



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

RADYOLOJİ KLİNİĞİ

**LARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARINDA
PREOPERATİF KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
HİSTOGRAM DEĞERLERİ İLE HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERİN KORELASYONU**

DR. ECE ATEŞ KUŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL - 2022



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA

HASTANESİ

RADYOLOJİ KLİNİĞİ



**LARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM OLGULARINDA
PREOPERATİF KONTRASTLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ
HİSTOGRAM DEĞERLERİ İLE HİSTOPATOLOJİK
PARAMETRELERİN KORELASYONU**

DR. ECE ATEŞ KUŞ

**TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ABDULLAH SOYDAN
MAHMUTOĞLU**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
1. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ	2
2. HİSTOPATOLOJİ.....	2
3. ANATOMİ	2
4. LARENKS KANSERİ TANISI.....	6
1. Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme	6
2. Radyolojik Değerlendirme	6
1. Larengeal Ventriküler Kompleks	8
2. Anterior Kommissür	8
3. Kartilaj İnvazyonu	9
4. Preepiglottik ve Paraglottik Alanlar.....	11
5. Nodal Tutulum	13
6. Ekstralarengeal Yayılım	15
5. LARENKS KANSERİNDE EVRELEME	16
6. LARENKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI	20
GEREÇ VE YÖNTEM	22
1. BT HİSTOGRAM ANALİZİ.....	27
1. Histogram Özellikleri.....	28
2. Şekil Özellikleri.....	29
2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
BULGULAR.....	31
TARTIŞMA.....	34
1. PERİNÖRAL İNVAZYON	36
2. LENFOVASKÜLER İNVAZYON	38
3. METASTATİK LENF NODU	39
4. TÜMÖR DİFERANSİYASYONU (HİSTOLOJİK EVRE - GRADE)	40
5. LİMİTASYONLAR.....	41
SONUÇ	42
KAYNAKLAR	43

TEŞEKKÜR

Sıcak ve samimi çalışma ortamı ve dostlukları için İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği asistan arkadaşlarıma,

Ağabey-abla samimiyetiyle tecrübelerini ve bilgi birikimlerini bizlere aktararak radyoloji pratiğini bizlere öğreten kliniğimizin tüm başasistan ve uzman doktorlarına,

Konu ile ilgili engin bilgisi ve tecrübeleri ile çalışmama ışık tutan ve bana her zaman yol gösteren Doç.Dr.Burak KOÇAK'a,

Tez çalışmama olan katkıları ve asistanlık sürecimde eğitimimle ilgili bana tanıdığı fırsatlar için tez danışmanım ve aynı zamanda klinik eğitim ve idari sorumlumuz Doç.Dr.Abdullah Soydan MAHMUTOĞLU'na,

Baş-boyun radyolojisi ve nöroradyoloji ile ilgili bilgi ve tecrübelerini bana aktaran ve tez çalışmamda büyük emeği bulunan Başasistan Dr.Yeşim KARAGÖZ'e,

Son olarak varlığı ile bana her zaman destek olan sevgili annem Zeynep ATEŞ'e ve sevgili eşim Hazar Doğuş KUŞ'a ve sonsuz teşekkürler.

Dr.Ece ATEŞ KUŞ

İstanbul / 2022

ÖZET

Giriş ve Amaç: Çalışmamızda larenks skuamöz hücreli karsinomu (LSHK) evrelemesinde belirleyici olan boyundaki metastatik lenf nodu durumunu ve prognoz açısından önem arz eden tümör diferansiasyonu (histolojik evre) , lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığını preoperatif ve noninvaziv şekilde saptayabilmenin kontrastlı larenks BT histogram parametrelerini kullanarak mümkün olup olamayacağını araştırdık.

Gereç ve Yöntem: 2015-2021 yılları arasında hastanemizde larenjektomi ve eş zamanlı servikal lenf nodu diseksiyonu operasyonu yapılan 91 olgu çalışmaya dahil edildi. 2 radyolog tarafından 3D Slicer Software isimli ücretsiz yazılım programı kullanılarak, her tümörün için en geniş görüldüğü aksiyel kesitten serbest çizim ile bir ROI (region of interest) alınarak 2 boyutlu segmentasyon yapıldı. Ayrıca tümörün tamamını volümetrik olarak kapsayacak şekilde bir de VOI (volume of interest) çizilerek 3 boyutlu segmentasyon elde edildi. Her segmentasyon için histogram özellikleri ve programın sunduğu şekil özellikleri çıkartıldı. Patolojik değişkenler ile anlamlı ilişkisi bulunan histogram parametrelerinin kesim değerleri hesaplandı ve gözlemciler arasındaki uyumu ölçmek için gözlemciler arası korelasyon (ICC) testinden faydalanıldı.

Bulgular: ROI temelli ölçümlerde yalnızca lenfovasküler invazyon açısından anlamlı sonuç elde edilebilmiş olup, 4 histogram parametresi lenfovasküler invazyonu olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. VOI temelli ölçümlerde ise; lenfovasküler invazyonu bulunan olgularda 5, perinöral invazyon bulunan olgularda 7, metastatik lenf nodu bulunan olgularda 9 parametre ilgili özelliğin bulunmadığı olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Histolojik evrenin değerlendirildiği ölçümlerde her iki yöntemde de (ROI ve VOI temelli) anlamlı farklılık gösteren sonuç elde edilememiştir.

Tartışma: Çalışmamızda araştırdığımız histopatolojik faktörlerin preoperatif olarak belirlenebilmesi ile, nüks ihtimali yüksek olgularda operasyon sonrasında kemoterapi (KT) ya da radyoterapi (RT) tedavilerinin eklenmesi söz konusu olabilir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri ile boyunda metastatik lenf nodu saptanmayan olgularda eğer okkült metastatik lenf nodu olma ihtimali preoperatif olarak belirlenebilirse , bu hastalarda servikal lenf nodu diseksiyonunun da larenjektomiye eklenmesi düşünülebilir. Radyoterapiye uygun olan erken evre LSHK olgularında, benzer şekilde nüks ihtimalini arttıran prognostik parametrelerin pozitif saptanması durumunda cerrahi tedavi seçeneği ön plana alınabilir.

Sonuç: Preoperatif kontrastlı BT-histogram parametreleri LSHK olgularında tümör karakterini değerlendirmede ve prognoz tahmininde faydalı olabilir. Çalışmamız ROI ve VOI temelli histogram yöntemlerini karşılaştırması açısından bugüne kadar yayınlanmış çalışmalardan farklılık göstermektedir. Histogram değerlendirmesi yapılırken, çalışmamıza göre volüm temelli ölçüm yapılması daha doğru sonuç verecektir.

Anahtar Kelimeler: larenks skuamöz hücreli karsinomu, bilgisayarlı tomografi, histogram, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, metastatik lenf nodu

ABSTRACT

Aim: In our study, we investigated whether it is possible to detect metastatic lymph node status, which is determinative in staging of laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC), tumor differentiation (grade), lymphovascular invasion and perineural invasion status, preoperatively and noninvasively, using contrast-enhanced laryngeal CT histogram parameters.

Materials and Methods: 91 patients who underwent laryngectomy and simultaneous cervical lymph node dissection operation in our hospital between 2015-2021 were included in the study. 3D segmentation was performed by 2 radiologists using a free software program named as 3D Slicer Software, blinding to each other, by drawing a ROI (region of interest) on axial image through the widest axial diameter for each tumor and drawing a VOI (volume of interest) that includes the entire visualizable tumor. For each segmentation, the histogram features and the shape features offered by the program were extracted. Cut-off values of histogram parameters that had a significant relationship with pathological variables were calculated, and the interclass correlation (ICC) test was used to measure the agreement between observers.

Results: With the preoperative determination of the risk factors we investigated in our study, recurrence could be prevented adding chemotherapy (CT) and/or radiotherapy (RT) to surgery. In addition, if the possibility of occult metastatic lymph node can be determined preoperatively in cases where no metastatic lymph node is detected in the neck by imaging methods, elective cervical lymph node dissection can be considered in addition to laryngectomy in these patients. In cases of early stage LSCC cases who were planned to be treated only with radiotherapy, surgical treatment may be considered instead if the prognostic parameters known to increase the recurrence risk are found.

Conclusion: Preoperative contrast-enhanced CT-histogram parameters may be useful in evaluating tumor character and predicting prognosis in LSCC cases. Our study differs from the studies published so far in terms of comparing ROI and VOI methods. The values we obtained showed that volumetric histogram parameters was more correlated with the pathological results than the ROI-based measurements.

Keywords: laryngeal squamous cell carcinoma, computed tomography, histogram, perineural invasion, lymphovascular invasion, metastatic lymph node



KISALTMALAR

LSHK : larenks skuamöz hücreli karsinomu

HPV : human papilloma virus

BT : bilgisayarlı tomografi

MRG : manyetik rezonans görünütleme

ROI : region of interest

VOI : volume of interest

AJCC : American Joint Cancer's Committee

PNI : perinöral invazyon

LVI : lenfovasküler invazyon

MLN : metastatik lenf nodu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: AJCC’ye göre supraglottik larenks tümörlerde T evresi	16
Tablo 2: AJCC’ye göre glottik larenks tümörlerinde T evresi	17
Tablo 3: AJCC’ye göre subglottik larenks tümörlerinde T evresi	17
Tablo 4: AJCC’ye göre larenks kanserlerinde N evresi	18
Tablo 5: AJCC’ye göre larenks kanserlerinde M evresi.....	19
Tablo 6: AJCC’ye göre TNM evrelemesi.....	19
Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri ve lezyonların histopatolojik verilere göre dağılımı	23
Tablo 8: 3D-Slicer Software programında elde edilen şekil ve histogram özellikleri.....	26
Tablo 9: Radyolog 1 ve 2'nin ROI ve VOI yöntemleri ile yaptığı segmentasyonlardan elde edilen özelliklerin ICC değerleri	32
Tablo 10: Patolojik parametrelere göre ROI ve VOI yöntemleri ile anlamlı bulunan histogram parametreleri ve şekil özelliklerinin isimleri ve cut-off değerleri.....	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Larenksi oluşturan kartilaj yapıları ve birbirleri ile ilişkileri	3
Şekil 2: Larenks kompartmanlarının anatomik olarak şematizasyonu	4
Şekil 3: Anterior komissür invazyonu.	9
Şekil 4: Tiroid kartilaj invazyonu.	10
Şekil 5: Paraglottik alan ve komşuluklarının koronal plan BT görüntüsü üzerinde gösterimi.....	11
Şekil 6: Preepiglottik alan ve komşuluklarının sagittal plan BT ve MR görüntülerinde gösterimi	12
Şekil 7: Preepiglottik alan invazyonu.....	12
Şekil 8: Nodal tutulum.....	14
Şekil 9: Ekstralarengeal tümöral yayılım olgu örneği.	15
Şekil 10: AJCC'ye göre servikal lenf nodu seviyelerinin şematik gösterimi.	18
Şekil 11: ROI çizilerek yapılan 2 boyutlu segmentasyon örneği.	24
Şekil 12: Histogram grafiği örneği	27
Şekil 13: Histogram eğrisinin çarpıklığı ve basıklığı	29

GİRİŞ VE AMAÇ

Larenks skuamöz hücreli karsinomu (LSHK), solunum yolu kanserleri arasında akciğer kanserinden sonra 2. sıklıkta görülmekte olup aynı zamanda baş-boyun bölgesinde de en sık görülen kanserlerden biridir (1).

LSHK'da tedavi şekli hastalığın evresine göre belirlenmektedir. Evreyi belirlemede önem arz eden kartilaj invazyonu ve boyundaki metastatik lenf nodu durumu konvansiyonel görüntüleme yöntemleri ile sıklıkla belirlenebilse de , evrelemede yer almayan tümör diferansiasyonu (grade) , lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon varlığı gibi diğer önemli histopatolojik prognostik parametreleri değerlendirebilmek için cerrahi eksizyon gerekmektedir. Ayrıca boyundaki metastatik lenf nodlarının çok küçük boyutlarda olması ya da okkült lenf nodu metastazı bulunması durumlarında da standart görüntüleme yöntemleri ile bunları saptamak mümkün olmamaktadır. Çalışmamızda bu faktörlerin preoperatif dönemde saptanabilmesinin tedavi stratejilerini belirlemede etkili olabileceği hipotezinden yola çıkarak, ameliyat öncesinde bunları noninvaziv şekilde saptayabilmenin kontrastlı larenks BT histogram parametrelerini kullanarak mümkün olup olamayacağını araştırdık. Bu prognostik faktörleri preoperatif olarak belirleyerek, nüks ihtimali yüksek olgularda cerrahiye ek olarak kemoterapi (KT) ya da radyoterapi (RT) tedavilerinin eklenmesi söz konusu olabilir. Ayrıca görüntüleme yöntemleri ile boyunda metastatik lenf nodu saptanmayan olgularda eğer okkült metastatik lenf nodu olma ihtimali preoperatif olarak belirlenebilirse , bu hastalarda larenjektomiye ek olarak elektif servikal lenf nodu diseksiyonu yapılması düşünülebilir. Yalnızca radyoterapi ile tedavi görecektir erken evre LSHK olgularında, benzer şekilde nüks ihtimalini arttıran prognostik parametrelerin pozitif saptanması durumunda cerrahi tedavi seçeneği ön plana alınabilir.

GENEL BİLGİLER

1. EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Larenks kanseri tüm kanserlerin %2'sini oluşturur ve sıklıkla 40 yaşın üzerinde görülür. Erkeklerde kadınlara oranla daha sıktır (2). Patogenezinde rol oynayan başlıca risk faktörleri; sigara ve alkol kullanımıdır (3). Bunların yanında asbest, polisiklik aromatik hidrokarbon veya tekstil tozlarına maruziyetin de etkisi olduğu bilinmektedir. Ayrıca HPV (human papilloma virus) -DNA pozitifliğinin de larengeal karsinogenezde etkisi olduğu bildirilmiştir (4,5).

2. HİSTOPATOLOJİ

Larenks kanserlerinin büyük çoğunluğunu skuamöz hücreli karsinomlar (SHK) oluşturur. SHK'ların daha az görülen alt tipleri bazaloid hücreli, verrüköz hücreli ve işçi hücreli karsinomlardır. SHK'lar dışında indifferansiye karsinom, adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, nöroendokrin karsinom ve sarkomlar da nadiren görülebilir

3. ANATOMİ

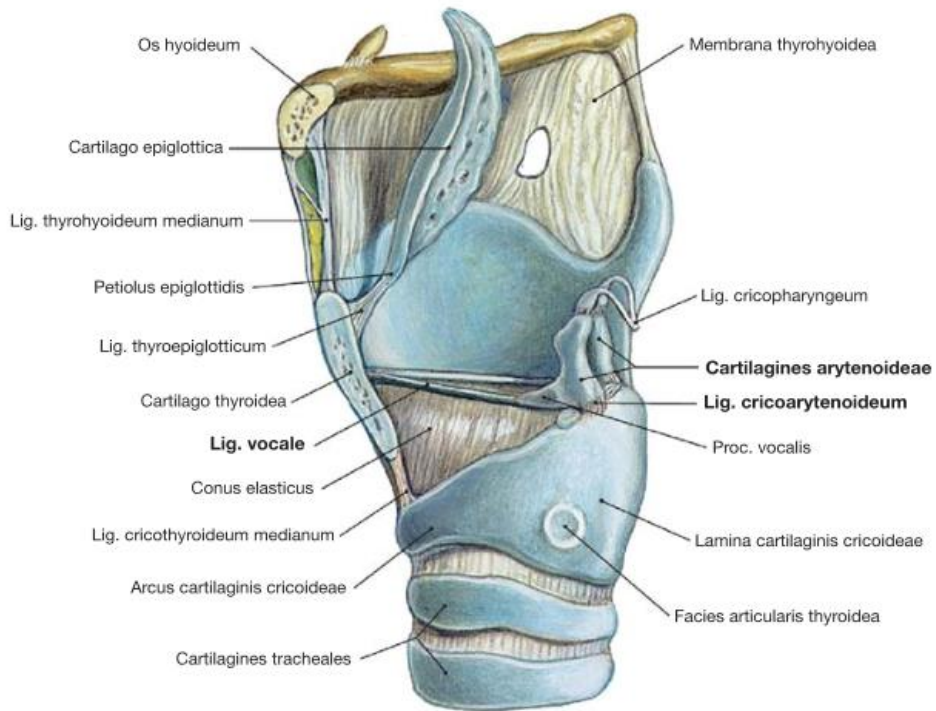
Larenks; havayolunun devamlılığını ve fonasyonu sağlayan, mukoza ile kaplı tubuler bir organdır. Temel olarak 9 kıkırdak ve bunları birleştiren ligament ve kas yapılarından oluşmakta olup, bu kıkırdaklar tiroid, krikoid, epiglot ve çift halinde bulunan aritenoid, kornikülat ve küneiform kıkırdaklardır. Krikoid kıkırdak, trakeayı tamamen çevreleyen tek kıkırdak olup larinksin alt kısmında, C6 vertebra seviyesinde bulunur. Bu kartilaj yapıları ve birbirleri ile ilişkileri Şekil.1'de gösterilmektedir(6).

Larenks anatomik olarak başlıca 3 bölüme ayrılır ; supraglottis, glottis ve subglottis. Bu bölümlerin anatomik şematizasyonu Şekil.2'de gösterilmiştir(6).

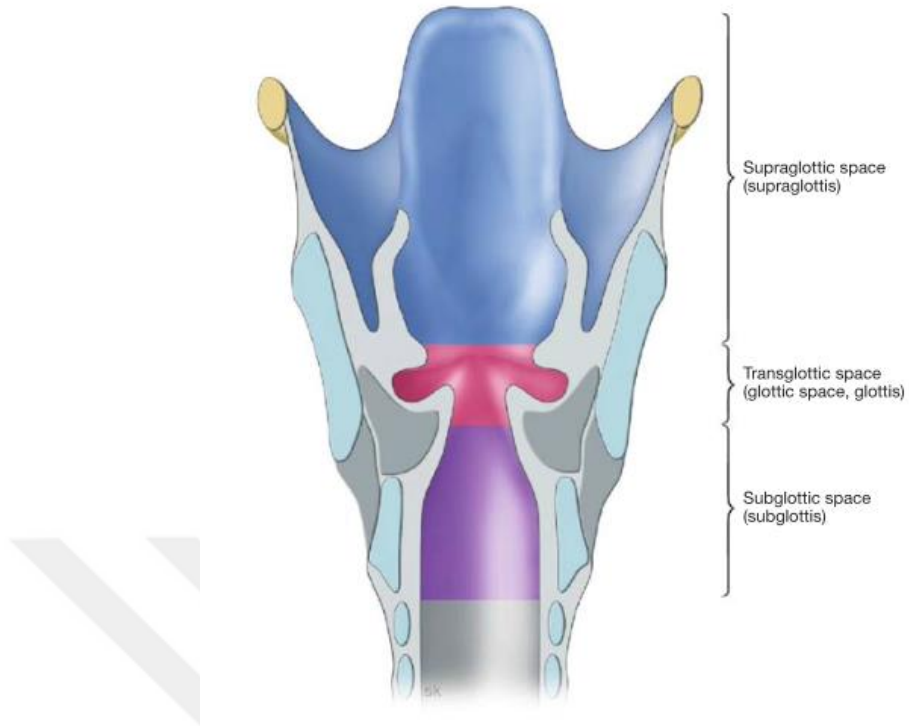
Supraglottis; kranialde epiglot üst ucundan ventriküllerin apekslerine ve yalancı kordların alt yüzeyine kadar uzanır. Epiglotun hem lingual hem de laringeal

yüzeylerini, aritenoid kıkırdakları, ariepiglottik kıvrımları ve yalancı kordları içerir. Embriyolojik olarak supraglottis bilateral lenfatiklerden oldukça zengin olan 4. ve 6. brankial arkların orta hat bukkofarengeal taslağından gelişir. Klinik olarak bu durum supraglottik tümörlerde unilateral ya da bilateral servikal lenf nodu metastazının oldukça sık görülmesi olarak karşımıza çıkar (7).

Glottis; ventrikülün tabanını, kordun serbest kenarının 0,5 cm altına kadar uzanan gerçek vokal kordları, ön komisürü ve interaritenoid alanı kapsar. Embriyolojik olarak 4, 5 ve 6. arkların trakeobronşiyal taslağından türetilen lateral yapıların orta hat füzyonundan oluşur ve göreceli olarak lenfatik eksikliği vardır. Bu durum, erken evre kanserler için larenks içindeki komşu bölgelere submukozal yayılmayı sınırlar ve glottik kanserlerin larenkste daha uzun süre lokalize kalmasını sağlar (7).



Şekil 1: Larenksi oluşturan kartilaj yapıları ve birbirleri ile ilişkileri



Şekil 2: Larenks kompartmanlarının anatomik olarak şematizasyonu

Subglottis, glottisin alt sınırından krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar devam eder. Dördüncü ve altıncı faringeal arklardan gelişir ve konumu nedeniyle buradaki tümörler ekstralaringeal yayılma eğilimi gösterir (7). Ayrıca subglottik bölge 4. ve 5. seviye servikal lenf nodlarına drene olmakla birlikte seyrek lenfatik drenaja sahiptir.

Kartilaj yapılar larenkste bazı önemli anatomik boşlukların oluşmasına sebep olur. Bunlardan ilki; *preepiglottik boşluk*, arkada epiglot ile önde tiroid kıkırdak ve tirohyoid membran arasında yer alır. Esas olarak yağ ile dolu bir kavite olup genellikle ileri evre supraglottik tümörler tarafından invaze edilir. *Paraglottik boşluk*, tiroid kıkırdağı arkasındaki gerçek ses tellerinin lateralinde bulunan yine yağ dolu bir boşluktur. Bu boşluk da sıklıkla ileri evre glottik tümörler tarafından invaze edilir (8).

Laringeal ligamentler larenksi hyoid veya trakea gibi diğer yapılara bağlayan *ekstresek* ve larenks kıkırdaklarını kendi aralarında birbirlerine bağlayan *intrensek* ligamentler olmak üzere iki gruptur. Intrensek ligamentler; krikotiroid,

krikokornikülat, tiroepiglottik, tiroaritenoid ve aritenoiddepiglottik ligamentler olup, tirohyoid, hyoepiglottik ve krikotrakeal bağlar ise ekstrensek ligamentleri oluşturmaktadır.

Laringeal kaslar, birincil işlevi fonasyon olan *intrinsik* kaslardan ve larenksi hareket ettiren *ekstrensek* kaslardan oluşur. İntrensek kaslar; lateral krikoaritenoid , transvers aritenoid, oblik aritenoid, posterior krikoaritenoid, aryepiglottik, krikotiroid ve tiroaritenoid kaslardır. Ekstrensek kaslar ise; suprahoid kaslar olan sternohyoid, omohyoid, sternotiroid, tirohiyoid ve infrahyoid kaslar olan stilohyoid, digastrik, mylohyoid ve geniohyoid kaslardır.

Larenksin arteriyel beslenmesi superior tiroidal arterin dalları olan superior ve inferior laringeal arterlerden gelir. Superior laringeal arter epiglot, supraglottik alan ve glottisin superior kesimini beslerken, inferior laringeal arter ise subglottik bölgeyi ve glottisin alt kesimini besler. Venleri ise aynı isimlerle arterlerine eşlik ederek superior ve inferior tiroidal venlere ve buradan da sırasıyla internal juguler ve subklavian venlere drene olurlar.

Larenksin lenfatik drenajı supraglottik ve infraglottik lenfatiklere ayrılır. Supraglottik bölgenin lenf düğümleri çok yoğun olup derin servikal lenfatiklere drene olur. Subglottik bölgenin lenfatikleri daha azdır ve pre ve paratrakeal düğümler ile prelaringeal düğümler yoluyla alt derin servikal düğümlere drene olurlar. Glottik bölgede ise lenfatik drenaj bulunmamaktadır.

Larenksin innervasyonu nervus vagusun dalları olan superior ve rekürren laringeal sinirler tarafından sağlanır. Rekürren laringeal sinir infraglottise duyuşal ve larenksin krikotiroid kas hariç tüm internal kaslarına motor innervasyon sağlar. Superior laringeal sinirin internal dalı supraglottisin duyuşal innervasyonunu, eksternal dalı ise krikotiroid kasın motor innervasyonunu sağlar. Sağ ve sol rekürren laringeal sinirlerin seyirleri farklıdır. Sol rekürren sinir vagustan toraks içinde orjin olarak aortik ark çevresinde döner. Sağ rekürren sinir ise servikal bölgede vagustan ayrılır ve subklavian arterin etrafında dönüp trakeanın lateralinde yukarı doğru ilerleyerek krikoid ve tiroid kıkırdakları arasından larenkse girer.

4. LARENKS KANSERİ TANISI

1.Klinik ve Histopatolojik Değerlendirme

Larenks kanseri tanısını doğrulamak için biyopsi zorunludur. Genel anestezi altında doğrudan laringoskopi, tümör yayılımının kesin olarak tanımlanmasına, ön komissür, laringeal ventrikül, subglottis ve piriform sinüs gibi alt bölgelerin araştırılmasına ve lezyon biyopsilerinin yapılmasına olanak sağlar(9). Biyopsi derin olmalı ve invaziv bir skuamöz hücreli karsinomun varlığını kanıtlamak için nekrotik tümör , canlı tümör , stroma ve kasa ulaşmalıdır. Hematoksilen ve eozin boyamasını takiben konvansiyonel ışık mikroskobu genellikle LSHK histolojik tanısı için yeterlidir. İnvaziv LSHK'un histolojik olarak 3 tipi vardır; iyi diferansiye (histolojik evre 1), orta diferansiye (histolojik evre 2) ve az diferansiye (histolojik evre 3) (9).

Servikal lenf nodu metastazlarının kesin tanısı için boyun diseksiyonu örneklerinin hematoksilen ve eozin boyamasından sonra konvansiyonel histopatolojik yöntemlerle değerlendirmesi gerekmektedir. Adjuvan tedavi planlaması için ise ektranodal metastatik yayılımın histolojik olarak doğrulanması son derece önemlidir (9).

2.Radyolojik Değerlendirme

Larinksin kesitsel görüntülemesi bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılabilir.

Çok kesitli BT, radyoloğun larenksi detaylıca değerlendirmesine olanak tanır. Tür voltajı 120-140 kVp, tüp akımı en az 180 mAs omalı, 512x512 piksel ekran matrisi ve yaklaşık 1 mm kolimasyon kullanılmalıdır. Tek bir bolus kontrast madde yeterlidir, ancak iki fazlı bir kontrastlı BT protokolü de kullanılabilir. Longitudinal bir görüntüleme alanı, kafa tabanından sternoklaviküler eklemlere kadar uzanır (10).

Çekim esnasında hasta hafifçe nefes almalı ve yutkunmamalıdır. İ-fonasyon (laringeal ventrikül, anterior komissür ve ariepiglottik kıvrımların daha iyi değerlendirilmesi için) veya modifiye valsalva manevrası (piriform sinüs ve post

krikoid bölgelerin daha iyi değerlendirilmesi için) ile tümöre odaklı ek çekim teknikleri uygulanabilir. Yumuşak doku pencerelerine ek olarak kemik pencereleri de (kemik algoritması ile yeniden yapılandırılmış) rutin olarak değerlendirilmelidir.

MR incelemesi, yeterli çözünürlük elde etmek için bir boyun koili gerektirir. Kesit kalınlığı boyun kapsama alanı için 4-5 mm ve larenksin odaklanmış görüntülenmesi için 2-3 mm (0,1x0,2 mm kesitler arası boşluk) olmalıdır. Görüntüleme matrisi boyutu minimum 170 x 256 piksel olmalıdır. Yağ baskılı T2 serileri, yağ baskısız T1 serileri ve gadolinyum ile T1 ağırlıklı yağ baskılı post-kontrast seriler kullanılmalıdır. Sagittal düzlem, potansiyel dil kökü tutulumunu değerlendirmek için de yararlıdır. Hastalardan çekim sırasında öksürmemeleri ve yutkunmamaları istenir (10).

Hem BT hem de MRG ile yaklaşımlar kabul edilebilir olduğundan, uygulamada seçim, hastanın uzun süreli MRG incelemesini tolere edebilme yeteneğinin yanı sıra makine kullanılabilirliğine ve görüntüleme merkezinin uzmanlığa bağlıdır. Tedavi kararları için kritik olduğu zaman, kıkırdak tutulumunun değerlendirilmesinde belirsizlik varsa MR görüntüleme sıklıkla kullanılır. Ayrıca tümör ile tiroaritenoid kas arasındaki sınırı ve dil kökü tutulumunu daha iyi gösterebilir.

Radyoloğun tanıdaki rolü ; endoskopik olarak larengeal kitle saptanan olgularda primer lezyonun horizontal planda derin dokulara invazyon derecesini, inferiora subglottik alana uzanımını ve larinksin anatomik alt yapıları (özellikle kıkırdaklar) ile olan ilişkisini değerlendirmektir. Primer larinks lezyonunun yanında, boyunda eşlik eden diğer patolojilerin de araştırılması önem arz etmektedir. Lenf nodu yayılımını değerlendirmek radyoloğun sorumluluğundadır. Radyolojik olarak tespit edilen ve fizik muayene ile palpe edilemeyen metastatik lenfadenopatilerin raporlanması klinisyen için özellikle önemlidir (11).

Vokal kord paralizi ile prezente olan olgularda ; larinksi innerve eden tüm motor sinir traseleri araştırılmalıdır. Larengeal sinirlerin traseleri anatomi bölümünde anlatılmıştır. Sağ taraflı vokal kord paralizi olan hastalarda beyin sapında vagal nükleustan başlayarak kaudale doğru supraklaviküler alanı da içerecek şekilde kranioservikal tarama yapılması gerekmektedir. Buna karşın sol taraflı vokal kord

paralizisi olan olgularda kranium ve boyuna ek olarak mediasten de görüntülemeye dahil edilmelidir. Ses kısıklığı şikayeti ile başvuran ve endoskopik muayenesinde sol taraflı vokal kord paralizisi saptanan olgularda radyolojik inceleme sonucu akciğer kanserine rastlanması pratikte karşılaşılan bir durumdur(11).

Radyolojik değerlendirme özellikle aşağıda tanımlanacak olan alt bölgeleri içermelidir:

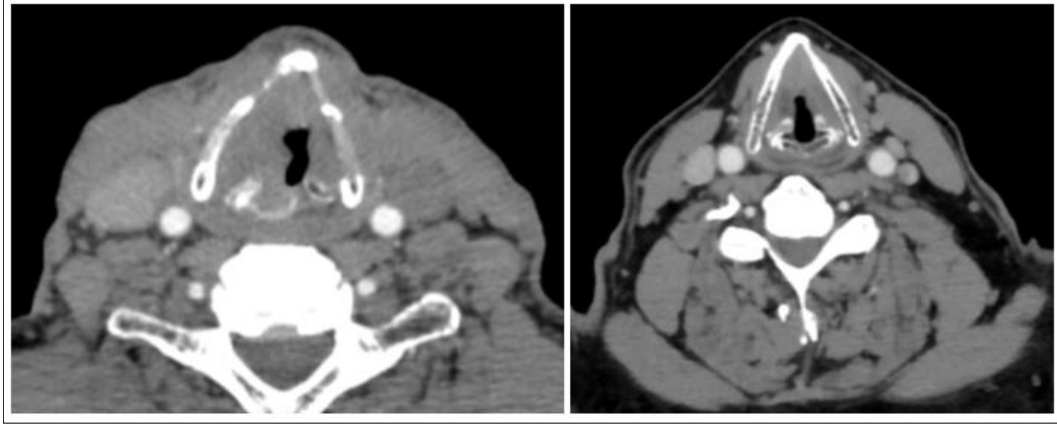
1.Larengeal Ventriküler Kompleks

Larengeal ventriküler kompleks ; yalancı kordlar, gerçek kordlar ve bunların arasında bulunan ventrikülden oluşur. En iyi koronal planda görüntülenir. Aksiyel planda ise üst sınırı, aritenoidlerin apeksinden, yalancı kordlardan ve paraglottik boşluktan geçen kesit olarak tariflenir. Alt sınırı ise, gerçek kordlardan ve krikoaritenoid eklem düzeylerinden geçen kesittir.

2.Anterior Kommissür

Anterior kommissür, tiroid kıkırdakların anteriorda birleştiği bölgedeki endolaringeal alandır. Aksiyel planda bu lokalizasyon krikoaritenoid eklem seviyesiyle aynı düzleme gelir. Normal koşullarda , vokal kordlar abduksiyonda iken bu alanda ya hiç yumuşak doku görülmemelidir ya da görülen doku kalınlığı 1 mm'yi geçmemelidir.

Aritenoidin vokal prosesinden çıkan vokal ligamanların anteriorda horizontal planda devamı olan Broyle ligamanları anterior kommissürde ve tiroid kıkırdakların içersine devamlılık gösterir ve bu bölgede kıkırdak perikondriumu bulunmaz. Bu sebeple anterior kommissürü tutan tümörün prelaringeal yumuşak dokuya uzanımı daha erken ve kolay gelişebilir. Sonuç olarak anterior komissür tutulumu, kanserli hastaların tedavi ve prognozunda oldukça önemlidir (11).



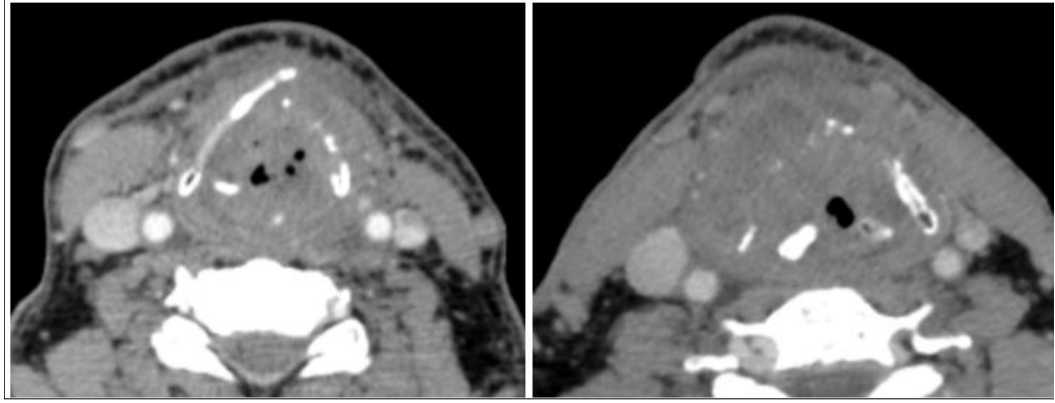
Şekil 3: Anterior komissür invazyonu. 2 farklı olguya ait kontrastlı BT görüntülerinde tümöral invazyona sekonder anterior komissür kalınlığı belirgin artmış izleniyor.

3.Kartilaj İnvazyonu

Laringeal kartilaj invazyonunun varlığı, primer olarak radyoterapi veya parsiyel larenjektomi gibi konservatif tedavi stratejiler için negatif bir gösterge olarak kabul edilir, çünkü parsiyel larenjektomi sonrası daha yüksek nüks oranları ile ilişkilidir ve bu nedenle, genellikle tedavi seçeneklerini total larenjektomi veya kemoradyoterapi ile sınırlar. Ayrıca, ilerlemiş laringeal tümörlerde kıkırdak invazyonu, larenjektomi ile karşılaştırıldığında RT (radyoterapi)'ye daha zayıf lokal cevap ve sonrasında artmış kondroradyonekroz gelişme olasılığı ile ilişkilidir. (12).

BT kartilajın korteks erozyonunu , MR ise majör destrüksiyon oluşturmayan medüller infiltrasyonu göstermede daha başarılıdır. Kıkırdak invazyonunun radyolojik değerlendirilmesinde kabul edilen ortak görüş; kıkırdağın her iki tarafında da tümör varlığının görülmesidir (11).

Tümör, kıkırdak medüller yağının parlak sinyali içinde anormal yumuşak doku sinyali olarak görülür. Yağ baskılı T2 ağırlıklı serilerde yüksek kıkırdak içi sinyal ve postkontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı serilerde kartilaginöz kontrastlanma, neoplastik kıkırdak invazyonu tanımlanması için kabul edilen kriterlerdir(13).



Şekil 4: Tiroid kartilaj invazyonu. İki farklı olguya ait kontrastlı BT görüntülerinde solda tiroid kartilajda tümöral invazyonuna sekonder lizis ve destrüksiyon izleniyor. 2.görüntüde sağda kartilajın 2 tarafında da tümör mevcut.

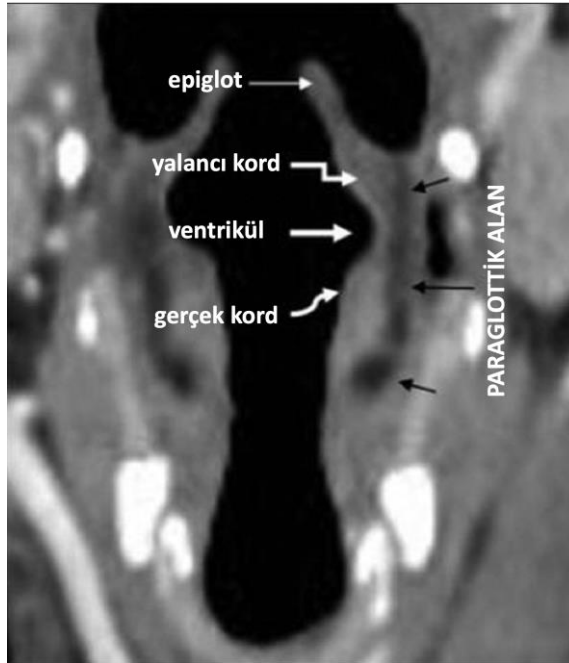
Peritümöral inflamasyon neoplastik invazyonu taklit edip yanlış pozitif değerlendirmelere yol açabilir. Böyle bir şüphe varlığında, T2 ağırlıklı ve postkontrast T1 ağırlıklı serilerde invazyon şüpheli kartilaj alanının sinyali ile komşu tümöral dokunun sinyal yoğunluğu karşılaştırılmalıdır. Kıkırdak tümörden daha yüksek sinyal yoğunluğu gösteriyorsa, peritümöral inflamasyon lehine değerlendirilir. Bununla birlikte, kıkırdak ile tümör sinyali benzer bir görünüm sergiliyorsa kıkırdak invazyonu olarak değerlendirilmelidir(14).

Kartilaj invazyonunu gösteren BT kriterleri ; skleroz, erozyon, lizis ve ekstralaringeal tümör varlığıdır(15). Skleroz sensitivitesi yüksek bir bulgu olsa da , spesifitesi kartilajlar arasında değişkenlik gösterir. Tiroid kartilaj için spesifitesi en düşük olup (40%), krikoid ve aritenoid kartilajlarda daha yüksektir. Erozyon ve lizis ise daha spesifik bulgulardır (86%-95%). Tanımlanan bulgular kombine değerlendirildiğinde BT'nin genel duyarlılığı %95 , negatif prediktif değeri ise %91'dir(13).

4.Preepiglottik ve Paraglottik Alanlar

Preepiglottik ve paraglottik alanların tutulumunda tümör en az T3 olarak evrelenir ve lenfatik içeriği çok zengin olduğundan bu alana ulaşan tümörlerin lenf nodu metastazları sıktır(11).

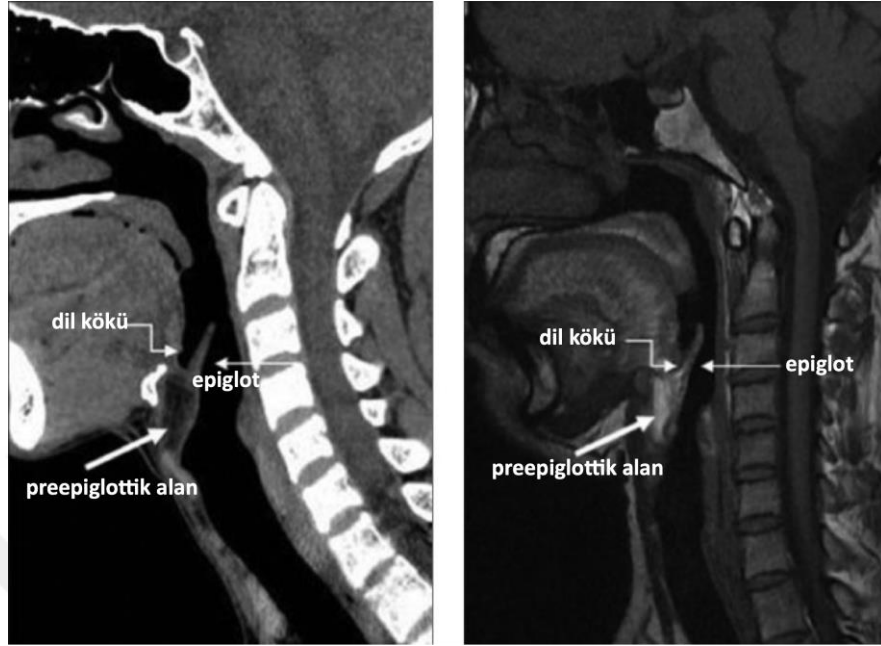
Paraglottik alan, yalancı ve gerçek kordların mukozal yüzeylerinin derininde yer alan ve lateralde tiroid ve krikoid kıkırdaklar ile sınırlandırılmış alan olup tamamen yağ içerdiğinden BT ve MR görüntülerde kolaylıkla tanınır. Şekil.x’de paraglottik alan BT görüntüsü üzerinde gösterilmiştir(13).



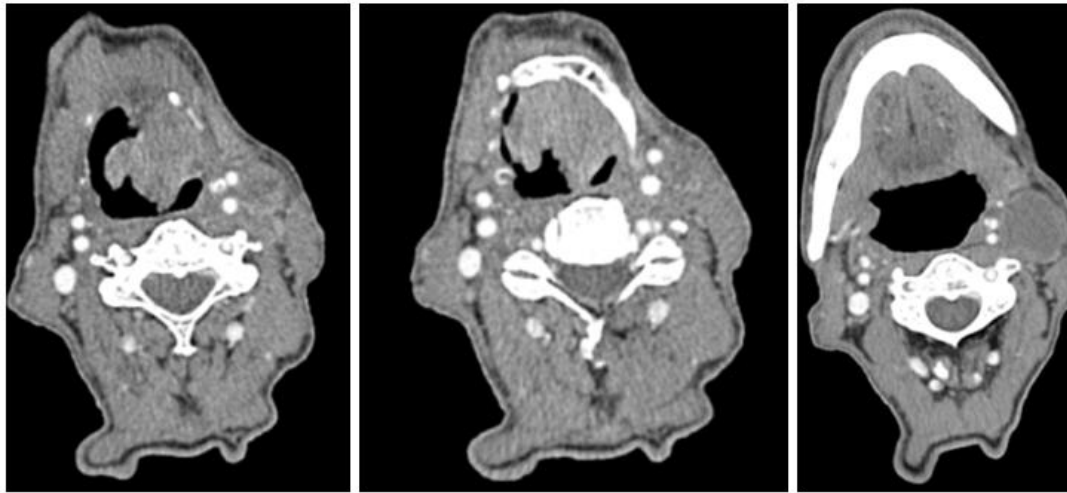
Şekil 5: Paraglottik alan ve komşuluklarının koronal plan BT görüntüsü üzerinde gösterimi(13)

Preepiglottik alan, lenfatiklerden zengin yağ ile dolu bir alan olup, yukarda hiyoepiglottik ligaman, önde tirohiyoid membran, aşağıda tiroepiglottik ligaman ve posteriorda epiglot ile sınırlandırılmıştır. Preepiglottik ve paraglottik alanlar superiorda birbirleriyle bağlantılıdır. Preepiglottik alanın görüntülenmesinde

sagittal görüntüler idealdir. Preepiglottik yağa uzanan supraglottik tümörler T3 evresine yükselirler ve servikal lenf nodu invazyonu ihtimali artar.



Şekil 6: Preepiglottik alan ve komşuluklarının sagittal plan BT ve MR görüntülerinde gösterimi(13)



Şekil 7: Preepiglottik alan invazyonu. Kontrastlı BT görüntülerinde 1.epiglot kaynaklı sol supraglottik tümörü 2.tümöre sekonder periepiglotik boşluğun invaze olduğu görülmektedir. 3.görüntüde ise sol servikal metastatik santrali nekrotik lenf nodu izleniyor.

Hyoid kemiğe invazyon potansiyeli olan büyük preepiglottik tümörde dil kökünün de cerrahiye dahil edilmesi gerekebileceğinden, preepiglottik alan invazyonu varlığı tedavi seçeneğini belirlemede de önem arz etmektedir. Preepiglottik alan ve komşulukları Şekil.6'de sagittal plan BT ve MR görüntüleri üzerinde gösterilmiştir(13).

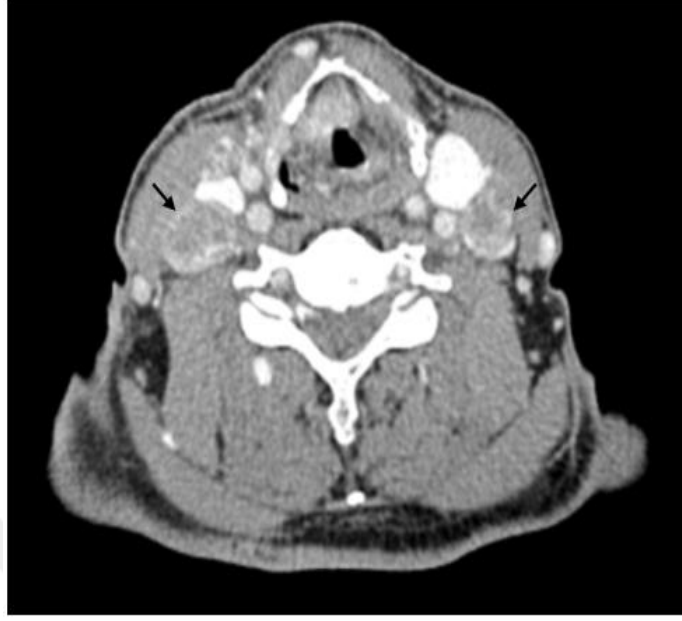
5.Nodal Tutulum

Nodal tutulum, baş boyun skuamöz hücreli kanserlerinde prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri olup , anatomi kısmında da bahsedildiği üzere tümörün yerleşimine göre tutulan lenf nodu düzeyi değişkenlik gösterir.

Vokal kord mukozal epitel ile vokal ligamanlar arasındaki subepitelyal alan “Reinke boşluğu” olarak isimlendirilir ve lenfatik doku içermez. Bu nedenle glottik bölgeye sınırlı erken evre tümörlerde (T1/T2) lenfatik yayılım sık beklenmez.

Supraglottik düzeyde yer alan tümörlerin ise paraglottik ve preepiglottik alan invazyonu ile metastatik lenf nodu varlığı arasında doğrusal bir bağlantı vardır. Supraglottik tümörlerde paraglottik ve preepiglottik alan invazyon derecesi arttıkça lenf nodu metastaz olasılığı artmaktadır.

Supraglottik ve derin glottik tümörlerin lenfatik drenajı yukarı doğru olup sıklıkla seviye 2 ve 3'te metastatik lenf nodu görülür. İnfraglottik alana belirgin derecede uzanım gösteren tümörlerde ise inferior juguler zincir metastazları (seviye 4) görülebilir.



Şekil 8: Nodal tutulum. Kontrastlı BT görüntüsünde glottik tümörü bulunan bir olguda bilateral servikal metastatik lenf nodları oklar ile gösterilmiştir.

Subglottik tümörler ise visseral lenf nodlarına (paratrakeal , pretrakeal ve seviye 6), seviye 5'e ve süperior mediastinel lenf nodlarına yayılırlar (12).

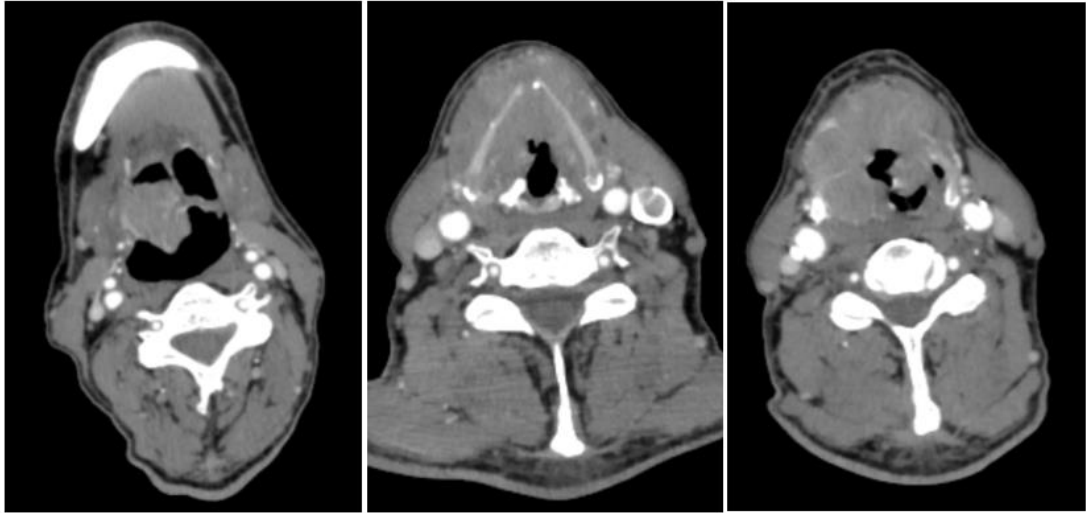
BT ile kombine edildiğinde, FDG-PET genellikle N evrelemesinin doğruluğunu %15 ila %20 oranında artırır, çünkü tek başına BT kriterleri ile pozitif olarak kabul edilmeyen küçük nodal metastazları tanımlayabilir. FDG-PET'in nodal hastalığı tespit etmedeki faydası, lenfatik yayılma olasılığının daha yüksek olduğu daha ileri tümörleri olan hastalarda en fazladır. Bununla birlikte, klinik olarak ve geleneksel görüntüleme ile N0 olarak evrelenen hastalarda, FDG-PET'in N evresini iyileştirmek için tutarlı bir şekilde yararlı olduğu gösterilmemiştir (12).

6.Ekstralarengeal Yayılım

Larenks dışına yayılım evrelemenin önemli bir kriteri olup tiroid kıkırdak dışına ya da yumuşak dokulara yayılım, AJCC sınıflamasına göre larenks kanserlerini ileri evre hastalık sınıfına sokmaktadır(16).

Tiroid kıkırdak penetrasyonu ile yayılım, glottik ve subglottik kanserlerde alışılmış yoldur. Tiroid kıkırdak penetrasyonu olmadan komşu dokulara yayılım da larenksi çevreleyen ve kıkırdak yapılar arasında yer alan bağların penetrasyonu ile oluşur.

Karotis arter veya prevertebral yumuşak doku tutulumu ile tümörün ekstralarengeal yayılımı çok ileri lokal hastalığı (evre T4b) temsil eder ve genellikle anrezektabl olarak kabul edilir. Geleneksel olarak, eğer bir tümör karotid arterin çevresinin 180 dereceden daha azına temas ederse, invazyon olasılığı düşüktür, oysa damarın çevresinin 270 dereceden daha fazlası ile temas edecek şekilde tümör tarafından çevrelenmesi yüksek olasılıkla invazyon ile ilişkilidir. Tümör ile karotid arter teması 180 ile 270 dereceler arasında olduğunda ise, karotis invazyonu olasılığı görüntüleme ile güvenilir bir şekilde belirlenemez (12).



Şekil 9: Ekstralarengeal tümöral yayılım olgu örneği. Kontrastlı BT görüntüsünde supraglottik orjinli tümör glottik düzeye uzanmakta ve tiroid kartilaj düzeyinde anteriora daha belirgin olmak üzere ekstralarengeal yayılım göstermektedir.

5. LARENKS KANSERİNDE EVRELEME

Laringeal kanserlerin evrelemesi laringeal alt bölgelerin invazyonu, vokal kord mobilitesi ve boyun tutulumuna göre yapılır. Bu nedenle fleksibl veya rijit laringoskoplar ile lezyonun yayılımı ve vokal kord hareketliliğini değerlendirmelidir. Ayrıca ektranodal uzanım ve metastazların varlığı da belirlenmelidir.

Larenks kanserinin güncel evrelemesi Amerikan Ortak Kanser Komitesi (the American Joint Committee on Cancer's)'nin yayınladığı rehberine göre yapılmaktadır(16). Glottik, supraglottik ve subglottik kanserlerin T evresi kendi içinde değişkenlik göstermekte olup , N ve M evreleri ortaktır.

T KATEGORİSİ	Kriterler
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Supraglottisin bir alt bölgesi ile sınırlı tümör ve vokal kord hareketliliği normal
T2	Tümör, birden fazla bitişik supraglottis veya glottis alt bölgesinin mukozasını veya supraglottisin dışındaki bölgeyi (dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüsün medial duvarı) larinks fiksasyonu olmadan istila eder
T3	Vokal kord fiksasyonu ile larenkste sınırlı ve/veya aşağıdakilerden herhangi birini invaze eden tümör: postkrikoid alan, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk ve/veya tiroid kıkırdığının iç korteksi
T4a	Tümör, tiroid kıkırdığının dış korteksini ve/veya larenksin ötesindeki dokuları (örneğin, trakea, dilin derin ekstrasik kasları dahil boyundaki yumuşak dokular, strap kasları, tiroid veya özofagus) istila eder
T4b	Tümör prevertebral boşluğa invaze olmuş, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş

Tablo 1: AJCC'ye göre supraglottik larenks tümörlerinde T evresi

T KATEGORİSİ	Kriterler
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Vokal kord(lar)la sınırlı tümör (ön veya arka komissürü içerebilir), vokal kord mobilitesi normal
T1a	Bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu da invaze eden tümör
T2	Tümör supraglottise ve/veya subglottise uzanıyor ve/veya bozulmuş vokal kord mobilitesi var
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenks ile sınırlı tümör ve/veya paraglottik boşluk ve/veya tiroid kıkırdağının iç korteksini invaze eden tümör
T4a	Tümör, tiroid kıkırdağının dış korteksini ve/veya larenksin ötesindeki dokuları (örneğin, trakea, krikoid kartilaj, dilin derin ekstrasik kasları dahil boyundaki yumuşak dokular, strap kasları, tiroid veya özofagus) istila eder
T4b	Tümör prevertebral boşluğa invaze olmuş, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş

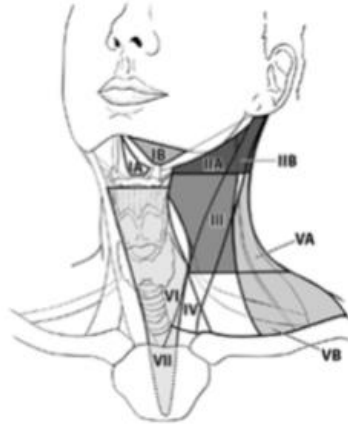
Tablo 2: AJCC'ye göre glottik larenks tümörlerinde T evresi

T KATEGORİSİ	Kriterler
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
Tis	Karsinoma in situ
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal kord(lar)a uzanıyor, vokal kord hareketliliği bozulmuş veya normal
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenks ile sınırlı tümör ve/veya paraglottik boşluk ve/veya tiroid kıkırdağının iç korteksini invaze eden tümör
T4a	Tümör, tiroid veya krikoid kartilajı ve/veya larenksin ötesindeki dokuları (örneğin, trakea, krikoid kartilaj, dilin derin ekstrasik kasları dahil boyundaki yumuşak dokular, strap kasları, tiroid veya özofagus) istila eder
T4b	Tümör prevertebral boşluğa invaze olmuş, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş

Tablo 3: AJCC'ye göre subglottik larenks tümörlerinde T evresi

N KATEGORİSİ	Kriterler
NX	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
N1	İpsilateral tek lenf noduna metastaz, en uzun ölçüsü 3cm veya daha az, ektranodal uzanım yok
N2a	İpsilateral tek lenf noduna metastaz, en uzun ölçüsü 3cm veya daha az, ektranodal uzanım var ; veya İpsilateral tek lenf noduna metastaz, en uzun ölçüsü 3 - 6 cm, ektranodal uzanım yok
N2b	Multipl ipsilateral lenf noduna metastaz, en uzun ölçüsü 6 cm veya daha az, ektranodal uzanım yok
N2c	Kontralateral veya bilateral lenf nodlarına metastaz, en uzun ölçüsü 6 cm veya daha az, ektranodal uzanım yok
N3a	En uzun ölçüsü 6 cm veya daha fazla lenf olan metastatik lenf notu, ektranodal uzanım yok
N3b	İpsilateral tek lenf noduna metastaz, en uzun ölçüsü 3cm'den fazla ve ektranodal uzanım var; veya Ektranodal uzanımı olan multiple ipsilateral,kontralateral , bilateral metastatik lenf nodları; veya Herhangi bir boyutta , ektranodal uzanımı olan ,tek kontralateral lenf notu

Tablo 4: AJCC'ye göre larenks kanserlerinde N evresi



Level	Lymph Node Group Name
IA	Submental
IB	Submandibular
IIA, IIB	Upper Jugular
III	Middle Jugular
IV	Lower Jugular
VA, VB	Posterior Triangle
VI	Anterior Compartment
VII	Superior Mediastinal

Şekil 10: AJCC'ye göre servikal lenf nodu seviyelerinin şematik gösterimi.

M KATEGORİSİ	Kriterler
cM0	Uzak metastaz yok
cM1	Uzak metastaz var
pM1	Mikroskopik olarak konfirme edilmiş uzak metastaz

Tablo 5: AJCC'ye göre larenks kanserlerinde M evresi

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

Tablo 6: AJCC'ye göre TNM evrelemesi

6.LARENKS KANSERİNDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Laringeal kanser yönetimindeki mevcut tedavi algoritmaları, mümkün olduğunca larenksi korumayı ve en iyi yaşam kalitesini sunmayı hedefler.

Erken evre kanserli hastalarda (T1 ve T2) endoskopik rezeksiyon veya açık parsiyel larenjektomi uygulanır. Erken evre tümörlerde radyoterapi cerrahiye alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir. Hastalığın yayılımı ve tıbbi komorbiditeler cerrahi yaklaşımları tartarken dikkate alınmalıdır. Maalesef cerrahi ve radyasyona dayalı tedavi yaklaşımlarını karşılaştıran sağlam prospektif klinik çalışmalar bulunmamaktadır.

İleri evre (T3 ve T4) hastalar için ise kemoradyasyon tedavisi standart bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, bazı seçilmiş hastaların tedavisinde cerrahi kritik bir rol oynamaktadır. İlerlemiş hastalığı ve zayıf işlevi olanlar veya kemoradyasyona karşı kontrendikasyonları olanlar için cerrahi birincil tedavi olmaya devam etmektedir. Tedavide cerrahi ve cerrahi olmayan yaklaşımın seçilmesi; yaş ve komorbiditeler, primer tümör bölgesi, primer tümörün yayılımı ve hacmi, metastatik lenf nodu varlığı gibi bireysel faktörlere bağlıdır.

Larenks kanserinde cerrahi tedavi seçenekleri değişkenlik gösterir.

Total larenjektomide larenksin tamamı feda edilirken, koruyucu laringeal cerrahide yutma ve konuşma gibi fizyolojik işlevlerin devamlılığı amaçlanır. Koruyucu cerrahi teknikler parsiyel larenjektomi ve transoral lazer mikrocerrahidir. Bu teknikler cerrahi açıdan tümörsüz sınırlara ulaşılabileceği düşünülüyorsa tercih edilmelidir(17).

Lazer mikrocerrahide ameliyat sonrası ses kalitesi, tümörün boyutuna göre değişir ve en iyi sonuçlar vokal kordları içermeyen supraglottik tümörlerde ve T1 membranöz vokal kord lezyonlarında elde edilir. Ameliyattan sonra ses kalitesi, aritenoidi içeren veya paraglottik boşluğa uzanan kanserler için kötüdür(18). Açık parsiyel larenjektomiden farklı olarak, kartilaj yapılar korunur, daha az trakeostomi ihtiyacı doğar, ameliyat sonrası yutkunma daha hızlı geri döner ve hastanede kalış süresi kısalmıştır (19).

Açık parsiyel larenjektomi ise hemilarenjektomiden suprakrikoid larenjektomiye kadar değişen bir dizi farklı prosedürü kapsar.

Vertikal parsiyel larenjektomi ya da hemilarenjektomi T1 ve T2 glottik kanserlerde tercih edilen bir yöntemdir. Tiroid kartilaja anterior komissür yakınından insizyon yapılır ve gerçek vokal kord, ventrikül, yalancı kord ve aryepiglottik fold çıkartılır(20).

Horizontal parsiyel larenjektomi veya supraglottik larenjektomide, gerçek vokal kordlar ve arytenoid kartilajlar korunurken, epiglot ve preepiglottik alanı içerecek şekilde glottisin üzerindeki yapıların rezeksiyonudur.

Suprakrikoid parsiyel larenjektomide ise ; tiroid kartilaj, gerçek ve yalancı kordlar ve paraglottik alanlar rezeke edilir. Epiglot tümör yayılım durumuna göre korunabilir. Krikoepiglottopeksi ya da krikohyoidopeksi yapılarak laringofarenks yeniden yapılandırılır. Postoperatif geçici trakeostomi ve nazogastrik tüp uygulanır.

Total larenjektomi, yaygın tiroid kartilaj invazyonu, ekstralarengeal yayılım veya multipl komorbiditeleri olan hastalar gibi daha ileri evre durumlarda standart tedavidir. Tüm larenks, strep kaslar, paratrakeal lenfatikler ve ipsilateral tiroid lobu rezeke edilir. Kür açısından daha yüksek şans sağlasa da kalıcı trakeostomi ve nativ sesin kaybına sebep olması dezavantajlarıdır (17).

Lokal ileri laringeal tümörlerin cerrahi olmayan tedavisi, platin bazlı bir kemoterapi rejimi ile (genellikle sisplatin) eşzamanlı radyoterapi olarak uygular. Eşzamanlı kemoradyoterapi, tek başına radyasyon tedavisi veya indüksiyon kemoterapisi ve ardından radyasyon tedavisi ile karşılaştırıldığında maksimum laringeal koruma sağlar (18).

Kurtarma cerrahisi (salvage surgery); organ koruyucu bir tedavi yaklaşımından sonra rezidü veya nükseden hastalık için kür şansı sunar. Radyasyon veya kemoradyasyon içeren herhangi bir cerrahi olmayan tedavi stratejisinin primer cerrahiye uygun bir alternatif olarak kabul edilmesinden önce, kurtarma cerrahisinin lokal-bölgesel kontrolü sağlama potansiyeli dikkatle değerlendirilmelidir. Rezeksiyon ; açık parsiyel larenjektomi, transoral lazer mikrocerrahi veya total larenjektomi ile gerçekleştirilebilir (17).

GEREÇ VE YÖNTEM

2015-2021 yılları arasında hastanemizde LSHK nedeniyle opere olan olgular patoloji arşivinden retrospektif olarak tarandı. Opere olan toplam 195 olgu tespit edildi. Bu olgulardan 11 tanesi larenks dışı karsinom olguları (örneğin tiroid papiller karsinomunun larenkse yayılımı sonucu ya da farenks karsinomu) olduğundan çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan olgulardan 43 tanesinin sistemimizde preoperatif BT görüntüsü yoktu (var ise dış merkezde çekilmişti veya görüntüye ulaşamıyordu). Dış merkez görüntüleri çalışmanın standardize olması adına dahil edilmedi. 11 olguda ise PACS sistemindeki değişikliklerden dolayı görüntülere ulaşamadı. Kalan olgulardan , preoperatif kemoradyoterapi almamış olanlar ve PACS sistemimizde kontrastlı ince kesit (0.5 mm veya 1 mm) preoperatif BT görüntüsü olan ve görüntülerde ciddi artefakt bulunmayan 91 olgu çalışmaya alındı.

Olgular aşağıdaki kriterlere göre çalışmaya dahil edilmiştir:

- i. Preoperatif olarak çekilmiş , kontrastlı larenks BT görüntüsü bulunan,
- ii. Patoloji raporlarında preinöral invazyon, lenfovasküler invazyon, tümör grade'i ve lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda boyunda metastatik lenf nodu olup olmadığını gösteren parametrelerin eksiksiz yer aldığı,
- iii. BT görüntüsünde ciddi artefakt bulunmayan olgular.

Çalışmadan dışlanan olgular ise aşağıdaki kriterlere göre belirlenmiştir:

- i. Patoloji raporunda çalışmada araştırılan parametrelerden biri veya birkaçında eksiklik olan olgular,
- ii. Preoperatif larenks BT'si kontrastsız çekilmiş olgular,
- iii. Preoperatif larenks BT'sinde tümöral alanda belirgin artefakt bulunan olgular,
- iv. Preoperatif larenks BT görüntülerine PACS üzerinden ulaşamayan olgular/dış merkezde çekilen BT'ler,
- v. Preoperatif kemo/radyoterapi alan olgular.
- vi. Nüks sebebiyle 2.kez opere olan olgular.

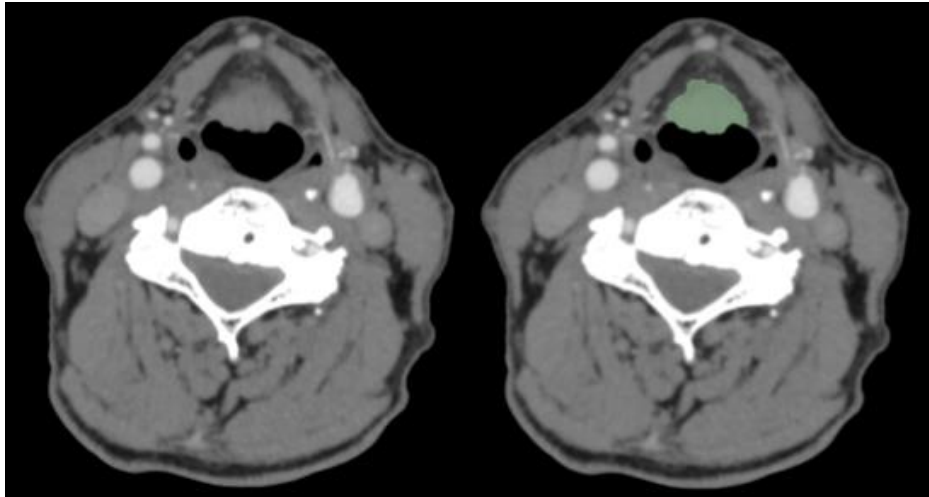
Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri ve lezyon özellikleri Tablo.7’de özetlenmiştir.

Cinsiyet	Erkek = 86 Kadın = 5
Yaş	Ortalama = 59 Maks. = 88 Min. = 44
Lezyon Lokalizasyonu	Glottik = 53 Supraglottik = 16 Transglottik = 21 Subglottik = 1
Ameliyat Tipi	Total Larenjektomi = 52 Parsiyel Larenjektomi Suprarikoid = 22 Supraglottik = 12 Frontolateral = 3 Hemilarenjektomi = 1 Lazer Kordektomi = 1
Lenf Nodu Diseksiyonu	Bilateral = 83 Unilateral = 6 Yapılmadı = 2
Metastatik Lenf Nodu	Pozitif = 27 Negatif = 64
Grade	G1 = 37 G2 = 38 G3 = 16
Perinöral İnvazyon	Pozitif = 21 Negatif = 70
Lenfovasküler İnvazyon	Pozitif = 18 Negatif = 73

Tablo 7: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik verileri ve lezyonların histopatolojik verilere göre dağılımı

Larenks BT görüntüleri 128-kesit multidedektör Philips Ingenuity (Philips Healthcare) BT cihazı ile, 120 kV, “idose” algoritmasına göre 80-535 arasında değişen mAs, 0.5-1 mm arasında değişen kesit kalınlığı, 24 cm FOV ‘da, nötral supin pozisyonda elde edilmiştir. İyotlu kontrast madde kullanılmış olup, kontrast madde infüzyonu toplam 3 mmol/kg ve dakikada 5 ml olacak şekilde uygulanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 91 olgunun preoperatif kontrastlı larenks BT’lerinden aksiyel ince kesit (0.5 mm veya 1 mm) görüntüleri PACS sisteminden DICOM formatında indirildi ve kaydedildi. 3D-Slicer Software isimli ücretsiz yazılım, segmentasyon ve histogram özelliklerinin çıkartılması amacıyla kullanıldı(21). Genel radyoloji deneyimi 5 yıl olan araştırmacı (1.radyolog) ve baş-boyun radyolojisi alanında 8 yıllık deneyime sahip (2.radyolog) diğer araştırmacı tarafından , 3D-Slicer programı kullanılarak , birbirlerine kör olacak şekilde, her tümör için ayrı ayrı segmentasyon yapıldı. Segmentasyonlarda her tümör için en geniş aksiyel kesitten bir ROI (region of interest) alındı. Ayrıca her tümör için vizüalize edilebilen tümörün tamamını kapsayacak şekilde bir de VOI (volume of interest) elde edildi. Bu segmentasyonlar yapılırken kartilaj invazyonu olan olgularda tümör ile invaze kartilaj alanları veya tümöral alanlar içerisindeki fragmente kartilaj yapıları ROI ve VOI’lerin içine dahil edilmedi.



Şekil 11: ROI çizilerek yapılan 2 boyutlu segmentasyon örneği.

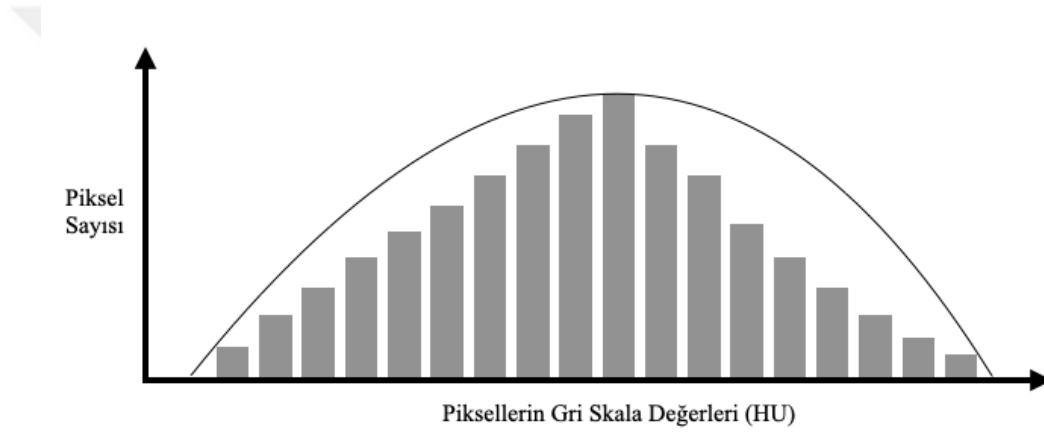
Histogram özelliklerinin elde edilmesinden önce çekimlerdeki kesit kalınlığı farklılıklarını gidermek adına voksel boyutu 1x1x1 mm olarak yeniden boyutlandırıldı (rescaling). Gri skala range değeri ortalamasına göre (ortalama değerin 50'de 1'i olarak belirlendi) bin genişliği 0.2 olarak ayarlandı. Daha sonra elde edilen segmentasyonlardan yine 3D-Slicer programı ile, her tümörün ROI kullanılarak yapılan 2 boyutlu segmentasyonu için ve VOI kullanılarak yapılan 3 boyutlu segmentasyonu için ayrı ayrı histogram ve şekil özellikleri çıkartıldı. Histogram özellikleri ; 10.percentile, 90.percentile, energy, entropy, interquartile range, skewness, kurtosis, mean absolute deviation, maximum, mean, median, minimum, range, robust mean absolute deviation, root mean squared, total energy, uniformity, variance olmak üzere 18 tane idi. Şekil özellikleri ise; elongation, flatness, least axis length, major axis length, maximum 2D diameter column, maximum 2D diameter row, maximum 2D diameter slice , maximum 3D diameter, mesh volume, minor axis length , sphericity, surface area, surface volume ratio ve voxel volume olmak üzere 14 tane idi. Sonuç olarak elde edilen her ROI ve VOI başına , 14 şekil, 18 histogram özellikleri olmak üzere toplam 32 özellik çıkartıldı. Çalışmamızda 3D Slicer programı ile elde edilen histogram ve şekil parametreleri Tablo.8'de gösterilmiştir.

Şekil Özellikleri (Shape Features)	Histogram Özellikleri (First Order)
Uzanim (Elongation)	10.Persentil (Percentile 10)
Düzlük (Flatness)	90.Persentil (Percentile 90)
En Kısa Aks Uzunluğu (Least Axis Length)	Enerji (Energy)
Majör Aks Uzunluğu (Major Axis Length)	Entropi (Entropy)
Maksimum 2 Boyut Çapı- Vertikal (Maximum 2D Diameter Column)	Çeyrekler Arası Aralık (Interquartile Range)
Maksimum 2 Boyut Çapı- Horizontal (Maximum 2D Diameter Row)	Basıklık (Kurtosis)
Maksimum 2 Boyut Çapı-Kesit (Maximum 2D Diameter Slice)	Maksimum (Maximum)
Maksimum 3 Boyut Çapı (Maximum 3D Diameter)	Ortalama Mutlak Sapma (Mean Absolute Deviation)
Ağ hacmi (Mesh Volume)	Ortalama (Mean)
Minör Aks Uzunluğu (Minor Axis Length)	Medyan (Median)
Küresellik (Sphericity)	Minimum (Minimum)
Yüzey Alanı (Surface Area)	Aralık (Range)
Yüzey Hacim Oranı (Surface Volume Ratio)	Güçlü Ortalama Mutlak Sapma (Robust Mean Absolute Deviation)
Voksel Hacmi (Voxel Volume)	Ortalama Karekök (Root Mean Squared)
	Çarpıklık (Skewness)
	Total Enerji (Total Energy)
	Homojenlik (Uniformity)
	Değişkenlik (Variance)

Tablo 8: 3D-Slicer Software programında elde edilen şekil ve histogram özellikleri , programda geçtiği şekilde orijinal isimleri parantez içinde belirtilmiştir.

1.BT HİSTOGRAM ANALİZİ

Histogram, sayısal bir değişkenin değerlerinin dağılımını bir dizi çubuk olarak gösteren bir grafikdir. Her çubuk tipik olarak “bin” veya sınıf olarak adlandırılan bir dizi sayısal değeri kapsar. Bir çubuğun yüksekliği, karşılık gelen bölme içindeki bir değere sahip veri noktalarının sıklığını gösterir. Literatürde şimdiye kadar pek çok alanda kullanılmış ve hala da kullanılmakta olan, görüntülerdeki piksellerin yoğunluk değerleri ve bunların dağılımına göre bazı parametreler elde edilen bir yöntemdir. Pixel-histogram grafiğinde X eksen; gri skala atenuasyon değerlerini (Hounsfield Ünitesi (HU) olarak), Y eksen ise; pixel frekansını gösterir.



Şekil 12: Histogram grafiği örneği

Histogram analizi çoğunlukla elle çizilmiş ROI'lerden toplanan veriler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu yönteme “manuel segmentasyon” adı verilmektedir. ROI'ler klinik çalışmalarda eğitimli gözlemciler ve/veya radyologlar tarafından çizilmesine rağmen, ROI tabanlı yöntemler, ROI konumlandırmasında ve kesit seçiminde gözlemciler arası değişkenlik olabileceğinden histogram verilerinde karışıklık yaratabilir. Çalışmamızda bunu ortadan kaldırmak amacıyla sınıflar arası korelasyon testi (ICC) yapılmıştır. ICC, ölçümler arasındaki hem korelasyon derecesini hem de uyumu yansıtan bir güvenilirlik endeksidir. Sayısal veya sürekli ölçümlerin yorumlayıcılar arası güvenilirliğini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır.

1.Histogram Özellikleri

Histogram özellikleri aynı zamanda “birinci dereceden istatistikler” olarak da adlandırılmaktadır. Bu özellikler yaygın olarak kullanılan ve temel metrikler aracılığıyla görüntü bölgesi içindeki vokal yoğunluklarının dağılımını tanımlar.

ROI içindeki maksimum gri seviye yoğunluğu “maksimum”, minimum gri seviye yoğunluğu ise “minimum”dur. ROI içindeki ortanca gri seviye yoğunluğu “medyan”, ROI içindeki ortalama gri seviye yoğunluğu ise “ortalama” değerlerini belirtir.

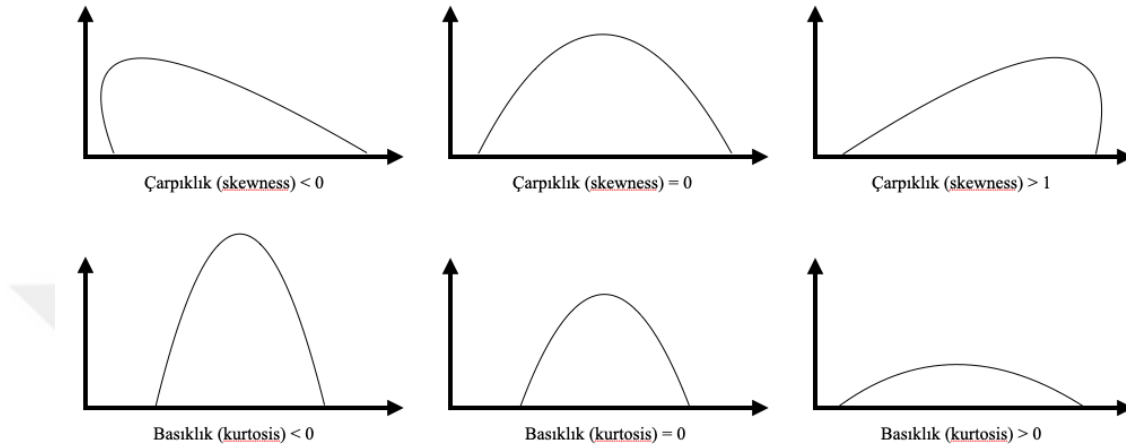
Enerji, bir görüntüdeki vokal değerlerinin büyüklüğünün bir ölçüsüdür. Total enerji ise, vokal hacmi tarafından mm^3 cinsinden ölçeklenen enerji özelliğinin değeridir. Entropi, görüntü değerlerindeki rastgeleliği belirtir. Görüntü değerlerini kodlamak için gereken ortalama bilgi miktarını ölçer.

Gri seviye aralığı; ROI'deki gri değerlerin aralığıdır. Çeyrekler arası aralık; “interquartile range= $P_{75}-P_{25}$ ” formülü ile hesaplanır. Burada P_{25} ve P_{75} sırasıyla görüntü dizisinin 25. ve 75. yüzdelerlik dilimleridir.

Ortalama mutlak sapma, görüntü dizisinin ortalama değerinden tüm yoğunluk değerlerinin ortalama mesafesidir. Güçlü ortalama mutlak sapma, 10. ve 90. yüzdelerlik dilimlerine eşit veya bu dilimlerin arasında kalan piksel yoğunluk değerlerinin ortalamasının, tüm piksel yoğunluklarının ortalama değerinden farkıdır. Ortalama karekök, tüm yoğunluk değerlerinin ortalamasının kareköküdür. Görüntü değerlerinin büyüklüğünün başka bir ölçüsüdür.

Çarpıklık, yoğunluk değerlerinin dağılımının ortalamaya göre asimetrisini ölçer. Dağılımın kütesinin yoğunlaştığı yere bağlı olarak, bu değer pozitif veya negatif olabilir. Basıklık, görüntü ROI'sindeki değerlerin dağılımının pik noktasının bir ölçüsüdür. Basıklık değerinin yüksek olması, dağılımın kütesinin ortalamadan ziyade uçlara doğru yoğunlaştığı anlamına gelir. Daha düşük basıklık, bunun tersini ifade eder; dağılımın kütesi, ortalama değere yakın bir artışa doğru yoğunlaşır. Çarpıklık ve basıklık parametrelerinin değişiminin histogram eğrisine yansımaları Şekil.13'te gösterilmiştir.

Varyans, ortalama değerinden her bir yoğunluk değerinin karesi alınmış uzaklıkların ortalamasıdır. Homojenlik (uniformity) , her bir yoğunluk değerinin karelerinin toplamının bir ölçüsüdür.



Şekil 13: Histogram eğrisinin çarpıklığı ve basıklığı

2.Şekil Özellikleri

Bu özellik grubuna, ROI veya VOI'nin üç boyutunu ve şeklini tanımlayan özellikler dahildir. Bu özellikler, gri seviye yoğunluk dağılımından bağımsızdır.

Şekil parametrelerinden volüm; ROI içerisindeki voxel sayısının tek bir voxel volümü ile çarpımı sonucu hesaplanır. Yüzey alanı; seçilen ROI'nin mm² cinsinden alanı olup “marching cubes” algoritması ile hesaplanır (22). Sferisite; seçilen ROI'nin bir küreye göre yuvarlaklığının hesaplanmasıdır. Ölçek ve yönelimden bağımsız, boyutsuz bir ölçüdür. Değer aralığı 0 ile 1 arasında değişmektedir. Burada 1 değeri mükemmel bir daireyi gösterir. Uzanım ; ROI şeklindeki en büyük iki temel bileşen arasındaki ilişkiyi gösterir. Düzlük; ROI şeklindeki en büyük ve en küçük temel bileşenler arasındaki ilişkiyi gösterir. En kısa aks uzunluğu; ROI'yi kapsayan elipsoidin en küçük eksen uzunluğunu verir. 2 boyutlu segmentasyon durumunda bu değer 0 olacaktır.

Major aks uzunluğu ; ROI'yi kapsayan elipsoidin en büyük eksen uzunluğunu verir. Minör aks uzunluğu ;ROI çevreleyen elipsoidin ikinci en büyük eksen uzunluğunu verir. Maksimum 2 boyutlu çap-vertikal, koronal düzlemde; maksimum 2 boyutlu çap- satır, sagital düzlemde ve maksimum 2 boyutlu çap- kesit ise aksiyel düzlemde, tümör yüzeyinin örgü köşeleri arasındaki en büyük ikili öklid mesafesi olarak tanımlanır. ROI'nin hacmi, ROI'deki voksel sayısının tek bir voksel hacmiyle çarpılmasıyla yaklaşık olarak bulunur. Bu, hacmin daha az kesin bir tahminidir ve diğer şekil özelliklerinin hesaplanmasında kullanılmaz.

2.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma ve ortanca değerleri kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ile anlamlı ilişkisi bulunan değişkenler açısından cut-off değerleri hesaplanmıştır. Gözlemciler arasındaki uyumu ölçmek için sınıflar arası korelasyon (ICC) testinden faydalanılmıştır. ICC değeri 0,75'in üzerinde saptanan parametreler güvenilir olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya bunlar dahil edilmiştir. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

ROI ile yapılan ölçümlerde yalnızca lenfovasküler invazyon açısından anlamlı sonuç elde edilebilmiş olup, 4 parametre lenfovasküler invazyonu olan olgularda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu parametreler Interquartile Range, Robust Mean Absolute Deviation, Uniformity ve Variance'dır. Şekil özelliklerinden iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametre saptanmamıştır.

VOI ile yapılan ölçümlerde ise ; lenfovasküler invazyonu bulunan olgularda 5, perinöral invazyon bulunan olgularda 7, metastatik lenf nodu bulunan olgularda 9 parametre, ilgili özelliğin negatif olduğu olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Entropy, Mean Absolute Deviation, Robust Mean Absolute Deviation, Uniformity ve Variance parametreleri lenfovasküler invazyonu olan olgularda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Perinöral invazyon açısından VOI ile yapılan ölçümlerde Major Axis Length, Maximum 2D Diameter Row, Maximum 2D Diameter Slice, Maximum 3D Diameter, Minor Axis Length, Surface Area ve Voxel Volume perinöral invazyon göstermeyen olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Servikal metastatik lenf nodu bulunan olgularda ise bulunmayanlara göre Major Axis Length, Maximum 2D Diameter Column, Maximum 2D Diameter Row, Maximum 2D Diameter Slice, Maximum 3D Diameter, Minor Axis Length, Surface Area, Voxel Volume ve Energy değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Grade açısından yapılan ölçümlerde her iki yöntemde de (ROI ve VOI) anlamlı farklılık gösteren sonuç elde edilememiştir. İstatistiksel analiz sonucu anlamlı bulunan parametreler ve kesim değerleri Tablo.10'da özetlenmiştir.

Sonuçlara göre ROI ile elde edilen ölçümlerde az sayıda anlamlı parametre çıkması 3 boyutlu segmentasyonun daha güvenilir olduğunu göstermektedir.

	ROI				VOI			
	ICC	95% Güven Aralığı		p	ICC	95% Güven Aralığı		p
		Üst Sınır	Alt Sınır			Üst Sınır	Alt Sınır	
Şekil Özellikleri								
Elongation	0,681	0,515	0,789	<0,001	0,602	0,397	0,738	<0,001
Flatness	0,000	-0,516	0,340	0,500	0,696	0,538	0,799	<0,001
Least Axis Length	0,000	-0,516	0,340	0,500	0,909	0,861	0,940	<0,001
Major Axis Length	0,864	0,649	0,933	<0,001	0,935	0,891	0,959	<0,001
Maximum 2D Diameter Column	0,903	0,687	0,957	<0,001	0,952	0,908	0,973	<0,001
Maximum 2D Diameter Row	0,833	0,491	0,925	<0,001	0,929	0,878	0,957	<0,001
Maximum 2D Diameter Slice	0,848	0,637	0,923	<0,001	0,847	0,767	0,899	<0,001
Maximum 3D Diameter	0,848	0,637	0,923	<0,001	0,871	0,805	0,915	<0,001
Mesh Volume	0,000	-0,511	0,339	0,500	-0,005	-0,516	0,334	0,510
Minor Axis Length	0,878	0,545	0,949	<0,001	0,942	0,910	0,962	<0,001
Sphericity	0,923	0,711	0,967	<0,001	0,585	0,285	0,748	<0,001
Surface Area	0,883	0,666	0,945	<0,001	0,852	0,754	0,908	<0,001
Surface Volume Ratio	0,986	0,978	0,991	<0,001	0,721	0,576	0,816	<0,001
Voxel Volume	0,926	0,770	0,966	<0,001	0,932	0,897	0,955	<0,001
Histogram Özellikleri								
Percentile10	0,998	0,997	0,999	<0,001	0,999	0,999	0,999	<0,001
Percentile90	0,999	0,999	0,999	<0,001	1	0,999	1,000	<0,001
Energy	0,912	0,728	0,960	<0,001	0,882	0,821	0,922	<0,001
Entropy	0,822	0,434	0,921	<0,001	0,903	0,852	0,936	<0,001
Interquartile Range	0,883	0,786	0,932	<0,001	0,942	0,912	0,962	<0,001
Kurtosis	0,091	-0,300	0,375	0,305	0,253	-0,132	0,507	0,084
Maximum	0,995	0,992	0,997	<0,001	0,914	0,835	0,951	<0,001
Mean Absolute Deviation	0,855	0,635	0,928	<0,001	0,91	0,864	0,941	<0,001
Mean	0,999	0,999	1,000	<0,001	1	0,999	1,000	<0,001
Median	0,999	0,999	1,000	<0,001	1	1,000	1,000	<0,001
Minimum	0,935	0,817	0,969	<0,001	0,939	0,888	0,964	<0,001
Range	0,354	0,005	0,580	0,003	0,683	0,520	0,790	<0,001
Robust Mean Absolute Deviation	0,884	0,780	0,933	<0,001	0,939	0,907	0,960	<0,001
Root Mean Squared	0,999	0,999	1,000	<0,001	1	0,999	1,000	<0,001
Skewness	0,251	-0,075	0,487	0,041	0,551	0,143	0,746	<0,001
TotalEnergy	0,950	0,832	0,978	<0,001	0,882	0,821	0,922	<0,001
Uniformity	0,797	0,558	0,892	<0,001	0,921	0,881	0,948	<0,001
Variance	0,757	0,491	0,842	<0,001	0,843	0,762	0,896	<0,001

Tablo 9: Radyolog 1 ve 2'nin ROI ve VOI yöntemleri ile yaptığı segmentasyonlardan elde edilen özelliklerin ICC değerleri

	Anlamlı Bulunan Histogram Parametresi / Şekil Özelliği	Alan	Standart Hata ^a	Asimptotik Sig. ^b	Asimptotik %95 Güven Aralığı		Optimal Kesim Değeri	Sensitivite	Spesifite
					Alt Sınır	Üst Sınır			
LVI-ROI									
	Interquartile Range	0,684	0,080	0,016	0,528	0,841	>2,6552	%77,78	%58,90
	Robust Mean Absolute Deviation	0,677	0,079	0,021	0,522	0,832	>1,1240	%77,78	%58,90
	Uniformity	0,669	0,079	0,027	0,514	0,824	≤0,0306	%61,11	%75,30
	Variance	0,665	0,082	0,031	0,504	0,827	>5,0881	%72,22	%69,90
LVI-VOI									
	Entropy	0,683	0,068	0,017	0,549	0,817	>5,6913	%88,89	%47,90
	Mean Absolute Deviation	0,660	0,069	0,036	0,524	0,795	>2,0144	%88,89	%46,60
	Robust Mean Absolute Deviation	0,654	0,068	0,044	0,520	0,787	>1,3169	%88,89	%42,50
	Uniformity	0,673	0,068	0,024	0,540	0,806	≤0,0232	%88,89	%49,30
	Variance	0,667	0,069	0,028	0,532	0,802	>10,0727	%66,67	%67,10
PNI-VOI									
	Major Axis Length	0,646	0,061	0,043	0,526	0,766	>25,8675	%85,71	%41,10
	Maximum 2D Diameter Row	0,660	0,062	0,027	0,538	0,782	>30,5368	%76,19	%57,10
	Maximum 2D Diameter Slice	0,685	0,063	0,010	0,561	0,809	>26,7017	%71,43	%62,90
	Maximum 3D Diameter	0,697	0,060	0,006	0,580	0,815	>31,7484	%85,71	%52,90
	Minor Axis Length	0,674	0,067	0,016	0,543	0,806	>22,5826	%66,67	%72,90
	Surface Area	0,684	0,060	0,011	0,566	0,802	>2529,1110	%71,43	%70,00
	Voxel Volume	0,668	0,062	0,020	0,547	0,790	>2736	%90,48	%40,00
MLN-VOI									
	Major Axis Length	0,688	0,056	0,005	0,579	0,798	>25,2089	%92,59	%50,00
	Maximum 2D Diameter Column	0,670	0,057	0,011	0,558	0,783	>24,9815	%92,59	%45,31
	Maximum 2D Diameter Row	0,674	0,060	0,009	0,556	0,791	>34,2262	%59,26	%73,40
	Maximum 2D Diameter Slice	0,686	0,058	0,005	0,573	0,799	>23,27	%92,59	%42,20
	Maximum 3D Diameter	0,696	0,056	0,003	0,587	0,805	>27,7208	%96,30	%37,5
	Minor Axis Length	0,663	0,058	0,015	0,550	0,775	>18,6273	%88,89	%46,90
	Surface Area	0,679	0,058	0,007	0,566	0,793	>2467,7897	%70,37	%70,30
	Voxel Volume	0,674	0,057	0,009	0,563	0,785	>3465	%88,89	%53,10
	Energy	0,658	0,057	0,018	0,546	0,770	>39477066,7	%88,89	%46,90

Tablo 10: Patolojik parametrelere göre ROI ve VOI yöntemleri ile anlamlı bulunan histogram parametreleri ve şekil özelliklerinin isimleri ve cut-off değerleri. ROI=Region of Interest, VOI=Volume of Interest, LVI=Lenfovasküler İnvazyon, PNI= Perinöral İnvazyon, MLN= Metastatik Lenf Nodu

TARTIŞMA

Larenks kanserlerinde tümör yayılımı ve boyundaki lenf nodu tutulum durumu tedavi ve takipte belirleyici rol oynamaktadır. Ancak, hastalığın seyrinde başka prognostik faktörlerin de etkili olabileceği literatürde gösterilmiştir. Hasta yaşı, immunolojik durum, tümör yerleşimi, diferansiasyon derecesi vb. faktörler tedavi yöntemlerinde farklılıklar oluşturabilmektedir (23). Cerrahi sonrası lokal nüks riski özellikle ektranodal yayılım, pozitif cerrahi sınırlar, lenfovasküler invazyon varlığı, perinöral invazyon varlığı, pT3/pT4 ve pN2/pN3 nodal hastalık gibi olumsuz özelliklere sahip hastalarda daha yüksektir (24).

Manni ve ark.'nın çalışmasına göre ameliyat öncesi trakeotomi, tümör yaygınlığı, tümör diferansiyasyonu, histopatolojik durum ve kartilaj invazyonu bulunması prognozu etkileyen faktörlerdir (25). Bir başka kaynakta; larenks kanserli olgularda fizik muayenede ve/veya görüntülemeye metastatik lenfadenopati saptananlarda, klinik ve radyolojik olarak N0 olan olgulara göre prognoz daha kötü olduğu gösterilmiştir (26). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise perivasküler invazyonun lokorejyonel nüksü arttırdığı ve cerrahi ile nüks arasındaki süreyi belirgin derecede kısalttığı bulunmuştur (27). Literatürde yine perivasküler ve perinöral yayılımın boyun metastazında artışa neden olarak sağkalım ve nüksü etkilediğine dair çalışmalar bulunmaktadır (28).

Tıbbi görüntülerden sayısal verilerin elde edilerek bu verilerin total sağkalım, tedavi yanıtı ve tümörlerin histopatolojik yapısı gibi faktörleri predikte etme amacıyla kullanımına radiomics çalışmalar adı verilmektedir (29). Bu çalışmalarda temel olarak yapısal (texture) analiz yöntemi kullanılmaktadır. Yapısal analizin amacı incelenen dokunun internal heterojenitesini değerlendirmek olup bu çalışmaların en geniş uygulama alanı onkolojik hastalıklardır. “Tümör heterojenitesi” kavramı tümöral dokunun sahip olduğu belirli histopatolojik özelliklere bağlı olup, bu heterojenite makroskopik olarak radyolojik görüntülere de yansır. Ancak bu heterojeniteden insan gözünün algılayamayacağı kuantifiye veriler elde etmek için yapısal analiz yöntemi kullanılır. Tümör heterojenliğini araştırmak, kanser araştırmalarında kilit bir noktadır, çünkü heterojenitenin ölçülmesi, tümörleri birbirleriyle kıyaslamak, yeni hedefli

tedaviler geliştirmek, hastalık prognozunu değerlendirmek, belirli bir tedaviye yanıtını belirlemek ve klinik sonuçları tahmin etmek için kullanılabileceğinden önem arz eder. Tümör heterojenliğini tahmin etmeye yönelik yaygın bir yaklaşım olan, histogram analizi, yapısal analizin temel basamaklarından biri olup, özellikle de görüntü piksel ve voksellerinin yoğunluklarına dayanan radiomic özellikler kullanılarak yapılır.

Larenks kanseri ile ilgili literatürde daha önce yayınlanmış radiomics çalışmalar bulunmaktadır. Mevcut çalışmalar daha çok total sağkalım, prognoz ve lokal nüksü predikte etme üzerine kurgulanmıştır. Ancak şimdiye kadar kadar prognostik faktörler üzerine yapılmış BT-histogram çalışması bulunmamaktadır. Ayrıca çalışmamız 2 boyutlu ve 3 boyutlu segmentasyonu kıyaslayan LSHK ile ilgili ilk çalışma olması bakımından farklılık göstermektedir.

Agarwal ve arkadaşlarının 2020 tarihli çalışmasına göre histogram özelliklerinden filtre uygulanarak elde edilen entropinin, lokal ileri larenks ve hipofarenks kanserlerinde lokal kontrol ve larenjektomisiz sağkalım için bir prediktör olduğu ve bu tümörlerin prognozunun tahmin edilmesinde klinik ve radyolojik faktörleri tamamlayabileceği saptanmıştır(30).

Rajgor ve arkadaşları 2021 yılında British Journal of Medicine’da larenks kanserinde radiomics uygulamaları ile ilgili bir sistematik değerlendirme yayınlamışlardır. Bu değerlendirmeye dahil edilen çalışmalar (n = 15), radyomik özelliklerin çeşitli klinik sonuçlarla (evre, tedavi yanıtı, genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım dahil) önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve radiomics özellikleri içeren prediktif modellerin, içermeyenlerden daha üstün olduğunu göstermiştir. İki çalışma ise, bu özelliklerin laringeal kanser evrelemesini iyileştirebileceğini gösterirken, 12 çalışma klinik sonuçlar için prognostik değerini doğrulamıştır (31).

Zhong ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer PET-BT radiomics çalışmasında ise; PET-BT’nin (kemo)radyoterapi alan lokal ileri larenks ve hipofarenks skuamöz hücreli karsinom olgularında, hastalığın erken progresyonunu tahmin edebileceği ortaya konmuştur(32). Guezennec,C. ve ark. genel sağkalım üzerine yaptıkları bir diğer PET-BT çalışmasında ise, 32 LSHK hastasında PET-BT’den elde edilen doku analiz özelliklerinin prognostik değeri değerlendirilmiş ve metabolik tümör hacmi, entropi, enerji ve kabalığın (coarsness) ayırt edici özellikler olduğu ortaya konmuştur(33).

Ulrich, E. ve ark. baş ve boyun kanserli hastalarda (30 hastalık seride 2 hasta LSHK'lu idi) tedavi yanıtının tahmininde başlangıçta elde edilen 18F-florotimidin pozitron emisyon tomografisinden (FLT PET) elde ettikleri radiomics özellik analizine göre ise başlangıçtaki en homojen lezyonların daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(34). Zhang ve arkadaşları ise BT görüntülerinden elde edilen primer lezyonun entropi ve çarpıklık değerlerinin total sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır(35).

Bahig ve arkadaşlarının dual enerji-BT görüntüleri ve iyot haritaları üzerinden, tümör ve metastatik lenf nodlarının volümetrik (VOI) ölçümleri ile yaptıkları 25 hastalık histogram çalışmasında, bu özelliklerin larenks/hipofarenks skuamöz hücreli kanserli hastalarda RT sonrası lokal nüks tahmininde başarılı olduğu ortaya konmuştur(36).

1.PERİNÖRAL İNVAZYON

Perinöral invazyon (PNİ) ilk olarak 1985'te Batsakis tarafından , “sinirlerin içinden, etrafından ve içerisinden invazyonu” (“invasion in, around and through”) olarak tanımlanmıştır(37). PNİ'nin genel olarak kabul gören tanımı sinir kılıfının her 3 katmanında da tümör hücresi görülmesi veya tümörün sinirlere, sinir kılıfının 3 katmanından herhangi birinde, sinirin tüm çevresinin en az %33'ü kadar yakın komşulukta olmasıdır (38).

PNİ, asemptomatik olup insidental saptanabilir veya klinik olarak kraniyal sinirlere ait bulgularla ortaya çıkabilir. PNİ'nin ilk semptomları arasında parestezi ve formikasyon (karıncalanma hissi) yer alır, ancak yavaş yavaş ağrı, uyuşukluk ve fasyal kaslarda zayıflığa ilerleyebilir (Bell felci veya trigeminal nevralji) (39).

Birçok çalışmada PNİ'nin LSHK'nun yanı sıra baş boyun kanserleri üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu bildirilmiş olsa da (40,41), bazı çalışmalar PNİ'nin prognoz üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını ve/veya LSHK hastaları için sağ kalım sonuçlarını etkilemediğini öne sürmüştür (27,42).

Zhu ve arkadaşlarının yaptığı 1272 hastalık çalışmada, 118 PNI-pozitif hasta postoperatif radyoterapi ile tedavi edilmiş olsa bile, PNI-pozitif hastaların PNI-negatif hastalara göre daha kötü prognoz sonuçlarına sahip olduğunu bulunmuştur (43).

Tümör hücreleri, zayıf kan akışı nedeniyle hipoksik bir boşluk olan sinir periferinde (perinevrium) yoğunlaşma eğilimindedir. Bu durum, bu alanlarda düşük radyosensitiviteye yol açar, bu da PNI-pozitif vakalarda gözlenen RT tedavisinin başarısızlığını açıklayabilir (44).

Önceki çalışmalar, PNI pozitif olgularda, nodal tutulum klinik ve görüntüleme bulguları ile saptanamamış olsa da, bölgesel lenf nodu yayılımı oranının arttığını doğrulamıştır (27,28,39,45). Bu sonuç, bu hastalara elektif boyun diseksiyonu yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Ayrıca, baskın nüks paterni lokal olduğundan, hastalığın lokal kontrolünü iyileştirmeyi amaçlayan stratejiler ek olarak düşünülmelidir. Sonuç olarak, PNI varlığı, LSHK hastalarında düşük sağkalım oranlarına sebep olan ve bu hastaların tedavisinde kombine cerrahi ve RT gerekliliğini doğrulayan bir prognostik faktördür (37).

Çalışmamız PNI'ü histopatolojik örneklemeden önce gösterebilmeyi amaçlamaktadır. Bu sayede, erken evre yalnızca RT ile tedavi görecektir olgularda PNI pozitifliği durumunda yalnızca RT ile tedavinin riskli olabileceği, ileride olabilecek nüks ihtimaline karşı cerrahi tedavi gerekliliği düşünülebilir.

İstatistik sonuçlarımıza göre PNI pozitifliği bakımından ROI ile yapılan ölçümlerde anlamlı farklılık gösteren parametre saptanamamıştır. VOI ile yapılan ölçümlerde ise yalnızca şekil özelliklerinden anlamlı farklılık gösteren parametreler saptanabilmiştir. Çalışmamıza göre preoperatif kontrastlı BT görüntülerinden elde edilen histogram özellikleri PNI pozitif olgularda anlamlı farklılık göstermemektedir. PNI pozitif olgularda anlamlı olarak yüksek bulunan şekil özellikleri; yüzey alanı, voksel hacmi, majör aks çapı, 2 boyutlu sagittal, koronal ve aksiyel en uzun çaplar ve en uzun 3 boyutlu çaptır. İlgili parametrelerin kesim değerleri ile sensitivite/spesifite değerleri Tablo.10'da özetlenmiştir. Bu sonuçlara göre PNI pozitifliği daha çok tümör boyutu ve hacmi büyük olan olgularda saptanmaktadır.

Tedavi öncesi tümör volümünün artmış lokal nüks oranları ile korelasyon gösterdiği literatürde gösterilmiştir olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonucu destekler nitelikte veriler daha önce yapılan çalışmalarda mevcuttur(13). Örneğin bir çalışmada; tedavi öncesi BT tümör volümü ≤ 6 ml olan supraglottik kanserlerin , diğer bir çalışmada ise < 3.5 ml olan glottik kanserlerin belirlenen hacim değerlerinden fazla olan tümörlere göre daha iyi prognoz gösterdikleri saptanmıştır (46,47). Mukherji ve arkadaşları < 16 ml hacimli supraglottik tümörler için lokal cerrahi kontrol oranını %98, > 16 ml hacimli tümörler için ise %40 bulmuşlardır(48,49).

2.LENFOVASKÜLER İNVAZYON

Peritümöral lenf veya kan damarlarında tümör embolisinin izlenmesi ile karakterize edilen LVI, tümör hücrelerinin bölgesel lenf düğümlerine metastazının öncüsü olan temel bir histopatolojik parametredir. Lenfatik damarların tümör progresyonunda aktif rol oynadığı bilinmektedir. Pek çok kanser türünde sentinel lenf nodu varlığının kötü prognoz göstergesi olarak değerlendirilir (50).

Lenfovasküler invazyon, baş boyun kanserli hastalar için de önemli bir histopatolojik faktördür. Baş boyun kanserlerinde lenfovasküler invazyonun klinikopatolojik faktörler ve prognoz ile korelasyonunu araştıran birkaç çalışma, larinks karsinomu, dil karsinomu, oral kavite karsinomu ve hipofaringeal karsinom dahil olmak üzere baş boyun kanserlerinde lenfovasküler invazyonun lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (51–54).

2020 yılını Lu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, lenfovasküler invazyonu pozitif olan olgularda postoperatif kombine kemoradyoterapi alan olguların rekürrensiz sağkalım oranlarının yalnızca radyoterapi alanlara göre daha yüksek olduğu sonucu çıkmıştır.

Fletcher ve arkadaşları 2017 yılında, primer olarak radyoterapi veya kemoradyoterapi ile tedavi edilen ancak hastalığı persiste eden ya da nüks gelişen ve bunun üzerine kurtarma larenjektomisi uygulanan 78 hastada yaptıkları çalışmada;

PNI, LVI ya da ikisinin birden pozitif olduğu hastalarda toplam sağkalımın bu iki faktörün de bulunmadığı hastalara göre belirgin azaldığını ortaya koymuşlardır (55).

Çalışmamızda ROI ile yapılan ölçümlerde Uniformity değeri $\leq 0,0306$, Variance değeri ise $> 5,0881$ olan olgularda LVI pozitif bulunmuştur (AUC, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,669, %61,11, %75,30 ve 0,665, %72,22, %69,90).

VOI ile yapılan ölçümlerde ise Variance değeri $\leq 0,0232$ olan ve Uniformity değeri $> 10,0727$ olan olgularda yine LVI pozitifliği bulunmuş olup bu iki değer için AUC, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla 0,667, %66,67, %67,10 ve 0,673, %88,89, %49,30 olarak hesaplanmıştır.

Ayrıca VOI ölçümlerine göre Entropi değeri $> 5,6913$ olan olgularda da %88,9 sensitivite ile LVI pozitifliği bulunmuştur (AUC 0,683). Robust Mean Absolute Deviation ve Mean Absolute Deviation değerleri sırasıyla $> 1,3169$ ve $> 2,0144$ olan olgularda %88,9 sensitivite ile LVI pozitifliği saptanmıştır. LVI pozitifliği ile anlamlı korelasyon gösteren şekil özelliği saptanamamıştır.

Bu parametreler lezyon heterojenitesine işaret etmekte olup, LVI saptanan lezyonların histolojik olarak daha heterojen iç yapıda olduklarının göstergesidir.

3.METASTATİK LENF NODU

Servikal metastatik lenf nodu varlığı, LSHK ‘un evrelemesinde direkt belirleyici bir faktör olduğundan tedavide oldukça kritik rol oynamaktadır. Zhang ve arkadaşlarının 2021 yılında yayınladıkları çalışmada klinik olarak metastatik lenf nodu saptanan (cN+) 83 olgunun lenf nodu diseksiyonu yapıldıktan sonra 65 tanesinin gerçekten metastatik lenf nodu pozitif (pN+) olduğu, 18 tanesinin ise patolojik olarak metastatik lenf nodu olmadığı (pN-) yani preoperatif dönemde yanlış pozitif olarak değerlendirildiği saptanmıştır. Çalışmada sonuç olarak cN+'nın preoperatif görüntüleme teşhisinin, yalnızca lenf nodunun boyutuna göre değil aynı zamanda kontrastlanma paterni ve kontur özelliklerine göre de değerlendirilmesi gerektiği önerilmiştir (56). Ancak boyut dışındaki özelliklerin değerlendirilmesi daha subjektif

olup, bu alanda daha objektif değerlendirme kriterleri olması preoperatif dönemde lenf nodu metastazı varlığını saptamada aydınlatıcı olacaktır.

Literatürde LSHK olgularında metastatik lenf nodu durumunu araştıran çok fazla radiomics çalışması bulunmamaktadır. 117 hastada, VOI kullanılarak yapılan bir MR-radiomics çalışmasında, T2 ve kontrastlı T1 görüntülerinden elde edilen 21 doku analiz özelliğinin servikal lenf nodu tutulumunu tahmin etmede iyi performans gösterdikleri ortaya konulmuştur(57).

Çalışmamızda en fazla anlamlı parametre MLN pozitifliğinde bulunmuştur. VOI ile yapılan ölçümlerden elde edilen bu parametrelerden 8 tanesi şekil özelliği, 1 tanesi ise histogram özelliğidir. Histogram özelliği olarak enerji değeri MLN pozitifliği bulunan olgularda >39477066,7 cut-off değeri ile anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sensitivite %%88,89 , AUC 0,658).

PNI'a benzer şekilde MLN pozitifliği bulunan olgularda da yüzey alanı, majör aks çapı, 2 boyutlu sagittal ve aksiyel en uzun çaplar, en uzun 3 boyutlu çap ve bunlara ek olarak da minör aks çapı ile 2 boyutlu en uzun koronal çap anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İlgili parametrelerin kesim değerleri ile sensitivite/spesifite değerleri tablo 10'da özetlenmiştir.

4.TÜMÖR DİFERANSİASYONU (HİSTOLOJİK EVRE - GRADE)

Tümör histolojik evresi ya da başka bir deyişle tümörün yapısal diferansiasyon derecesi; hücrel anaplazi ya da pleomorfizm, mitotik aktivite indeksi, ekspansiv ya da infiltratif büyüme paterni , inflamatuvar yanıt, nekroz , lenfatik ve vasküler invazyon gibi histopatolojik faktörlere bağlı olarak değerlendirilir. Bu nedenle klinik veya radyolojik olarak kesin bir yorumda bulunmak mümkün değildir.

Histolojik evrenin tümörün biyolojik davranış paternini etkilediği bilinmektedir. Bu korelasyon her zaman geçerli olmasa da , kötü diferansiye kanserler, iyi diferansiye kanserlerle karşılaştırıldığında genellikle daha yüksek metastatik hastalık oranına sahiptir.

Chen ve arkadaşlarının çalışması, tümörlerin farklılaşma derecesinin (grade) MLN için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (58). Mutlu ve arkadaşlarının 118 LSHK hastası üzerinde yaptıkları çalışmada ise MLN pozitifliği iyi diferansiye-G1 tümörlerde 7.3%, orta diferansiye- G2 tümörlerde 53.4%, az diferansiye tümörlerde ise 74.1% oranında saptanmıştır (59). Çalışmamızda ise tümör grade'ini tahmin etmede anlamlı sonuç verecek parametre saptanamamıştır.

5.LİMİTASYONLAR

Hasta sayısının görece az olması ve retrospektif çalışma dizaynı çalışmanın başlıca limitasyonlarıdır. Ayrıca olgu sayılarının incelenen parametrelere göre dengeli dağılmamış olması da istatistiksel açıdan bir başka limitasyondur. Çalışmaya dahil edilen lezyonların larenks subanatomik bölgesine göre farklılık arz etmesi (glottik-subglottik-supraglottik), bu tümörlerin lokalizasyona göre farklı yayılım paternleri göstermesi açısından önemli olmakla birlikte, her kategoriden eşit sayıda tümör bulmak oldukça zordur. Literatürde yapılan çalışmalar da benzer şekilde kurgulanmıştır. Çalışmanın tek merkezli yapılmış olması ya da sonuçların dış merkez verileri ile valide edilmemesi de yapısal analiz çalışmalarında sık karşılaşılan ve bizim çalışmamızda da bulunan bir başka limitasyondur. Son olarak lezyonların düzgün sınırlı olmaması ve bazı çekimlerde kontrast zamanlaması nedeniyle lezyon seçilebilirliğinin düşük olması manuel segmentasyonu zorlaştırmaktadır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre PNI, LVI ve metastatik servikal lenf nodu pozitifliği, bazı preoperatif histogram parametreleri ve şekil özellikleri ile paralellik göstermektedir. Preoperatif kontrastlı BT-histogram parametreleri LSHK olgularında tümör karakterini değerlendirmede ve dolayısıyla prognoz tahmininde faydalı olabilir. Histogram değerlendirmesi yapılırken ROI ve VOI yöntemleri farklılık göstermekte olup , çalışmamıza göre ölçümlerde volümetrik değerlendirme yapılması daha doğru sonuç verecektir.

Tümör diferansiasyonu ile incelenen parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış olup, bununla ilgili daha fazla sayıda hasta içeren ya da yapısal analizin diğer basamaklarını da içeren (ikincil özellikler vb.) çalışmalar anlamlı sonuç verebilir.

Larenks kanseri ve prognostik faktörlerin radyolojik olarak predikte edilebilirliğini göstermek amacıyla daha kapsamlı, mümkün olduğunca prospektif ve iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, radiomics uygulamalarını kliniğe entegre etmek ve standart hale getirmek için daha geniş hasta grupları ile çok merkezli çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1.Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. Nisan 2011;61(2):69-90.
- 2.. Kumar, Abbas, Aster, Deyrup. Robbins Essential Pathology. İçinde Elsevier; 2021.
- 3.Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Intern Med. Eylül 2002;252(3):206-24.
- 4.Hernandez BY, Rahman M, Lynch CF, Cozen W, Unger ER, Steinau M, vd. p16(INK4A) expression in invasive laryngeal cancer. Papillomavirus Res. 09 Mart 2016;2:52-5.
- 5.Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, vd. Effect of HPV Infection on the Occurrence and Development of Laryngeal Cancer: A Review. J Cancer. 23 Temmuz 2019;10(19):4455-62.
- 6.Sobotta Atlas of Anatomy. 16. bs. C. Head, Neck and Neuroanatomy. 2018.
- 7.Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. Otolaryngol Clin North Am. Ağustos 2008;41(4):673-95, v.
- 8.Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin. Ocak 2017;67(1):31-50.
- 9.Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. Cancer Treat Rev. Kasım 2006;32(7):504-15.
- 10.Connor S. Laryngeal cancer: how does the radiologist help? Cancer Imaging. 28 Mayıs 2007;7(1):93-103.
- 11.Amerikan Hastanesi, Radyoloji Klinigi, Istanbul, Türkiye, Celebi I. Larinks. Trd Sem. 10 Temmuz 2019;6(3):432-44.
- 12.Huang BY, Solle M, Weissler MC. Larynx: anatomic imaging for diagnosis and management. Otolaryngol Clin North Am. Aralık 2012;45(6):1325-61.
- 13.Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK. Imaging in laryngeal cancers. Indian J Radiol Imaging. Temmuz 2012;22(03):209-26.

- 14.Becker M, Zbären P, Delavelle J, Kurt AM, Egger C, Rüfenacht DA, vd. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. Radiology. Mayıs 1997;203(2):521-32.
- 15.Beitler JJ, Muller S, Grist WJ, Corey A, Klein AM, Johns MM, vd. Prognostic accuracy of computed tomography findings for patients with laryngeal cancer undergoing laryngectomy. J Clin Oncol. 10 Mayıs 2010;28(14):2318-22.
- 16.Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. 2018.
- 17.Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. Şubat 2019;31(1):1-11.
- 18.Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, vd. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. JCO. 10 Nisan 2018;36(11):1143-69.
- 19.Suárez C, Rodrigo JP. Transoral Microsurgery for Treatment of Laryngeal and Pharyngeal Cancers. Curr Oncol Rep. Nisan 2013;15(2):134-41.
- 20.Marks SC. Conservation laryngeal surgery. Curr Oncol Rep. 1999;1(2):99-104.
- 21.Fedorov A, Beichel R, Kalpathy-Cramer J, Finet J, Fillion-Robin JC, Pujol S, vd. 3D Slicer as an image computing platform for the Quantitative Imaging Network. Magn Reson Imaging. Kasım 2012;30(9):1323-41.
- 22.Lorensen WE, Cline HE. Marching cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. İçinde: Proceedings of the 14th annual conference on Computer graphics and interactive techniques - SIGGRAPH '87 [Internet]. Not Known: ACM Press; 1987 [a.yer 24 Haziran 2022]. s. 163-9. Erişim adresi: <http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=37401.37422>
23. Larenks kanserlerinde prognostik faktörler. Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2008;18(4):221-226
- 24.Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, Jacobs J, Fu KK, Ang KK, vd. Precisely defining high-risk operable head and neck tumors based on RTOG #85-03 and #88-24: targets for postoperative radiochemotherapy? Head Neck. Ekim 1998;20(7):588-94.

- 25.Manni JJ, Terhaard CHJ, de Boer MF, Croll GA, Hilgers FJM, Annyas AA, vd. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. The American Journal of Surgery. Aralık 1992;164(6):682-7.
- 26.Engin K, Erişen L. Baş-boyun kanserlerinde boyuna yaklaşım. İçinde: Baş-boyun kanserleri. İstanbul.: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. s. 437-502.
- 27.Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Onerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. Am J Otolaryngol. Nisan 1998;19(2):83-8.
- 28.Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2000;257(7):389-92.
- 29.Eloyan A, Yue MS, Khachatryan D. Tumor heterogeneity estimation for radiomics in cancer. Stat Med. 30 Aralık 2020;39(30):4704-23.
- 30.Agarwal JP, Sinha S, Goda JS, Joshi K, Mhatre R, Kannan S, vd. Tumor radiomic features complement clinico-radiological factors in predicting long-term local control and laryngectomy free survival in locally advanced laryngo-pharyngeal cancers. Br J Radiol. 01 Mayıs 2020;93(1109):20190857.
- 31.Rajgor AD, Patel S, McCulloch D, Obara B, Bacardit J, McQueen A, vd. The application of radiomics in laryngeal cancer. Br J Radiol. Aralık 2021;94(1128):20210499.
- 32.Zhong J, Frood R, Brown P, Nelstrop H, Prestwich R, McDermott G, vd. Machine learning-based FDG PET-CT radiomics for outcome prediction in larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. Clin Radiol. Ocak 2021;76(1):78.e9-78.e17.
- 33.Guezennec C, Robin P, Orlhac F, Bourhis D, Delcroix O, Gobel Y, vd. Prognostic value of textural indices extracted from pretherapeutic 18-F FDG-PET/CT in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. Şubat 2019;41(2):495-502.
- 34.FLT PET Radiomics for Response Prediction to Chemoradiation Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer - PubMed [İnternet]. [a.yer 18 Haziran 2022]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30854454/>
- 35.Zhang H, Graham CM, Elci O, Griswold ME, Zhang X, Khan MA, vd. Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: CT Texture and

Histogram Analysis Allow Independent Prediction of Overall Survival in Patients Treated with Induction Chemotherapy. *Radiology*. Aralık 2013;269(3):801-9.

36.Bahig H, Lapointe A, Bedwani S, de Guise J, Lambert L, Filion E, vd. Dual-energy computed tomography for prediction of loco-regional recurrence after radiotherapy in larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma. *Eur J Radiol*. Ocak 2019;110:1-6.

37.Mesolella M, Iorio B, Misso G, Luce A, Cimmino M, Iengo M, vd. Role of perineural invasion as a prognostic factor in laryngeal cancer. *Oncol Lett*. Nisan 2016;11(4):2595-8.

38.Liebig C, Ayala G, Wilks JA, Berger DH, Albo D. Perineural invasion in cancer: a review of the literature. *Cancer*. 01 Ağustos 2009;115(15):3379-91.

39.Mendenhall WM, Ferlito A, Takes RP, Bradford CR, Corry J, Fagan JJ, vd. Cutaneous head and neck basal and squamous cell carcinomas with perineural invasion. *Oral Oncol*. Ekim 2012;48(10):918-22.

40.Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, vd. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 06 Mayıs 2004;350(19):1945-52.

41.Tai SK, Li WY, Chu PY, Chang SY, Tsai TL, Wang YF, vd. Risks and clinical implications of perineural invasion in T1-2 oral tongue squamous cell carcinoma. *Head Neck*. Temmuz 2012;34(7):994-1001.

42.Santos TS, Estêvão R, Antunes L, Certal V, Silva JC, Monteiro E. Clinical and histopathological prognostic factors in locoregional advanced laryngeal cancer. *J Laryngol Otol*. Ekim 2016;130(10):948-53.

43.Zhu X, Duan F, Zhu Y, Shi X, Sun S, Cheng Y, vd. Perineural Invasion as a Prognostic Factor in Laryngeal Squamous Cell Cancer: A Matched-Pair Survival Analysis. *Cancer Invest*. Ekim 2021;39(9):734-40.

44.Selçukbiricik F, Tural D, Büyükünel E, Serdengeçti S. Perineural invasion independent prognostic factors in patients with gastric cancer undergoing curative resection. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(7):3149-52.

45.Kropp L, Balamucki CJ, Morris CG, Kirwan J, Cогnetta AB, Stoer CB, vd. Mohs resection and postoperative radiotherapy for head and neck cancers with incidental perineural invasion. *Am J Otolaryngol*. Ekim 2013;34(5):373-7.

46. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Ağustos 1990;19(2):485-90.
47. Lee WR, Mancuso AA, Saleh EM, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. Can pretreatment computed tomography findings predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy alone? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 Mart 1993;25(4):683-7.
48. Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, Weissler M, Shockley W, Castillo M. Tumor volume: an independent predictor of outcome for laryngeal cancer. *J Comput Assist Tomogr*. Şubat 1999;23(1):50-4.
49. Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, Weissler M, Shockley W, Stone JA, vd. The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Head Neck*. Mayıs 2000;22(3):282-7.
50. Ma Q, Dieterich LC, Detmar M. Multiple roles of lymphatic vessels in tumor progression. *Curr Opin Immunol*. Ağustos 2018;53:7-12.
51. Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, Sonoda I, Ohyama Y, Okada N, vd. Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas. *Oral Oncol*. Nisan 2012;48(4):320-4.
52. Fives C, Feeley L, O'Leary G, Sheahan P. Importance of lymphovascular invasion and invasive front on survival in floor of mouth cancer. *Head Neck*. Nisan 2016;38 Suppl 1:E1528-1534.
53. Saito Y, Omura G, Yasuhara K, Rikitake R, Akashi K, Fukuoka O, vd. Prognostic value of lymphovascular invasion of the primary tumor in hypopharyngeal carcinoma after total laryngopharyngectomy. *Head Neck*. Ağustos 2017;39(8):1535-43.
54. Close LG, Brown PM, Vuitch MF, Reisch J, Schaefer SD. Microvascular invasion and survival in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Kasım 1989;115(11):1304-9.
55. Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, Valentino J, Brill YM, Dressler EV, vd. Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal cancer. *Head Neck*. Ekim 2017;39(10):2021-6.

- 56.Zhang H, Hu G. [Risk and prognostic analysis of cervical lymph node metastasis in cN+ laryngeal squamous cell carcinoma]. Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. Aralık 2021;35(12):1115-1119;1123.
- 57.Jia CL, Cao Y, Song Q, Zhang WB, Li JJ, Wu XX, vd. [Radiomics nomogram of MR: a prediction of cervical lymph node metastasis in laryngeal cancer]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 07 Aralık 2020;55(12):1154-61.
- 58.Chen LY, Weng WB, Wang W, Chen JF. Analyses of High-Risk Factors for Cervical Lymph Node Metastasis in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Establishment of Nomogram Prediction Model. Ear Nose Throat J. Eylül 2021;100(5_suppl):657S-662S.
- 59.Mutlu V, Ucuncu H, Altas E, Aktan B. The Relationship between the Localization, Size, Stage and Histopathology of the Primary Laryngeal Tumor with Neck Metastasis. Eurasian J Med. Şubat 2014