye cevaptır. Yeni prognostik faktörler ise LDH, EBV DNA ve tümör volümüdür.

2.13.4. Tedavi:

Erken evre nazofarenks kanserinde radyoterapi primer tedavi modelidir. İleri nazofarenks kanserleri bulunan hastalarda ise günümüz tedavi standardı eş zamanlı radyokemoterapi uygulanmasıdır. Nazofarenks kanserinin radyoterapisi primer tümör ve boyun lenfatikleri olmak üzere iki ayrı bölge olarak planlanır. Tedavi volümünün spinal kord, optik kiazma, beyin, hipofiz, temporomandibular eklem, tükürük bezleri, larenks, tiroid bezi, boyun damarları, oral ve orofarengeal mukoza gibi geç morbitide açısından önemli yapıları içermesi nedeniyle radyoterapi uygulaması optimal olmalıdır.

2.14. TİROİD BEZİNİN ANATOMİ VE FİZYOLOJİSİ

Tiroid bezi genellikle sağ ve sol olmak üzere iki lobludur, bunlar ortada dar bir istmusu ile birleşir ve tipik olarak alt ön boyun bölgesinde tiroid kartilajının alt tarafı ile 3. veya 4. trakeal kartilajın arasında yerleşmiştir.



Şekil 13: Tiroid bezi anatomisi

Histolojik olarak tiroid değişen boyutlardaki foliküllerden oluşmuştur, bunlar kolloid ile doludur. Tiroidin foliküler hücreleri interfoliküler kapillerlerden iodini yakalar ve aktif olarak folikülün lumenine geçirir. Tiroid kolloidinin major komponenti tiroid hormonlarının formasyonu ve depolanması ile görevli yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein olan tiroglobulindir. Ayrıca tiroglobulin hormonal olarak inaktif olan moniodotirozin ve diiodotirozinleri de depolar. Hormonal olarak aktif iodo-tironinler olan triiodotironin (T3) ve tiroksin (T4)'in formasyonu ve depolanması için, foliküler hücrelerin apikal bölümleri tarafından tiroglobulinin proteolitik hidrolizi ve kolloidlerin pinositozu gereklidir.

Triiodotironin ve tiroksinin sentez ve salınımı hipofiz hormonu olan tiroid stimulan hormonun (TSH veya tirotropin) etkisi ile düzenlenir. Tirotropin sekresyonu, hipotalamik bir hormon olan tirotropin serbestleştirici hormonun (TRH) uyarıcı etkisi ile hipofize kan yoluyla ulaşan serbest tiroid hormonlarının inhibitör etkisi arasındaki denge tarafından yönetilmektedir.

Tiroid bezi ayrıca parafoliküler “C hücreleri” de içerir. Bu hücreler hiperkalsemiye yanıt olarak hızla kalsitonin salgırlar(80) .



3. MATERYAL VE METOD

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Radyasyon Onkolojisi kliniğinde 2005 ve 2012 yılları arasında baş boyun kanseri nedeniyle tedavisinde baş boyun bölgesine radyoterapi almış ve tiroid hormon profili istenmiş 364 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Tüm hastalarda tiroid dokusu radyoterapi sahası içindeydi.

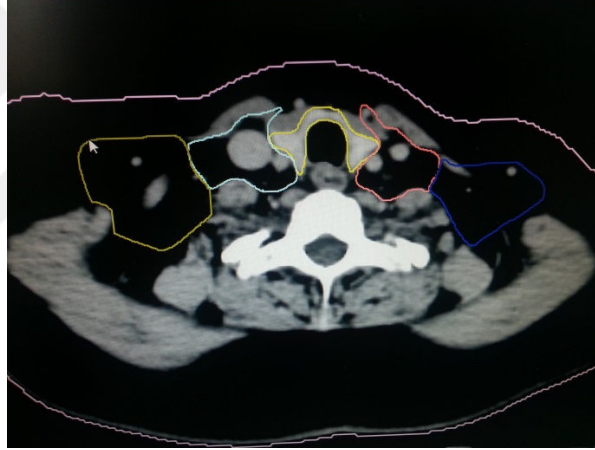
Tiroid bezi hastalığı olan veya tedaviden önce tiroid bezi fonksiyonlarında bozukluğu olan olgular, tiroid dokusunun cerrahi olarak tamamen alındığı olgular, üç aydan kısa bir süre takip periyodu olan olgular veya hastalık nedeniyle hipofizin etkilendiği olgular çalışma grubundan çıkarılmıştır. Bu kriterleri karşılayan 97 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Hastalar yaş, cinsiyet, kanser TNM evresi (American Joint Commite on Cancer – Cancer Staging Manual 2002), primer tümör lokalizasyonu, subtotal tiroidektomi cerrahisi, kemoterapi alınması, boyun diseksiyonu yapılması, toplam alınan radyasyon ve tiroid bezinin aldığı radyasyon dozlarına göre gruplandırılıp karşılaştırılmıştır.

Tüm hastalarda tiroid bezi fonksiyon değerlendirilmesinde tiroid uyarıcı hormon (TSH) ve serbest tiroiyodotironin (FT4) kan değerleri kullanılmıştır. TSH seviyeleri 0,3 ile 4,0 mIU/ml ve FT4 seviyeleri 12 ile 22 pmol/L aralıklarında temel alınarak hastalarda radyoterapi öncesi (hipotiroidizm saptanan olgularda bakılmıştır.) ve sonrasında kan değerlerine bakılmıştır. Bunlar sonucunda; TSH'ın arttığı ve FT4'ün azaldığı klinik hipotiroidizm ve TSH'ın arttığı ancak FT4'ün normal aralıkta kaldığı subklinik hipotiroidizm klinik durumlarıyla hipotiroidizm iki grupta sınıflandırılmıştır.

Tüm hastalara radyoterapi konvansiyonel, üç boyutlu konformal ya da yoğunluk ayarlı radyoterapi(IMRT) planlama ile uygulandı. Radyoterapi için hastalara konvansiyonel simülatör ile özel blok hazırlanarak veya planlama tomografisi çekilerek IMRT planlandı. Hastalara planlama sonrasında radyoterapi tedavisi 6 MV foton ışınları kullanılarak yedi hafta süre ile haftada beş gün, günlük 2 Gy'lik dozlarla uygulandı.

Postoperatif olarak tedavi uygulanan hastaların primer hastalık bölgesine 60-66 Gy, lenfatik sahalara ise 50-54 Gy, 6-7 haftada günlük 2 Gy'lik dozlarla haftada beş gün uygulandı. Tiroid bezinin hacmi ölçülerek aldığı radyasyon dozları ayrı olarak hesaplanmıştır. Cerrahi olmadan küratif kemoradyoterapi yapılan hastaların primer tümör loju ve tutulu lenf nodlarına 70 Gy, komşu lenfatiklere 60-63 Gy ve diğer lenfatik alanlara 54-57 Gy olacak şekilde IMRT planlama ile uygulandı. Ayrıca organ koruma amaçlı tedavi uygulanan hastalara T4 ya da boyun pozitifliği olanlara üç kür Cisplatin (75 mg/m^2) ve Taxotere (75 mg/m^2)'den oluşan indüksiyon kemoterapisi sonrasında konkomitan kemoradyoterapi yapıldı. Konkomitan ajan olarak üç haftada bir Cisplatin (100 mg/m^2), iki kür olarak kullanıldı. Hastaların bir kısmında indüksiyon kemoterapisi olmaksızın sadece konkomitan kemoradyoterapi uygulandı.



Şekil 14: Radyoterapi planlanmasında tiroid dokusu hacmi ve boyun lenf nodlarının değerlendirilmesi

Elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler veri özelliklerine göre parametrik ve nonparametrik testler ile SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15,0 programı ile yapıldı. Çalışmamızda lojistik regresyon testi değişkenlerin analizinde ve Pearson'un korelasyon katsayısı ölçümsel değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede kullanıldı. Çalışmamızın etik kurul onayı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16.04.2012 tarihli 667 no ile alınmıştır.

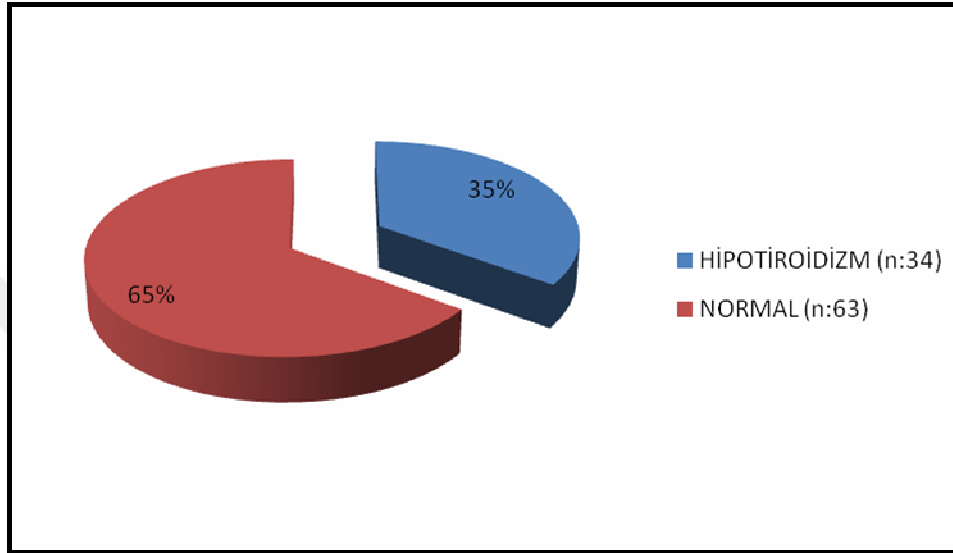
4. BULGULAR

Baş boyun kanseri nedeniyle baş ve boyun bölgesine radyoterapi uygulanan 97 hasta çalışmaya alınmış ve 61'i erkek 36'sı kadın olan olgu grubunun ortalama yaşı 51 ± 12 olarak bulunmuştur. Hastaların histopatolojik incelemesinde 95'inde skuamöz hücreli karsinom, tükürük bezi kanseri olanların birinde adenokistik karsinom diğerinde ise indifferansiye karsinom olarak tespit edilmiştir. Radyoterapiden sonra tiroid bezi fonksiyonlarına bakılma zamanı ortalaması 22 ay olarak hesaplanmıştır.(6-72 ay, medyan 15 ay, St. $\pm 17,3$) . Hastaların genel karakteristik özellikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

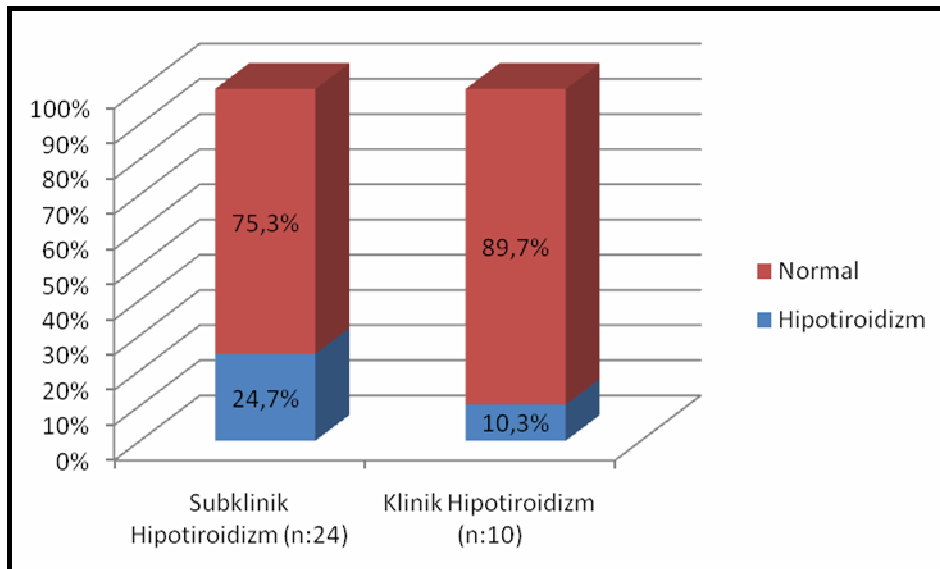
Tablo 7:Hasta ve Tedavi Özellikleri

Hasta sayısı	97
Yaş (y)	
Aralık	12-87
Ortalama	50.5
Cinsiyet	
Erkek	61
Kadın	36
Tümör Lokalizasyonu	
Nazofarenks	50
Orofarenks	5
Oral Kavite	14
Hipofarenks	7
Larenks	19
Tükürük Bezi	2
Evreleme (n)	
I	3
II	46
III	39
IV	9
Total Radyasyon Dozu (Gy)	
Aralık	60-70
Ortalama	64.7
Tiroid Bezi Radyasyon Dozu (Gy)	
Aralık	10.3-69,8
Ortalama	46.2
Radyoterapi Bitiş Tarihi ile Test yapılış süresi (ay)	
Aralık	6-72
Ortalama	22
Cerrahi Tedavi (n)	
Cerrahi +	35
Cerrahi -	62
Kemoterapi (n)	
Kt +	67
Kt -	30

Radyoterapiden sonra hipotiroidizm görölme insidansı %36 (n:34) olarak bulunmuş; bunların %29 klinik hipotiroidizm (n:10) , %71'i subklinik hipotiroidizm (n:24) olarak bulunmuştur. Genel oranlara bakıldığında ise %10,3'lük bir kısımda klinik hipotiroidizm %24,7 subklinik hipotiroidizm görölmektedir.

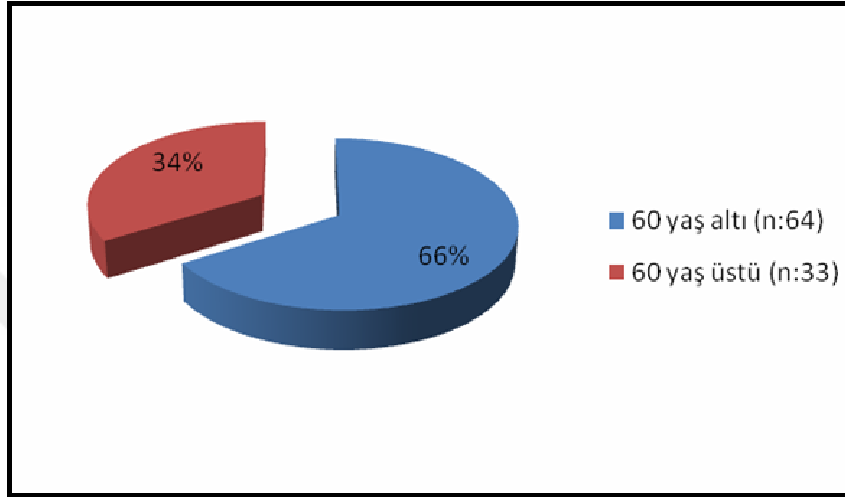


Grafik 1: Baş ve Boyun bölgesine radyoterapi öyküsü olan hastalarda hipotiroidizm oranları

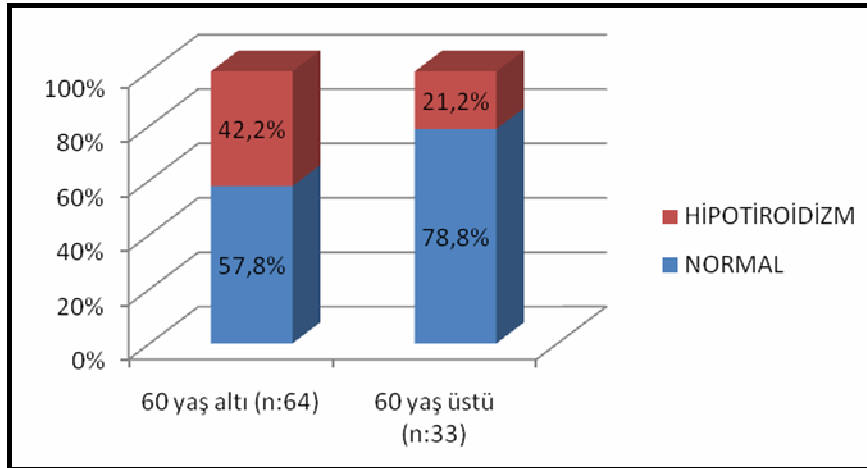


Grafik 2:Hipotirodizm klinik tiplerinin toplam hasta sayısına oranları

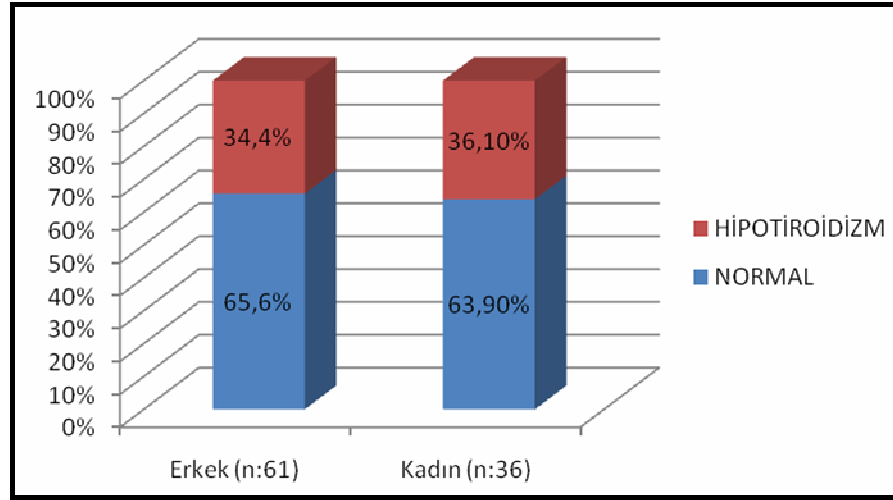
Hastalar yaş ve cinsiyetlerine göre sınıflandığında; %66'sının (n:64) 60 yaş altı, %33'ünün (n:33) 60 yaş üstü olduğu bulunmuştur. Hipotiroidizmin tek başına yaşa göre görülme sıklıklarına bakıldığında 60 yaş altı hastalarda anlamlı olarak daha sık görülmüştür.($p<0.05$) Cinsiyet özelliklerine bakıldığında ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.($p>0.05$)



Grafik 3:Hastaların yaş oranları

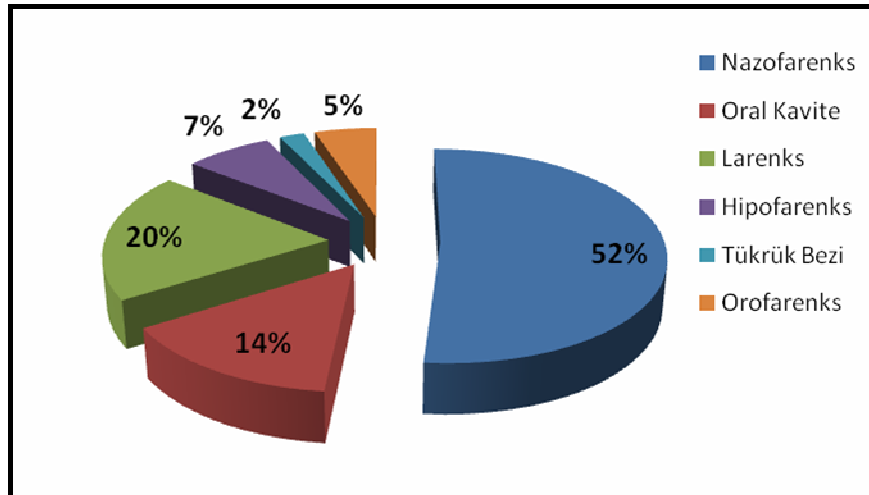


Grafik 4:Hastaların yaşa göre hipotiroidizm oranları



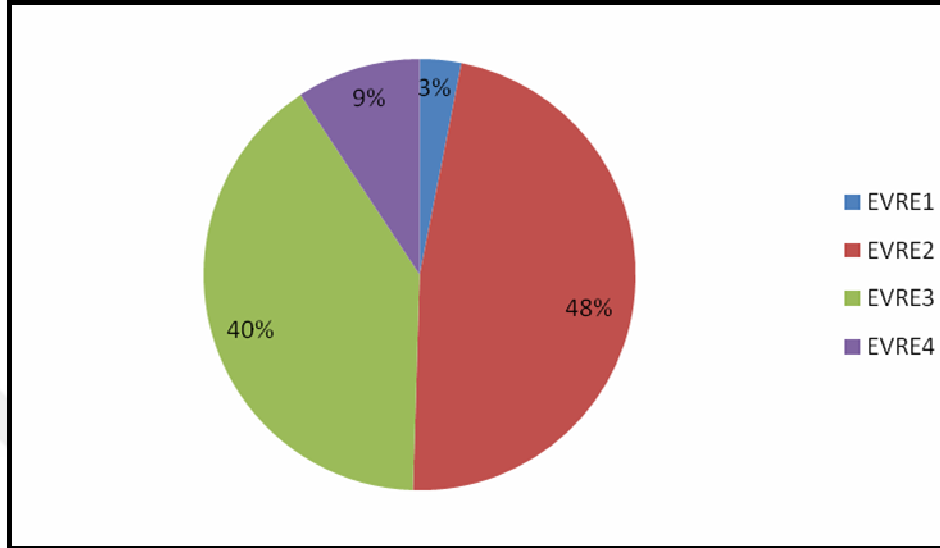
Grafik 5:Hastaların cinsiyete göre hipotiroidizm oranları

Primer tümör lokalizasyonu olarak olguların 50'sinde nazofarenks kanseri, 19'sinde larenks kanseri, 14'ünde oral kavite kanseri, yedisinde hipofarenks kanseri, beşinde orofarenks kanseri ve ikisinde tükürük bezi kanseri tespit edilmiştir. Hipotiroidizm görülme insidansında aralarında anlamlı bir fark görülememiştir. ($p>0.05$)

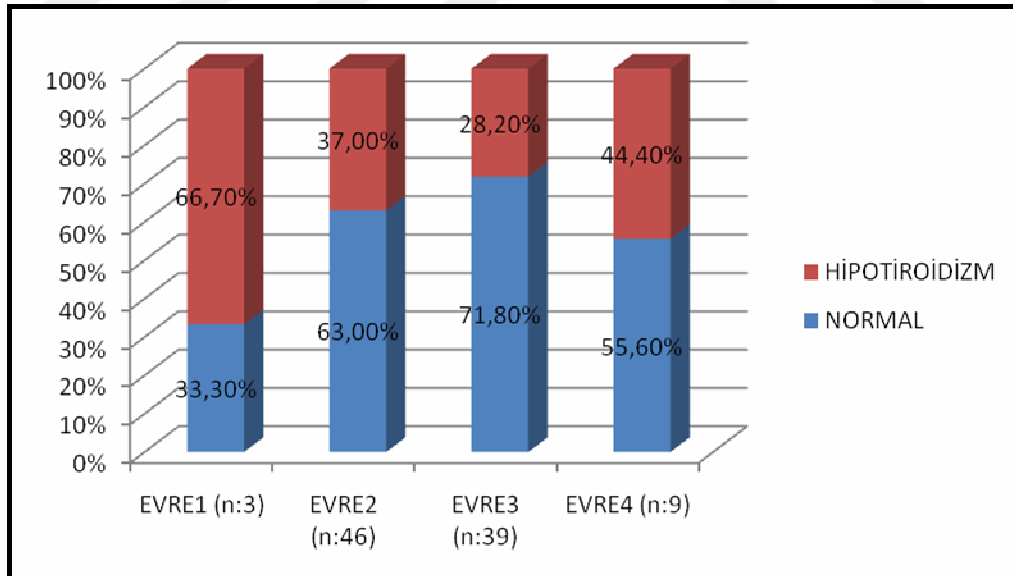


Grafik 6:Tümör anatomik lokalizasyon oranları

Hastaların %3'ü Evre 1, %48'i Evre 2, %40'ı Evre 3 ve %9'u Evre 4 olarak tespit edilmiştir. Hipotiroidizm ile evreleme arasında bir ilişki bulunamamıştır.($p>0.05$)

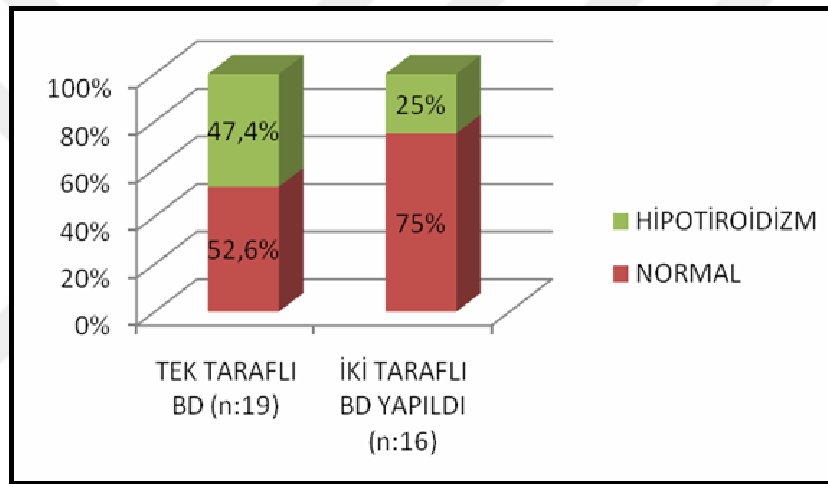


Grafik 7: Kanser evrelemesinde oranlar

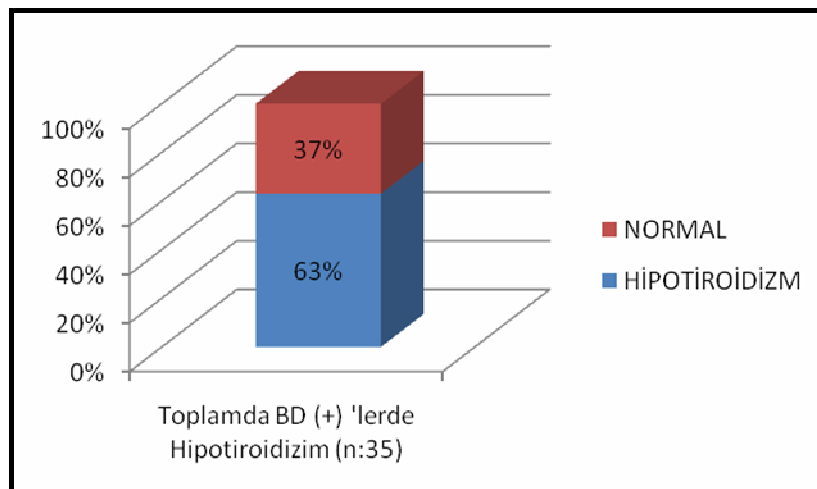


Grafik 8: Evreleme ve hipotiroidizm oranları

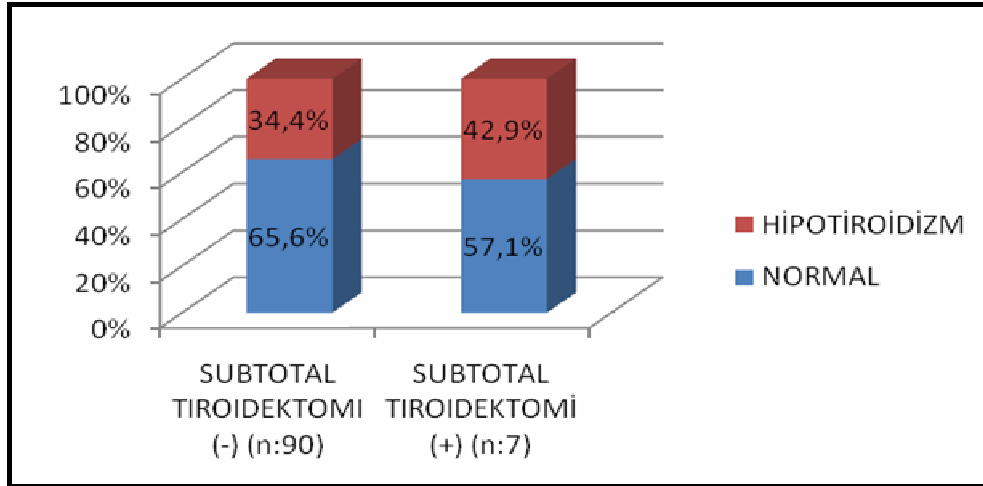
Radyoterapiden önce cerrahi tedavi öyküsü olan hastalara bakıldığında subtotal tiroidektomi yapılmış olan olguların tümünde tek veya çift boyun diseksiyonu öyküsü mevcuttu. Olguların 19'unda tek taraflı 16'sında iki taraflı boyun diseksiyonu mevcuttu. Tek taraflı boyun diseksiyonu yapılan olguların üçünde, çift taraflı yapılanların ise dördünde subtotal tiroidektomi öyküsü mevcuttu. Tek başına tiroid bezinin tamamen korunduğu boyun diseksiyonu yapılmış olguların 18'inde klinik normal, 10'unda hipotiroidizm görülmüş ancak aralarında anlamlı bir fark görülemediştir. ($p>0.05$) Subtotal tiroidektomi operasyonu ile birlikte hipotiroidizm ilişkisine bakıldığında ise yine anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p>0.05$)



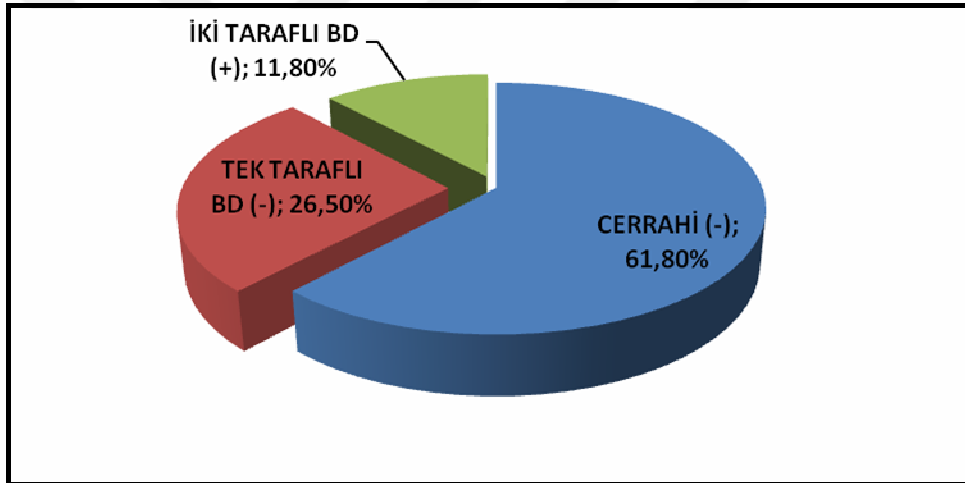
Grafik 9: Boyun diseksiyonu (BD) ve hipotiroidizm oranları



Grafik 10: Genel olarak boyun diseksiyonu (BD) ve hipotiroidizm

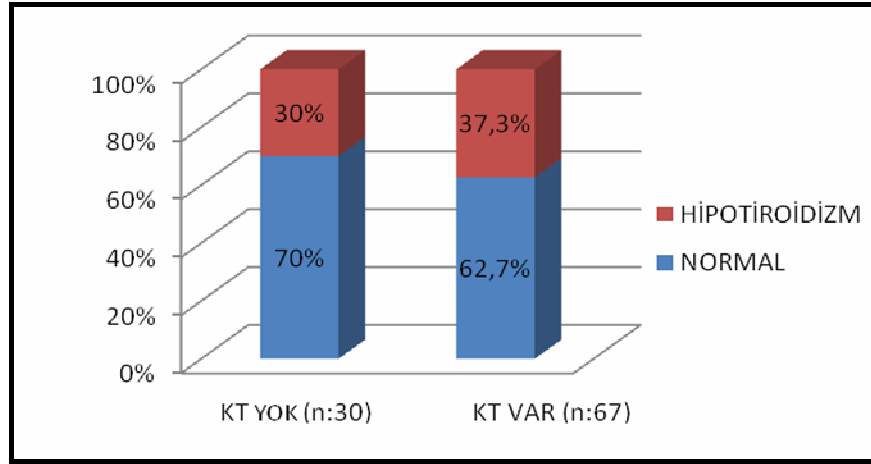


Grafik 11: Subtotal tiroidektomi hipotiroidizm ilişkisi



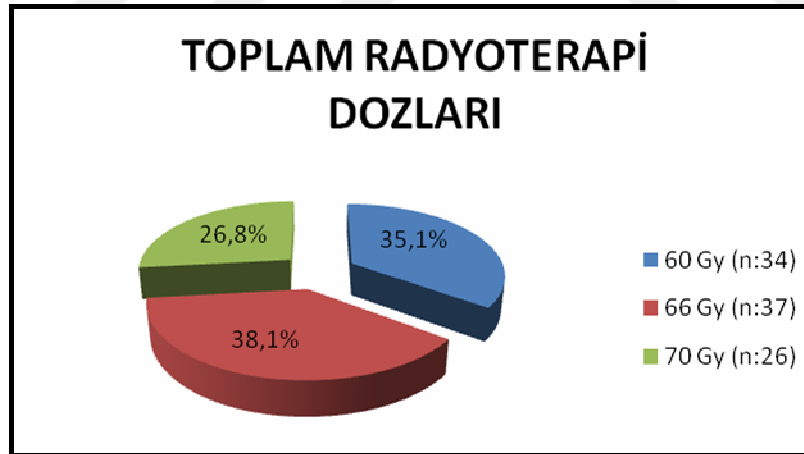
Grafik 12: Hipotiroidizmin cerrahi tedaviyle olan ilişkisi

Olguların %69'u (n:67) radyoterapiye ek kemoterapi tedavisi almıştır. Bu hasta grubunda hipotiroidizm görülme oranı %37,3 olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülememiştir. ($p>0.05$)

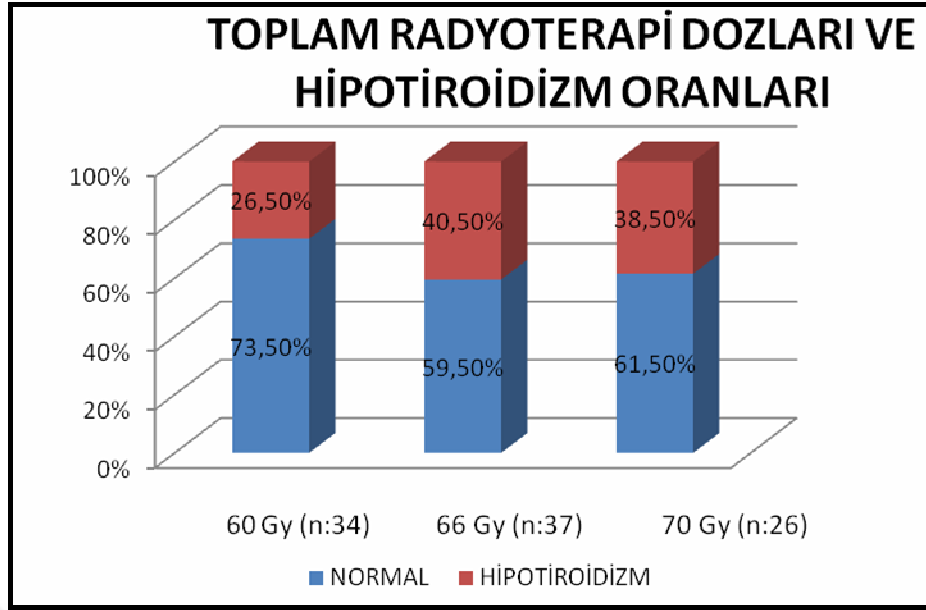


Grafik 13: Kemoterapi ve hipotiroidizm ilişkisi

Toplam radyoterapi dozlarına bakıldığında 37 hasta 66 Gy, 34 hasta 60 Gy ve 26 hasta 70 Gy doz oranlarında radyasyon aldığı tespit edilmiştir. Ancak doz seviyeleriyle hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. ($p>0.05$)

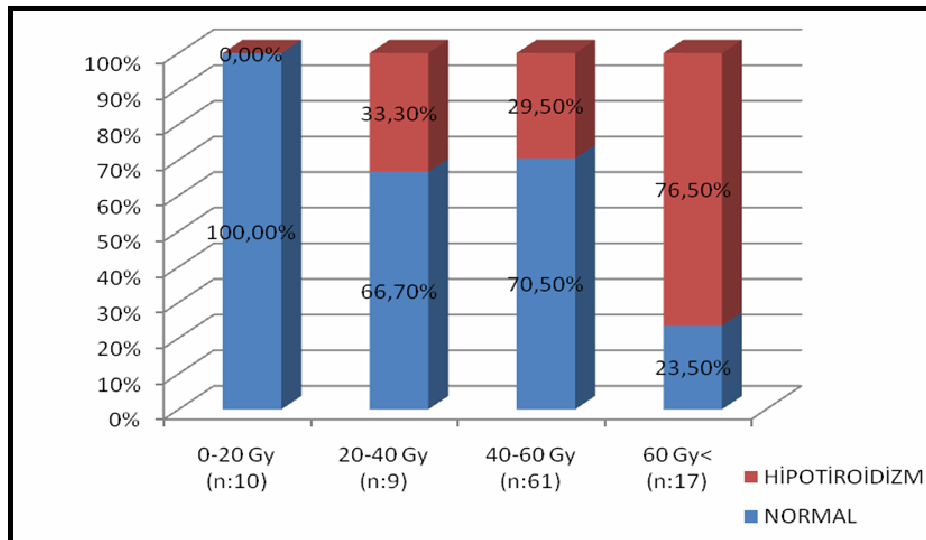


Grafik 14: Toplam radyasyon doz oranları



Grafik 15: Toplam radyoterapi dozları ve hipotiroidizm ilişkisi

Tek başına tiroid bezinin aldığı radyasyon dozlarına bakıldığında ise 0-20 Gy doz alanların sayısı 10, 20-40 Gy doz alanlarındaki dokuz, 40-60 Gy alanlarındaki 61 ve 60 Gy< alanların sayısı 17 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak doz artırılmasıyla hipotiroidizm arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ($p < 0.05$) Hastaların 0-20 Gy doz alanlarda hiç hipotiroidizm görülmezken, çalışmamızda gruplandırılırken üst sınır olarak kabul edilen 60 Gy'den fazla alanlarda hipotiroidizm oranı % 76,5 olarak gözlenmiştir.



Grafik 16: Tiroid bezi radyasyon dozları ve hipotiroidizm ilişkisi

5. TARTIŞMA

Tiroid bezi radyasyona maruz kaldıktan sonra tiroid bezi anormalliklerine neden olan fizyolojik olaylar büyük oranda bilinmemektedir. Teoriye göre radyasyon, fonksiyonel foliküler epitelyum hücrelerinin sayısını azaltır ve aktif işlevini inhibe eder, vaskülariteyi veya vasküler permeabiliteyi değiştirir ya da tiroid disfonksiyonunun değişik varyasyonlarına neden olan immünolojik reaksiyonları tetikler. Işınlanmış tiroidin histolojik bulguları, ışınlamanın dozuna ve ışınlama sonrası geçen zamana bağlıdır(81-83).

Tiroid bezi üzerinde radyoterapinin etkileri ilk olarak 1920'lerde radyoterapi uygulanan tirotoksikoz hastalarında bildirilmiştir (84). Sonrasında kalp hastalarında (konjestif kalp yetersizliği ve angina) (85-86) bazal metabolizma oranını düşürmek için radyoaktif iyod kullanılmıştır. Baş ve boyun kanserlerinde radyoterapiyi takiben hipotiroidi gelişimi ilk olarak 1960'larda bildirilmeye başlanmıştır (87-89).

Boyun bölgesine terapötik dozlarda (30-70 Gy) radyoterapi uygulanan hastalarda tiroid bezinde en sık görülen geç etki primer hipotiroidizmdir (90). Bu etki klinik olarak düşük serbest T4 (fT4) ve yüksek TSH seviyeleri ile karakterize klinik hipotiroidizm ya da normal fT4 ve yüksek TSH seviyeleri ile karakterize subklinik hipotiroidizm olabilir.

Tiroid bölgesinde ışınlamaya maruz kalan 1787 erişkin ve çocuk Hodgkin lenfomalı hastalar arasında, klinik ve subklinik hipotiroidizm gelişme riski tedaviden 27 yıl sonra %47'ye ulaşmaktadır(91). Bu riskin yaklaşık yarısı tedaviden sonraki ilk beş yıl içinde gerçekleşmektedir. Bazı yazarlar çok erken hipotiroidi ve tiroidit başlangıçları (radyoterapi sonrası ilk üç ay içinde) bildirmişlerdir (92-93) . Öte yandan radyasyona maruz kaldıktan 20 yıl sonra bile hipotiroidizm gelişebilmektedir. Daha yüksek dozlar daha erken başlangıç dönemleri ile birlikte görülmektedirler(94). Santral sinir sistemi tümörleri için spinal aks tedavisi sırasında tiroid bezi ışınlanan çocuklarda hipotiroidizm insidansının %20'den %68'e kadar değiştiği bildirilmiştir (95-97).

Toplam radyoterapi dozu, tiroid bezinin ışınlanmış hacmi, tedaviye cerrahi eklenmesi, hipotiroidizm için risk faktörlerinden bazılarıdır (98-101,).

Klinik hipotiroidizmin tedavisi hormon replasmanına dayanır Bu durumda günlük tiroksin standart tedavidir Subklinik hipotiroidi olgularının %20'sinde TSH kendiliğinden önemli oranda düzelse ya da normale dönse de, çoğu hastada klinik hipotiroidizm gelişir (90,102,103).

Hipotiroidizm genel popülasyonda %0,3-1,3 oranlarında verilmekle beraber, kilo alımı, soğuk intoleransı, kuru cilt, yorgunluk ve konstipasyon gibi semptomlar zincirini oluşturmaktadır(104).

Tiroid glandüler hücreler bazı çalışmalarda radyorezistans olarak kabul edilmektedir (105). Ancak bunun tam tersini ispatlayan özellikle radyasyon dozunun normalden daha fazla verildiği olgularda tiroid hormonunun etkilendiği veya tiroid dokusunda neoplazm ve kistik kitlelerin oluştuğunu gösteren çalışmalar bildirilmiştir. Bunun sonucunda radyasyonun indüklediği hipotiroidizm, radyoterapinin bir yan etkisi olarak kabul edilmektedir (105,106,110).

Hipotiroidizm oluş mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da, tiroid hücrelerinin radyasyondan direk zarar görmesi, vasküler hasarlanma, immun etkili hasarlanma gibi birçok teori ortaya konulmuştur (90,103). Sonuç olarak kulak burun boğaz ve radyasyon onkolojisi hekimleri bu tür hasta gruplarında rutin değerlendirmelerde bu yan etkiyi gözden kaçırabilmekte, hastaların morbiditeleri artabilmektedir.

Bazı çalışmalarda baş boyun kanserli hastalarda rutin takip muayenelerinde istenecek rutin kan laboratuvar testlerinde genel bir konsensüs oluşturulamadığına ve hipotiroidizm açısından tiroid fonksiyon testlerinin önemli bir rutin olması gerektiğine değinilmiştir. Böylece en basitinden subklinik hipotiroidi durumu bile rutin kontrollerde gözden kaçmamakta ve bunun predispoze ettiği klinik hipotiroidizm, geç yara iyileşmesi ve ateroskleroz gibi durumların önüne geçilebilmektedir (107,108).

Baş boyun kanserlerinin tedavisinden sonra gelişen hipotiroidizm ile ilgili birçok çalışma bildirilmiştir. Parsiyel tiroidektomiyle beraber radyoterapinin uygulandığı hastalarda hipotiroidizm oranı %61-92 olarak bildirilmiştir. Ayrıca tiroid bezine

dokunulmamış sadece radyoterapi almış hastalarda bu oran %6-59 olarak bulunmuştur (105-109,113). Kumpulainen ve ark. larengeal kanserli hastalarda radyoterapiden sonra tiroid fonksiyon testlerine bakmış ve sadece radyoterapi almışlarda hipotiroidi oranını %14-36; hemitiroidektomiyle beraber radyoterapi almışlardaki oranını ise %43-66 bulmuştur (114). Vrabec ve ark. radyoterapi ve cerrahi tedavisi olmuş 196 baş-boyun kanserli olguyu incelemişler radyoterapi ve hemitiroidektomi tedavisi olan olguların %66'sında, sadece radyoterapi tedavisi olan olguların %14'ünde, radyoterapi ve cerrahi tedavisi olan ancak hemitiroidektomi tedavisi olmayan olguların da %21,7'sinde hipotiroidizm bulmuşlardır (115). Posner ve Ozawa'nın yaptıkları ayrı ayrı çalışmalarda ise genel olarak baş boyun kanserli hastalarda radyoterapiden sonraki hipotiroidizm insidansını %37 olarak bildirmişlerdir (14,116).

Bu çalışmaların bazılarında ve bunlar gibi benzer çalışmalarda (105,117) radyoterapiyle beraber uygulanmış cerrahi tedavi, hipotiroidizm açısından bir risk faktörü oluşturmaktadır. Ozawa; radyoterapiyle beraber cerrahi tedavinin uygulandığı hastalarda hipotiroidizmin genel %37'lik insidansını % 46'lara yükselterek arttığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda radyoterapi alan 97 hastanın 34'ünde (%35) hipotiroidizm gözlenmiştir. Yalnızca radyoterapi alanlarda hipotiroidizm oranı %37,1, radyoterapi ve cerrahi kombine tedavi alanlarda %31'lik bir hipotiroidizm oranı olmakla birlikte aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Hipotiroidizm; radyasyonun geç yan etkileri arasında kategorize edilmiş ve radyoterapi alan hastalar sonraki uzun bir dönemde hipotiroidizm açısından risk grubu içerisinde kabul etmiş çalışmalar bildirilmiştir (98,118). Bazı yazarlar boyun radyoterapisi sonrası çok erken hipotiroidi ve tiroidit başlangıçları (radyoterapi sonrası ilk 3 ay içinde) bildirmişlerdir (91,92) . Daha yüksek dozlar daha erken başlangıç dönemleri ile birlikte görülebilmektedir (96).Ninishiyama ve ark hipotiroidizmin radyoterapiden sonra sadece geç bir yan etkini olmadığını subakut sürelerde de bu durumun gözlenebildiğini bildirmiştir(93). Garcia Serra ve ark ise radyoterapi alan hastalarda TSH seviyesine her 6 ayda bir ve 1 yıldan sonra yılda bir bakılması gerektiğini önermiştir (119). Çalışmamızda radyoterapi bitiş tarihiyle test zamanı arasındaki periyodik süre düzensiz bir dağılım gösterdiğinden istatistiksel olarak değerlendirilmemiştir. En erken test yapılma süresi 6 ay, en geç yapılma süresi 72 ay

olarak tespit edilmiştir. Ancak 4 olgumuzun dosya incelemelerinde normal olan tiroid bezi fonksiyonlarında süreyle bozulmalar dikkati çekmiştir. Olgularımızda sırasıyla 15. ayda normal olan 22. ayda (TSH: 2.7 mIU/ml 'den 14 mIU/ml'ye yükselme) , 9. ayda normal olan testlerde 15. ve 18. aylarda artarak (TSH:0.6 mIU/ml'den sırasıyla 5.95 mIU/ml ve sonrası 63 mIU/ml'ye yükselme), 6. ayda normal olan testlerde 12. ayda (TSH:3.3 mIU/ml'den 11 mIU/ml'ye yükselme) ve yine 6. ayda normal olan testlerde 12. ayda (TSH:3.8 mIU/ml'den 6.19 mIU/ml'ye yükselme) tiroid bezi fonksiyonlarında bozulmalar gözlenmiştir. Bu bulgularımız da tiroid bezi fonksiyonlarındaki bozuklukların oluşma sürelerine değinilmiş yayınları destekleyici niteliktedir.

Bizim çalışmamızda 60 yaş altında olmak ve tiroid bezinin aldığı yüksek radyasyon dozu hipotiroidizm açısından bir risk faktörü oluşturmuştur. Hancock ve ark. Hodgkin lenfoma nedeniyle tedavi edilen 15 ile 20 yaş arasındaki hastalarda, hipotiroidizm insidansını, tedaviden sonraki ilk 5 yılda %15, 5 yıldan sonra ise %39 olarak bulmuşlardır. 16 yaşın altındaki çocuklar da radyoterapi sonrası gelişen hipotiroidizm için doz önemli bir belirteçtir. Hancock ve ark. yaptığı bu çalışmada; yaşın 16'nın üzerinde olması, kadın cinsiyet, radyoterapiye ek kemoterapi uygulanması ve radyoterapi dozu analizlerde hipotiroidizm için predominant risk faktörü olarak tespit edilmiştir (91). Diğer bir çalışmada ise Wu ve ark. genç yaş (30 yaş>), kadın cinsiyet, radyasyon tekniği ve erken evrede olunmasını hipotiroidizm açısından majör risk faktörleri olarak bulmuştur(120). Genç yaşın bir risk faktörü oluşturması, tiroid dokusunun radyasyona daha duyarlı olmasıyla açıklanmıştır (120,121).

Çalışmamızda tiroid bezi hacminin hesaplanarak aldığı radyasyon dozuyla doğru orantılı olarak hipotiroidizm gelişme riskini anlamlı olarak ilişkili tespit edilmiştir. Grande; 60 Gy'den fazla radyasyon alınmasını hipotiroidizm oranlarını arttırdığı açıklasa da bunun çok da hipotiroidizm ile ilişkili olmadığını ifade eden çalışmalar da mevcuttur (14,98,122). Burada dikkat edilmesi gereken husus geçmişteki bu ilişkiyi araştıran çalışmaların radyasyon dozlarını toplam doz olarak hesaplanması ve bundan dolayı ortaya çıkan doz ile hipotiroidizm ilişkisinde farklı bulgu ve çelişkilerin ortaya çıkmasıdır (14,98,110-123). Ancak bizim çalışmamızda doz tiroid volüme hesaplamasıyla hipotiroidizmde mevcut teorilere uygun (101-103) radyasyon dozuyla

doğru orantılı anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Geçmişte Constine ve ark. tarafından yapılan çalışmada; Hodgkin lenfoma nedeniyle boyuna 26 Gy veya daha düşük doz alan çocuklar da %17, 26 Gy' den fazla doz alan çocuklar da ise %78 oranında tiroid anomalileri saptanmıştır. Uygulanan toplam radyoterapi dozu, tiroid bezinin ışınlanan kısmının hacmi hipotiroidizm önemli risk faktörlerden bazıları olduğuna dikkat çekmiştir (94). Çalışmamızda ayrıca toplam radyoterapi dozlarına bakıldığında ise geçmiş yayınlardaki gibi çok da anlamlı olmayan bulgularla karşılaşılmış ve toplam doz ile hipotiroidizm arasında anlamlı bir bağlantı görülememiştir (14,98,122).

Kemoterapi hipotiroidizm açısından bu çalışmada geçmişteki bazı yayınlarla benzer olarak anlamlı bir risk faktörü oluşturmamaktadır (14,120-123). Burada önemli olan bir husus da kullanılan kemoterapik ajanın, pazoloji, dozu ve direk tiroid toksisitesi olup olmaması gibi özellikleridir. Bizim çalışmamızda olguların tümünde aynı kemoterapi protokolü kullanılmıştır. Bizim çalışmamıza zıt yönde Hancock ve Koontz radyoterapiye ek kemoterapi uygulanmasını risk grubu içinde göstermektedir (91,124).

6. SONUÇ

Bu çalışmada baş boyun kanseri nedeniyle boyun bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalardaki tiroid bezinin fonksiyon değişikliklerinin; yaş, cinsiyet, kanser evresi, primer tümör lokalizasyonu, radyoterapi öncesinde cerrahi tedavi öyküsü, kemoterapi alınması, toplam ve sadece tiroid bezinin aldığı radyasyon dozlarıyla olan ilişkisi araştırılmıştır.

Baş boyun kanseri tedavisinde radyoterapi önemli bir rol oynamakta ve birçok olguda boyun bölgesindeki tiroid bezi radyasyon alanı içerisinde kalmaktadır. Hasta takip ve tedavisini sağlayan baş boyun cerrahları ve radyasyon onkolojisi hekimleri radyoterapinin neden olduğu bu yan etkiyi sıklıkla göz ardı etmektedirler.

Hasta grubumuzda geçmiş yayınlarla uyumlu olarak %37 oranında hipotiroidizm gözlenmiştir. Burada önemli olan bir diğer husus genel oranlara bakıldığında %10,3'lük kısımda klinik hipotiroidizm gözlenmesidir. Bu bulgumuz hastalarda klinik semptom vermediğinden tanı koymada güçlük oluşabileceğini düşündürmektedir. Hipotiroidizm klinik tablosunun, özellikle cerrahi sonrası radyoterapi alan olgularda cerrahi alan iyileşme problemi veya fonksiyon kaybı ya da gecikmelere neden olabileceğini öngörmekteyiz.

Sonuçlarımıza göre tiroid bezinin aldığı radyasyon dozunun yüksek olduğu hastalarda veya tiroid dokusunun radyasyona duyarlı olduğu genç hastalarda bu yan etkiye dikkat edilmelidir. Tiroid bezi fonksiyonları tedaviden sonra uzun bir süre periyodik kontrollerde rutin tetkikler içerisine girmesi gerektiği önerir ve böylece hastalarda subklinik safhada tanı konularak morbitide oranlarında azalmalar olabileceğini düşünmekteyiz. Bununla birlikte baş boyun kanseri nedeniyle radyoterapi endikasyonu olan hastaların, tedavide yer alacak uygulamalar öncesi ve sonrası tiroid fonksiyonu hakkında bilgi veren testlerin yapılmasıyla; hipotiroidizm oluş, süre ve mekanizmaları hakkında fikir oluşturabilecekprospektif özellikle yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

7. KAYNAKLAR

1. Rowley H. The molecular genetics of head and neck cancer. *Laryngol Otolology* 1998; 112:607-612
2. Vidic B, Suarez-Quian C. Anatomy of the head and neck. In: Harrison LB, Session RB, Ki Hong W, editors. *Head and neck cancer. A multidisciplinary approach*. 1st ed, Philadelphia: Lippincott-Raven.1998: 79–114.
3. Eugene N. Myers, James Y. Suen : *Cancer of the Head and Neck*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, p 381- 386, 1996.
4. Irish JC, Bernstein A. Oncogenes in head and neck cancer. *Laryngoscope* 1993; 103:42-52
5. Latif F, Fivash M, Glenn G, et al. Chromosome 3p deletions in head and neck carcinomas: Statistical ascertainment of allelic loss. *Cancer Research* 1992; 52:1451-1456
6. Hashibe M, Brennan P, Chuang S-C, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):541–50.
7. Morris LGT, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22(5):6719
8. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer*. 1990; 66:109–13. [PubMed: 2354399]
9. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1993; 328:184–94. [PubMed: 8417385]
10. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001; 345:1890–900. [PubMed: 11756581]
11. Kuriakose MA, Trivedi NP. Sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009; 17:100–10. [PubMed: 19337128]

12. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, van der Waal I, Snow GB. Recurrence at the primary site in head and neck cancer and the significance of neck lymph node metastases as a prognostic factor. *Cancer*. 1994; 73:187–90. [PubMed: 8275423]
13. Koc M, Capoglu. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol*. 2009 Apr;32(2):150-3
14. Ozawa H, Saitou H, Mizutani K, Takata Y, Ogawa K. Hypothyroidism after radiotherapy for patients with head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*. 2007 Jan-Feb;28(1):46-9.
15. Ingbar SH, Braverman LE. The thyroid (5th ed.). Philadelphia. JB Lippincott Co.1986; pp:610-686.
16. Uzunalioglu A. Hipotroidi. In: Koloğlu S, editör. Temel Klinik ve Endokrinoloji. 1.baskı. Ankara: Kozan Ofset Yayıncılık. 1996;s:243- 246.
17. Alexander MV, Zajitchuk JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing occurrence after head and radiation surgery. *Arch Otolaryngol*. 1982;108:289-291. 19.
18. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989;98:267-268.
19. Coniglio J, Netterville JL Guidelines for patient management. Bailey B, Johnson J, Pillsbury H, Kohut R, Tardy ME Jr eds. *Head and Neck Surgery—Otolaryngology* Philadelphia, Pa JB Lippincott 1993;1021- 1028
20. Fowler GG, Reade PC & Radden BG. Intraoral cancer in Victoria. *Med. J. Aust*. 2, 20- 22(1980).
21. Binnie WH & Rankin Pindborg JJ. Oral Cancer and Precancer. J. Wright & Sons, Bristol. (1980).
22. Kv. Epidemiological and diagnostic aspects of oral squamous cell carcinoma. *J. Oral Pathol*. 13, 333- 341 (1984).
23. Sellars SL. Epidemiology of oral cancer. *Otolaryngol Clin North Am*. 12, 45-55(1975).
24. Parken DM, Laara E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 41: 184, 1988.
25. Hoffman HT and others: The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck, *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1998; 124: 951-962
26. Cummings CW(ed):*Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 5th 2010 Edition, Mosby Year book Inc, St. Louis, 2005 28. Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie J. Lund, John K. Niparko.

27. S. Prince, B.M.W. Bailey. Squamous carcinoma of the tongue: review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1999; 37: 164- 174.
28. Annertz K, Anderson H, Biorklund A, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *Int J Cancer* 2002; 101: 95- 99.
29. Chhetri DK, Rawnsley JD, Calcaterra TC. Carcinoma of the buccal mucosa. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Nov;123(5):566-71
30. Lucente FE: Treatment of head-and-neck carcinoma with non-curative intent. *Am J Otolaryngol* 15: 99,1994.
31. Harrison DFN: Is surgery for the benefit of the patient or the surgeon. In: Kagan AR, Miles J, eds. *Head and Neck Oncology*. New York: Pergamon Press, 1989: 116- 120.
32. Conley JJ: The crippled oral cavity. *Plast Reconstruc Surg.* 30: 469- 478
33. J. J. Ballenger, j. B. Snow: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*.
34. Byers RM and others: Frequency and therapeutic implications of 'skip metastases' in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 19: 14- 19, 1997.
35. Nair MK, Sankaranarayanan R, Padmanabhan TK. Evaluation of the role of radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa. *Cancer* 1988 Apr 1;61(7):1326-31
36. Chung CK, Johns ME, Cantrell RW, Constable WC. Radiotherapy in the management of primary malignancies of the hard palate. *Laryngoscope.* 1980 Apr;90(4):576-84.
37. Truitt TO, Gleich LL, Huntress GP, Gluckman JL. Surgical management of hard palate malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999 Nov;121(5):548-52
38. Lane AP, Buckmire RA, Mukherji SK, Pillsbury HC 3rd, Meredith SD. Use of computed tomography in the assessment of mandibular invasion in carcinoma of the retromolar trigone. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 May;122(5):673-7.
39. Genden EM, Ferlito A, Shaha AR, Rinaldo A. Management of cancer of the retromolar trigone. *Oral Oncol.* 2003 Oct;39(7):633-7.
40. Kaneko S, Yoshimura T, Ikemura K, Shirasuna K, Kusukawa J, Ohishi M, Shiba R, Sunakawa H, Tominaga K, Sugihara K, Shinohara M, Katsuki T, Yanagisawa S, Kurokawa H, Mimura T, Ikeda H, Yamabe S, Ozeki S. Primary neck management among patients with cancer of the oral cavity without clinical nodal metastases: A decision and sensitivity analysis. *Head Neck.* 2002 Jun;24(6): 582-90

41. Yamane H, Konishi K, Iguchi H, Nakagawa T, Shibata S, Takayama M, Nishimura K, Sunami K, Nakai Y. Surgical treatment of cancer extending from the retromolar fossa to the masticator space. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1998;538:239-43.
42. Kowalski LP, Hashimoto I, Magrin J. End results of 114 extended "commando" operations for retromolar trigone carcinoma. End results of 114 extended "commando" operations for retromolar trigone carcinoma.
43. Herranz GBJ, Botas J, Vasquez BC, Lopez AM, Martinez MA, Chao VJ. Factors affecting local and regional control and survival of carcinomas of the tongue and floor of mouth. *Acta Otorinolaringol Esp.* 2002 ; 53 (1):32-8
44. Frierson HF Jr, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Hum Pathol.* 1986 Apr;17(4):346-54
45. Koç C, Akyol MU, Celikkanat S, Cekiç A, Ozdem C. Role of suprahyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. Role of suprahyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip.
46. Baker Sr. Current management of cancer of the lip. *oncology* 1990;4:107-20.
47. Carl E. Silver M.D. Laryngeal Cancer. New York. Thieme Medical Publishers. 1991;pp:14–21.
48. Kaya S. Larenksin anatomisi ve fizyolojisi. *Larenks Hastalıkları.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002; Bölüm 1,2:s:19-75.
49. Harrison DF. Thyroid gland in the management of the laryngopharyngeal cancer. *Arch Otolarygol.* 1973;97:301-302.
50. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Larynx. Perez CA, Brady LW (eds) *Textbook of radiation oncology* (3rd ed). Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998;pp:897-1180.
51. 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):1937-44. 34.
52. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant
53. De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, et al. Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head and neck who have poor prognoses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(5):630-6.

54. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al: Case control study of human papilloma virus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007; 356(19):1944-1956
55. Shah JP: Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg* 1990; 160:405-409.
56. Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, et al: Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value. *J Pathol* 1992; 166:375-381.
57. Perez CA, Purdy JA, Breaux SR, et al: Carcinoma of the tonsillar fossa: a nonrandomized comparison of preoperative radiation and surgery of irradiation alone: long-term results. *Cancer* 1982; 50:2314-2322.
58. Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29:1446-1449.
59. Hu KS, Harrison LB, Culliney B, et al: Cancer of oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, ed. *Head and Neck Cancer*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004
60. Guillaumondegui OM, Geoffray B, McKenna RJ. Total reconstruction of the hypopharynx and cervical esophagus. *Am J Surg*. 1985 Oct;150(4):422-6.
61. Shah JP, Shaha AR, Spiro RH, Strong EW. Carcinoma of the hypopharynx. *Am J Surg*. 1976 Oct;132(4):439-43.
62. Weber RS, Marvel J, Smith P, Hankins P, Wolf P, Goepfert H. Paratracheal lymph node dissection for carcinoma of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Jan;108(1):11-7.
63. Wang JH, Qi YF, Tang PZ, Wen SX, Zhang ZM, Qin DX. Clinical analysis of posterior hypopharyngeal wall squamous cell carcinoma: a report of 36 cases. *Ai Zheng*. 2005 Sep;24(9):1106-10.
64. Meoz-Mendez RT, Fletcher GH, Guillaumondegui OM, Peters LJ. Analysis of the results of irradiation in the treatment of squamous cell carcinomas of the pharyngeal walls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1978 Jul-Aug;4(7-8):579-85
65. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer*. 1992;69:615-619
66. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985;146:51-58

67. Terhaard CH, Lubsen H, Van der Tweel I, et al: Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results of the Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck* 2004; 26:681-692.
68. Okabe M, Inagaki H, Murase T, et al: Prognostic significance of p27 and Ki-67 expression in mucoepidermoid carcinoma of the intraoral minor salivary gland. *Mod Pathol* 2001; 14:1008-1014.
69. Choi CS, Choi G, Jung KY, et al: Low expression of p27(Kip1) in advanced mucoepidermoid carcinomas of head and neck. *Head Neck* 2001; 23:292-297.
70. Parkin DM, Muir CS; Whelan SL et al. Cancer incidence in five continents. Lyon: International Agency for Research on cancer. 1997:Vol. VII, IARC Scient Publ No 120.
71. Huang D, Ho J, Henle W, et al. Demonstration of Epstein-Barr virus associated nuclear antigen in nasopharyngeal carcinoma cells from fresh biopsies. *Int J Cancer* 1974;14: 580–588.
72. Thawley S, Panje W. Comprehensive management of head and neck tumors. 1987:Vol 1. Philadelphia: WB Saunders.
73. Lindberg R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1972; 29: 1446–1449.
74. Lombardi F, Gasparini M, Cianni C, et al. Nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 1982;10: 243–257.
75. Losasso T, Chui C, Kutcher G, et al. The use of a multi-leaf collimator for conformal radiotherapy of carcinomas of the prostate and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 1107–1109.
76. Low W. The contact bleeding sign of nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 1997;19: 617–619.
77. Ma J, Mai H, Hong M, et al. Is the 1997 AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma prognostically useful for Chinese patient populations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50: 1181–1189.
78. Martin W, Shah K. Carcinoma of the nasopharynx in young patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28: 991–999.
79. Mendenhall W, Million R, Mancuso A, et al. Nasopharynx 2nd ed. 1994;Philadelphia: JB Lippincott. 12. Mendenhall W, Parsons J. Nasopharyngeal carcinoma [Letter]. *Head Neck* 1994; 16: 201.

80. Capen, C. C. Anatomy, comparative anatomy, and histology of the thyroid. In: Braverman, L. E.; Utiger, R. D., eds. *Werner and Ingbar's The thyroid*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Co.; 1991:22-40.
81. Carr, R. F.; Livolsi, V. A. Morphologic changes in the thyroid after irradiation for Hodgkin's and nonHodgkin's lymphoma. *Cancer* 1989;64:825-829.
82. Fajardo, L. F. *Pathology of radiation Injury*. NY: Masson Pub. USA, Inc.; 1982:205-212.
83. Pelizzo, M. R.; Piotto, A.; Rubello, D.; Casara, D.; Fassina, A.; Busnardo, B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumor* 1990;76:255-257.
84. Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. *Laryngoscope* 1994;104:1-21.
85. Blumgart HI, Freedborg AS, Kurlnad GS. Treatment of incapacitated euthyroid cardiac patients with radioactive iodine. *JAMA* 1955;157:1-4.
86. Jaffe JL, Rosenfeld MH, Pobirs FW, et al. Radioiodine treatment of euthyroid cardiac disease. *JAMA* 1955;159: 434.
87. Einhorn J, Wilkholm MG. Hypothyroidism after external irradiation of the thyroid region. *Radiology* 1967;88: 326-328.
88. Felix H, Dupre N, Drap_eM, Court L. Incidence _a long terme d'une radiotherapie pour cancer du larynx, sur l'aparition d'un myxoedeme. *Lyon Med* 1961;93,1043-1050.
89. Markson JL, Flatman GE. Myxedema after deep X-ray therapy to the neck. *South Med J* 1965;1,1228-1230.
90. Hancock SL, McDougall IR, Constone LS. Thyroid abnormalities after therapeutic external radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31,1165-1170.
91. Hancock, S. L. Cox, R. S. McDougall, I. R. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N. Eng. J. Med.* ;325:599-605.
92. Cutuli Quentin P, Rodier J-F, Barakat P, et al. Severe hypothyroidism after chemotherapy and locoregional irradiation for breast cancer. *Radiother Oncol* 2000;57.103-105.
93. Nishiyama K, Kozuka T, Higashihara T, et al. Acute radiation thyroiditis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36: 1221-1224.
94. Constone LS, Donaldson SS, McDougall IR. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. *Cancer* 1984;53.878-883

95. Kaplan, M. M. Garnick, M. B. Gelber, R. et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. *Am. J. Med.* 1983;74:272-280
96. Oberfield, S. E.; Allen, J. C.; Pollack, J.; et al. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: Prospective study of growth and thyroid function. *J. Pediatr.* 1986;108:219-223.
97. Ogilvy-Stuart, A. L.; Shalet, S. M.; Gattamamni, H. R. Thyroid function after treatment of brain tumors in children *J. Pediatr.* 1991;119:733-737.
98. Tell R, Sjodin H, Lundell G, et al. Hypothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1997;39.303–308.
99. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, et al. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:652– 657
100. Tami TA, Gomez P, Parker GS, et al. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol.* 1992;13.357–362.
101. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, et al. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.*1990;103,10 –13.
102. McDougall, I. R. *Thyroid disease in clinical practice.* London: Chapman & Hall Medical; 1992:304-324
103. DeGroot LJ. Clinical review 2: diagnostic approach and management of patients exposed to irradiation to the thyroid. *J Clin Endocrinol Metabol* 1989;69: 925–928.
104. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):489-99.
105. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. *Radiother Oncol.* 1992 Sep;25(1):31-6.
106. Einhorn J, Wilkholm G. Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. *Radiology.* 1967 Feb;88(2):326-8.
107. León X, Gras JR, Pérez A, Rodríguez J, de Andrés L, Orús C, Quer M. Hypothyroidism in patients treated with total laryngectomy. A multivariate study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2002 Apr;259(4):193-6.
108. Aimoni C, Scanelli G, D'agostino L, Pastore A. Thyroid function studies in patients with cancer of the larynx: preliminary evaluation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003 Dec;129(6):733-8.

109. Mercado G, Adelstein DJ, Saxton JP, Secic M, Larto MA, Lavertu P. Hypothyroidism: a frequent event after radiotherapy and after radiotherapy with chemotherapy for patients with head and neck carcinoma. *Cancer*. 2001 Dec 1;92(11):2892-7.
110. Sinard RJ, Tobin EJ, Mazzaferri EL, Hodgson SE, Young DC, Kunz AL, Malhotra PS, Fritz MA, Schuller DE. Hypothyroidism after treatment for nonthyroid head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 May;126(5):652-7.
111. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Jul;103(1):10-3.
112. Weissler mc, Berry bw. Thyroid-stimulating hormone levels after radiotherapy and combined therapy for head and neck cancer. *Head Neck*. 1991 Sep-Oct;13(5):420-3.
113. Kuten A, Lubochitski R, Fishman G, Dale J, Stein ME. Postradiotherapy hypothyroidism: radiation dose response and chemotherapeutic radiosensitization at less than 40 Gy. *J Surg Oncol*. 1996 Apr;61(4):281-3.
114. Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Virtaniemi JA, Johansson RT, Simonen PM, Terävä MT, Asikainen RJ, Nykänen KJ, Kosma V. Hypothyroidism after radiotherapy for laryngeal cancer. *Radiother Oncol*. 2000 Oct;57(1):97-101.
115. Vrabec DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1981;90:449-453
116. Posner MR, Ervin TJ, Miller D, Fabian RL, Norris CM Jr, Weichselbaum RR, Rose C. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. *Laryngoscope*. 1984 Apr;94(4):451-54.
117. Tuner SI, Tiver KW, Boyages SC. Thyroid dysfunction following radiothrepy for head and neck cancer. *Int J Radiatoncolbiophys* 1995;31:420-3
118. Halle EJ, Cox JD. Physical and biologic basis of radiation therapy. In: Cox JD editor. *Moss' radiation oncology rationale, technique, results*. St. Louis: Mosby Co St; 1994.p.1-66
119. Garcia-Serra A, Amdur RJ, Morris CG, Mazzaferri E, Mendenhall WM. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):255-8.
120. Wu YH, Wang HM, Chen HH, Lin CY, Chen EY, Fan KH, Huang SF, Chen IH, Liao CT, Cheng AJ, Chang JT. Hypothyroidism after radiotherapy for nasopharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Mar 15;76(4):1133-9.

121. Zubizarreta PA, D'Antonio G, Raslawski E, Gallo G, Preciado MV, Casak SJ, Scopinaro M, Morales G, Sackmann-Muriel F. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: a single-institution experience with combined therapy. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):690-5.
122. Koc M, Capoglu I. Thyroid dysfunction in patients treated with radiotherapy for neck. *Am J Clin Oncol*. 2009 Apr;32(2):150-3.
123. Metin Demirkaya, Betül Sevinir, Halil Sağlam, Lütü Özkan, Okan Akacı. Thyroid Functions in Long-Term Survivors of Pediatric Hodgkin's Lymphoma Treated with Chemotherapy and Radiotherapy. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011 June; 3(2): 89–94.
124. Koontz BF, Kirkpatrick JP, Clough RW, Prosnitz RG, Gockerman JP, Moore JO, Prosnitz LR. Combined-modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early-stage Hodgkin's disease: cure balanced against complications. *J Clin Oncol*. 2006 Feb 1;24(4):605-11.

Klinik anatomi hakkındaki bilgiler *Head & Neck Anatomy' Barry KB Berkovitz ve Cummings CW(ed):Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5th 2010 Edition* kitaplarından ve resimler yine *Cummings CW(ed):Otolaryngology Head and Neck Surgery. 5th 2010 Edition* kitabından alınmıştır.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Mehmet ÇELİK

İş Adresi : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa 34390, İstanbul.

Ev Adresi : Katip Nazmiler cad. Yavuzlar sok. No:7 Merdivenköy Kadıköy/İSTANBUL

Telefon : (216) 5657556

Elektronik Posta Adresi: mehmetcelik34@hotmail.com

Diploma Tescil No: 137020

Özgeçmiş:

Doğum Tarihi: 19 Mart 1982

Doğum Yeri: İstanbul/Üsküdar

Medeni Hali: Bekar

Bildiği Yabancı Dil: İngilizce/Almanca

Eylül 1997 - Haziran 2001

İstanbul Meltem Lisesi

Lise Öğrencisi

Ekim 2001- Temmuz 2007

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tıp Fakültesi
Öğrencisi

Kasım 2007 den beri

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık
Öğrencisi

BİLİMSEL YAYINLAR:

A.) KONGRE BİLDİRİLERİ

1. Tüzün D, Uluşan M, Kaya D, Başaran B, Orhan KS, Gözeler MS, **Çelik M**, Süoğlu Y, Değer K. Bilateral Vokal Kord Paralizisinde Cerrahi Tedavi. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya
2. Kanlıada D, Başaran B, Uluşan M, Orhan K.S , Karabulut B, **Çelik M**, Değer K, Olgu Sunumu: Vokal Kord Miksoması.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya.
3. Orhan K.S , Güldiken Y., Yiğit Ö, Uluşan M, Başaran B, **Çelik M**, Polat B, Değer K, Koklear İmplantasyon Komplikasyonları: 350 Olguluk Seri Sonuçlarımız. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya.
4. **Çelik M**, Kaya D, Kesimli C, Osas' ılı Hastaların Uyku Endoskopisi Bulgularının Resim Analiz Programı İle Değerlendirilmesi. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya.,
5. **Çelik M**, Orhan K.S, Karabulut B, Kocasoy Orhan E, Gürses C, Aslan İ. Orta Kulak Cerrahisinin Çok Nadir Bir Komplikasyonu: Status Epilepticus. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya
6. . Yılmaz R, **Çelik M**, Başkadem A, Uluşan M, Orhan K.S, Değer K. Total Larenjektomili Bir Hastada Kanül Fırçası Aspirasyonu: Olgu Sunumu. 6. Ulusal Rinoloji Kongresi 19-23 Mayıs 2010, Antalya
7. **Çelik M**. Orhan KS, Uluşan M, Basaran B,Çomoglu S, Guldiken Y.Olgu sunumu: Hyoid Kondrosarkom.33. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 26-30 Ekim Antalya
8. Basaran B, **Celik M**, Orhan KS, Uluşan M, Aslan İ.T1-T2 Glottik ve supraglottik ön kommisür yayılımı olan tümörlerde tiroid kartilaj tutulumu. 33. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 26-30 Ekim Antalya
9. **Çelik M**. Orhan KS, Uluşan M, Basaran B,Çomoglu S, Hafız G.Orta Kulak Cerrahisinde sıvıları kırıcılık indisinin kullanılması. Sözel bildiri.33. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 26-30 Ekim Antalya
10. Orhan KS,**Çelik M**, Unsaler S, Keles N, Değer K.Görme Engellilerde Koku Skorlarının Sniffin' Sticks Testi İle Araştırılması.Sözel bildiri. 8. Türk Rinoloji Kongresi 24-27 Mayıs 2012 Antalya
11. **Çelik M**, Aydemir L, Tanış T, Alpaslan MS, Enver N, Çelebi E, Çomoğlu Ş, Orhan KS, Değer K. Juvenil Nazofarengeal Anjiofibroma Yaklaşım: Klinik Sonuçlarımız. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi11-13 Ekim Antalya

12. **Çelik M**, Aydemir L, Orhan KS, Uluşan M, Basaran B, Deger K.Revizyon stapez cerrahisi. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 11-13 Ekim Antalya
13. **Çelik M**. Orhan KS, Uluşan M, Basaran B, Çomoglu S, Kıyak E. Tonsillektomi sonrası orofarengeal stenoz gelişmesi. Olgu sunumu ve literatür taraması. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 11-13 Ekim Antalya
14. Aydemir L, Tanış T, Çelebi E, Alpaslan MS, Enver N, **Çelik M**, Uluşan M, Çomoglu Ş, Değer K Olağandışı yerleşimli Brankial Yarık Kisti: OLGU SUNUMU.34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 11-13 Ekim Antalya
15. Enver N, **Çelik M**, Orhan KS, Uluşan M, Basaran B, Çomoglu S, Kıyak E. Nadir İzlenen Parafarengeal Kitleler. 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 11-13 Ekim Antalya,

B.ULUSAL VE ULUSALARASI BİLDİRİLER

1. .Complications and their management following pediatric cochlear implantations: Experience in Istanbul. Orhan KS, Guldiken Y, Basaran B,Uluşan M, Polat B, **Celik M**, Deger K.Int. Adv. Otol.Vol 8 No 2, May 2012.
2. Orhan KS, **Çelik M**, Basaran B,Uluşan M, Çomoglu S, Karabulut B, Suoglu Y, Guldikem Y, Deger K.Koklear İmplant Revizyon Cerrahisi : 31 Olgunun Gözden Geçirilmesi Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg. 2012 Kas-Ara

ORGANİZASYONUNA KATILDIĞIM BİLİMSEL KONGRE ve SEMPOZYUMLAR:

- 1) 9. İstanbul Masterclass Sempozyumu; 12.11.2008-16.11.2008, İstanbul.
- 2) 11. İstanbul Masterclass Sempozyumu; 12.11.2009-15.11.2009, İstanbul.
- 3) 5. Ulusal Rinoloji Kongresi 28.05.2009- 31.05.2009, Antalya
- 4) 3. Baş boyun kanserleri kongresi 29 Ekim - 1 Kasım 2009, Antalya
- 5) 12. İstanbul Masterclass Sempozyumu; 01.04.2010-04.04.2010, İstanbul.
- 6) 14. İstanbul Masterclass Sempozyumu; 24.11.2010-28.11.2010, İstanbul.
- 7) 15. İstanbul Masterclass Sempozyumu 09.12.2010-12.12.2010, İstanbul.
- 8) 21.Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Otoloji-Nörotoloji Günleri, 10-12 Mayıs 2010, İstanbul

- 9) 2.İstanbul KBB-BBC Uzmanları Sempozyumu, 4-6 Haziran 2010, İstanbul.
- 10) 6. İstanbul Masterclass Sempozyumu; 31.03.2011-03.04.2011, İstanbul
- 11) Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi 32. Kongresi, 27-31 Ekim 2010, Antalya.
- 12) 7. Türk Rinoloji Kongresini 19-22 Mayıs 2011 tarihlerinde ANTALYA
- 13) 33.Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 26-30 Ekim Antalya
- 14) 8. Türk Rinoloji Kongresi 24-27 Mayıs 2012 Antalya
- 15) 34. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi Kongresi 11-13 Ekim Antalya