

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYASYON ONKOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**ORGAN KORUYUCU YAKLAŞIM İLE KÜRATİF RADYOTERAPİ
UYGULANAN
LARİNKS KANSERLİ HASTALARIMIZIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İlker TOSUN

(UZMANLIK TEZİ)

Danışman Öğretim Üyesi
Prof. Dr. Mustafa ESASSOLAK

İzmir

2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aŐamasında desteklerini esirgemeyen EÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri sayın Prof. Dr. Serdar ÖZKÖK, sayın Prof. Dr. Deniz YALMAN, sayın Prof. Dr. Zeynep ÖZSARAN, sayın Prof. Dr. Ayfer HAYDAROĞLU, sayın Prof. Dr. Arif Bülent ARAS, sayın Doç. Dr. Serra KAMER, sayın Doç. Dr. Senem ALANYALI, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Mustafa ESASSOLAK ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yavuz ANACAK'a en içten teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmama verdiği katkılardan ötürü CBÜTF Halk Sağlığı Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Erhan ESER'e teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum uzman doktorlarımıza, sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizde görev yapan tüm hemşire ve klinik personele teşekkür ederim.

Son olarak, eğitimim süresince her zaman yanımda olan ve büyük bir sabırla bana yardımcı olan annem Aydanur TOSUN, babam Bülent TOSUN ve kardeşim Alper TOSUN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Tosun, İ., Organ Koruyucu Yaklaşım İle Küratif Radyoterapi Uygulanan Larinks Kanserli Hastalarımızın Retrospektif Değerlendirilmesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Tezi. İzmir, 2013.

Larinks kanserinin tedavisi cerrahi veya definitif radyoterapidir. Bu tez çalışmasında 2005 – 2010 yılları arasında kliniğimizde organ koruyucu yaklaşım ile küratif radyoterapi uygulanan 46 larinks kanserli hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 43 ile 82 arasında değişmekte olup, medyan yaş 62.5 olarak hesaplanmıştır. Hastaların çoğunluğu erkektir (% 93.5). Evre 2 hastalık % 13, lokal ileri evre hastalık ise % 87' yi oluşturmaktadır. 36 hastaya (%78.3) RT' nin yanında KT verilmiştir. 4 hasta (%8.7) indüksiyon KT ve RT ile eşzamanlı KT (KRT), 32 hasta (%69.5) ise KRT ile tedavi edilmiştir. Evre 2 hastalarda 5 yıllık genel sağkalım (GSK) oranı %75, kanser spesifik sağkalım (KSS) oranı %100, lokal bölgesel kontrol (LBK) oranları %100'dür. Lokal ileri evre hastalarda 5 yıllık GSK oranı %46, KSS oranı %91, LBK oranı %75 olarak hesaplanmıştır. Definitif RT, KRT ve indüksiyon KT + KRT grupları arasında anlamlı GSK ve LBK farkı bulunmamıştır. 6 hastada (%13) RT sonrası lokal nüks saptanmıştır. Nüks eden hastaların 2' sine (%4.3) kurtarma cerrahisi, 3' üne (%6.5) KT, 1' ine (%2.1) ikinci seri küratif RT uygulanmıştır. Nüks eden hastalardan yalnız biri hayattadır ve kurtarma cerrahisi ile tedavi edilmiştir. Güncel verilere göre 46 hastanın 22' si hayattadır. Bu hastalara uzun dönem yan etki değerlendirmesi için EORTC QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülü uygulanmıştır. Ortalama genel sağlık durumu skoru 68 olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızda en yüksek QLQ-C30 semptom skorları halsizlik ve konstipasyon olarak saptanmıştır. Fonksiyonel ölçeklerin içinde en kötü skorlar ise fiziksel ve duygusal fonksiyona aittir. H&N-35 modülünde en yüksek semptom skorları sırasıyla ağız kuruluğu, tükürük katılığı, cinsellikte azalma olarak hesaplanmıştır. Ses kalitesi; 8 hastada (%17.8) mükemmel, 26 hastada (%57.8) iyi, 9 hastada (%20) orta seviye olarak gözlemlenmiştir. Tarama sonucu ulaştığımız sonuçlar literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Larinks kanseri, radyoterapi, radyokemoterapi, nüks, yaşam kalitesi değerlendirmesi, EORTC QLQ-C30, EORTC H&N-35.

ABSTRACT

Tosun, İ., Retrospective Study of Larynx Cancer Patients Treated with Organ-Preserving Radiotherapy , Ege University, Faculty of Medicine, Thesis in Radiation Oncology. İzmir, 2013.

Primary treatment of larynx cancer is surgery or definitive RT. In this thesis 46 larynx cancer patients treated with organ-preserving RT at our clinic between 2005 and 2010 were evaluated retrospectively. Patients' median age were 62.5 (range 43-82) and most of them were male gender (93.5%). 13% of patients were stage 2, 87% were locally advanced disease. CT was administered to 36 patients (78.3%). 4 patients (8.7%) received induction CT and CCRT, 32 patients (69.5%) received CCRT. For patients with stage 2 disease 5YOS was 75%, 5YCSS was 100%, 5YLRC 100%. For patients with locally advanced disease 5YOS was 46%, 5YCSS was 91%, 5YLRC 75%. There was no significant OS and LRC difference between definitive RT, induction CT + CCRT and CCRT groups. Local recurrence were detected in 6 patients (13%) after RT. 2 (4.3%) of them were treated with salvage surgery, 3 (6.5%) of them were treated with salvage CT, 1 (2.1%) of them were treated with salvage RT. In this recurrence group (6 patients) only one patient is alive and treated with surgery. Up to actual follow-up, 22 of 46 patients are alive and we performed EORTC QLQ-C30 questionnaire and its H&N-35 module to these patients to evaluate late side effects of RT. Mean global health status score was calculated 68. Highest QLQ-C30 symptom scores were fatigue and constipation. Lowest functional scores were belong to physical and emotional functions. According to H&N-35 module dry mouth, sticky saliva, less sexuality ranked the lowest scores sequentially. Voice quality was reported as perfect quality in 8 patients (17.8%), good quality in 26 patients (57.8%), moderate quality in 9 patients (20%). the results of this retrospective study were discussed based on the literature data.

Keywords: larynx cancer, radiotherapy, chemoradiotherapy, recurrence, quality of life, EORTC QLQ-C30, EORTC H&N-35.

KISALTMALAR

10Y	10 Yıllık
5Y	5 Yıllık
5YCSS	5 Years Cancer Spesific Survival
5YLRC	5 Years Locoregional Control
5YOS	5 Years Overall Survival
AJCC	American Joint Committee on Cancer
Ark	Arkadaşları
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CCRT	Concomitant Chemoradiotherapy
cGy	Santigrey
GA	Güven Aralığı
cm	Santimetre
CT	Chemotherapy
ÇA	Çeyrekler açıklığı
Diff	Diferansiye
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ERT	Eksternal Radyoterapi
FACT-H&N	Functional Assessment of Cancer Therapy - Head and Neck
GSK	Genel Sağkalım
Gy	Grey

Hb	Hemoglobin
HR	Hazard Ratio
HSK	Hastaliksız Sağkalım
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
KRT	Eşzamanlı kemoradyoterapi
KSS	Kanser Spesifik Sağkalım
KT	Kemoterapi
LBK	Lokal Bölgesel Kontrol
LSK	Larenjektomisiz Sağkalım
MACH-NC	Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer
N+	Lenf nodu metastazı pozitif
PARSPORT	Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer
PF	Cisplatin, 5-Flourouracil
Post-op	Post-operatif
RT	Radyoterapi
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
scc	Skuamoz hücreli karsinom
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
Tm	Tümör
TPF	Docetaxel, Cisplatin, 5-Flourouracil
YK	Yaşam Kalitesi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

İÇİNDEKİLER

SİMGELER ve KISALTMALAR

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Anatomi.....	2
2.1.1. Yerleşim	2
2.1.2. Kıkırdaklar	3
2.1.3. Lenfatik Drenaj.....	4
2.2 Yayılım Yolları	4
2.2.1. Glottik Tümörler.....	4
2.2.2. Supraglottik Tümörler	5
2.2.3. Subglottik Tümörler	5
2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji	5
2.4. Patoloji	6
2.5. Evreleme.....	7
2.6. Genel Tedavi Prensipleri	10
HASTALAR ve YÖNTEM	11
3.1. Hasta Özellikleri	11
3.2. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi	14
3.3. İstatistiksel Analiz	15

BULGULAR.....	16
4.1. Kronik Yan Etki Değerlendirmesi-Bulgular	19
TARTIşMA.....	24
5.1. Erken Evre Larinks Kanseri	24
5.2. Lokal İleri Evre Larinks Kanseri	26
5.2.1. Kombine Tedavi Modalitesi	27
5.3. Nüks Larinks Kanseri	31
5.4. İkincil Kanserler	32
5.5. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi	32
SONUÇ ve ÖNERİLER	36
KAYNAKLAR	38
EKLER	49

GİRİŞ

Larinks kanseri yaklaşık olarak tüm baş-boyun kanserlerinin üçte/dörtte biri gibi bir oranda görülmektedir. Amerika'da her yıl 12000 yeni hasta larinks kanseri tanısı almaktadır. SEER programından alınan en güncel verilere göre (2005-2009) genel insidans her 100.000 kişiden 3.4'üdür, larinks kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşı 65'tir ve %4'ten azı 45 yaşından küçüktür (40). Tütün kullanımı larinks kanseri gelişimi ile yakından ilişkilidir (19).

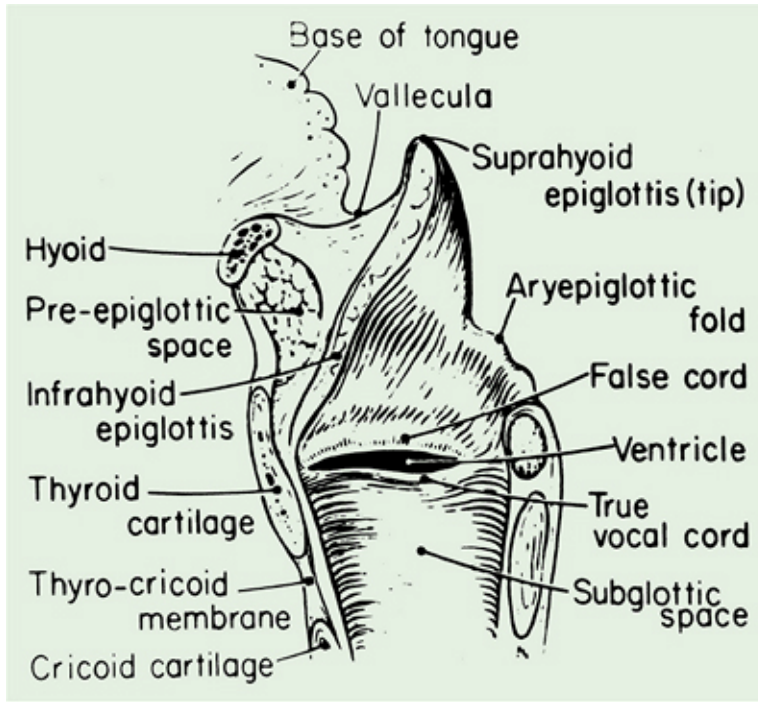
Larinks kanserinin primer tedavisi cerrahi veya radyoterapi ± eşzamanlı kemoterapidir. Larinksin anatomik lokalizasyonu nedeni ile, yapılacak olan küratif cerrahi sonucu hastanın nefes alma, beslenme ve konuşma gibi vital fonksiyonları etkilenir. Bunun yanında değişen dış görünüş yüzünden sosyal fonksiyonları bozulabilir ve hastanın yaşam kalitesi olumsuz etkilenir (27). Yapılan çalışmalar genelde retrospektif özellikte olsa da erken veya lokal orta / ileri evre larinks kanserinde küratif radyoterapi ile hastalık kontrol oranları cerrahi ile benzerdir (3). 1991 yılında larinksin korunarak tedavi edilmesi ile ilgili ilk yayınlanan çalışmadan (20) sonra, organ koruyucu yaklaşımlar hızla yayılmaya başlamıştır (20-26). Larinksin fonksiyonel öneminden dolayı, kanseri kontrol ederken minimal fonksiyon kaybı ile tedaviyi tamamlamak en önemli hedeflerden biri haline gelmiştir (28). Küratif tedavi uygulanan baş-boyun tümörlü hastalarda yan etkileri görmek ve hastanın genel durumunu anlamak için yaşam kalitesi değerlendirmesi yapılması çok önemlidir (29). Literatürde baş-boyun tümörlü hastalarda yaşam kalitesi değerlendirmesi ile ilgili bir çok çalışma olmakla birlikte, küratif radyoterapi ile tedavi edilen larinks kanseri tanılı olgularda yaşam kalitesi değerlendirmesi ile ilgili az sayıda araştırma vardır (30-32).

Bu tez çalışmasında, kliniğimizde 2005-2010 yılları arasında organ koruma amaçlı definitif RT ile tedavi edilmiş larinks kanseri tanılı olguların tedavi sonuçları ve bu sonuçlara etki eden faktörler incelenmiştir. Bunun yanında EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülü kullanılarak uzun dönem yan etki değerlendirmesi yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Larinks supraglottik,glottik ve subglottik olarak 3 bölgeye ayrılır. Supraglottik bölgede epiglot,yalancı vokal kordlar, ventriküller, ariepiglottik foldlar ve aritenoidler vardır. Glottik bölgede gerçek vokal kordlar ve anterior komissür bulunur. Subglottik alan ise vokal kordların aşağısını kapsar (Şekil 2.1.) (2).



Şekil 2.1. Larinksin bölümleri

2.1.1. Yerleşim

Larinks dil kökü ile trakea arasında,orta hatta, yer alır. Vertikal uzanımı 4., 5. ve 6. servikal vertebraları kapsar (Tablo 2.1.) (1).

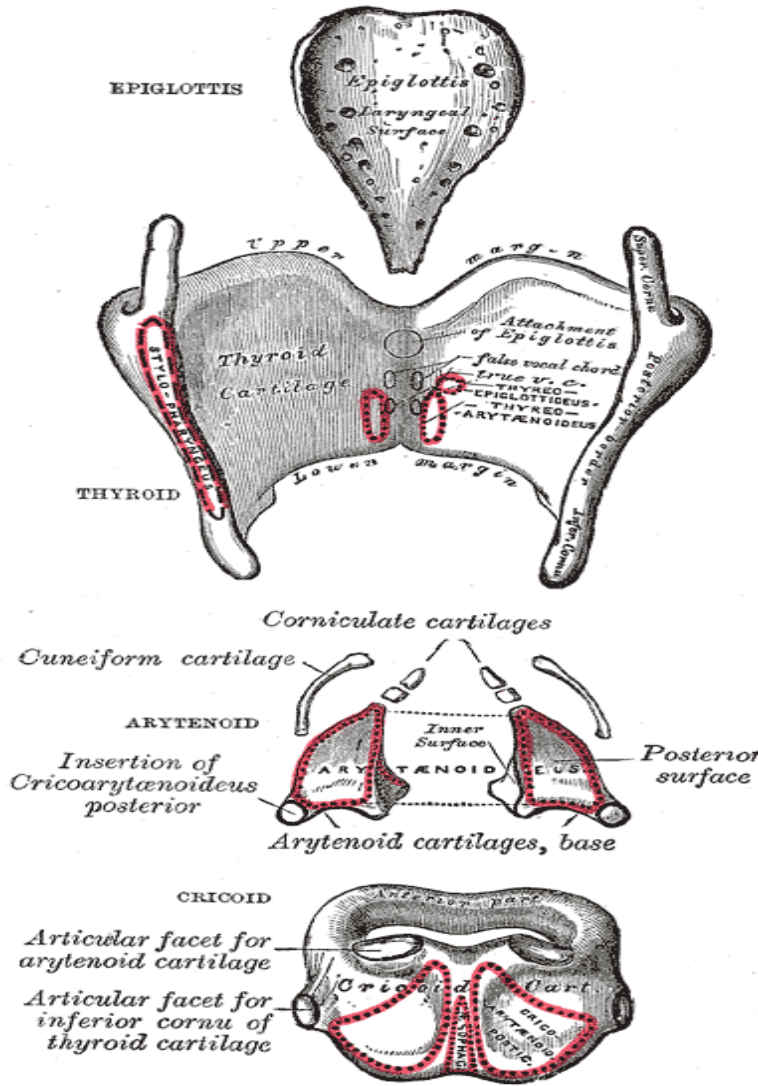
Tablo 2.1. Sappey'e göre erişkin larinksinin ortalama ölçüleri:

	ERKEK	KADIN
Uzunluk	44 mm	36 mm
Transvers çap	43 mm	41 mm
Antero-posterior çap	36 mm	26 mm
Çevresi	136 mm	112 mm

(1)

2.1.2. Kıkırdaklar

3 tek ve 3 çift olmak üzere 9 adet kıkırdağı vardır; tiroid,krikoid,epiglot, 2 aritenoid, 2 kornikulat ve 2 kuneiform kıkırdağ (Şekil 2.2.) (1).



Şekil 2.2. Larinksin kıkırdakları

2.1.3. Lenfatik Drenaj

Supraglottik bölgedeki yapılar zengin bir lenfatik kapiller pleksusuna sahiptir. Bu lenfatikler preepiglottik aralıktan ve tirohyoid membrandan geçerek subdigastrik lenf nodlarında sonlanırlar, çok az bir grup ise orta internal juguler zincir lenf nodlarına drene olur.

Gerçek vokal kordların kapiller lenfatikleri yoktur, bu yüzden lenfatik yayılım sadece tümör supraglottik ya da subglottik alana yayılırsa olur.

Subglottik alanın lenfatik kapillerleri krikotiroid membrandan geçerek pretrakeal (delphian) lenf nodlarına drene olurlar. Bunun yanında bu bölgenin lenfatikleri krikotrakeal membrandan geçerek paratrakeal ve inferior juguler zincir lenf nodlarına da drene olabilirler.(2)

2.2. Yayılım Yolları

2.2.1. Glottik Tümörler

Çoğu glottik tümörler, gerçek vokal kordların ön 2/3'ünden kaynaklanır. Bu tümörler yavaş büyürler ve supraglottik veya subglottik yayılım yapabilirler. İntrinsik kas tutulumu olursa larinks mobilitesi bozulmaya başlar ve devamında vokal kord fiksasyonu meydana gelir. Daha az sıklıkla kord mobilitesinde bozulmaya yol açan tutulum rekürren laringeal sinir tutulumudur.

Gerçek vokal kord mukozasının lenfatik drenajı ileri derece sınırlıdır bu yüzden T1 ve T2 lezyonlar için lenf nodu metastazı insidansı %5, T3 ve T4 lezyonlar için %20'dir (5).

2.2.2. Supraglottik Tümörler

Suprahoid epiglottik tümörler büyük boyutlara ulaşana kadar semptom vermeden ilerleyebilir. Bu tümörler epiglottu erode edebilirler ve radyoterapi sonrasında sadece küçük bir epiglott kalıntısı geride kalabilir.

İnfrahoid epiglottik lezyonlar anterior ya da sirkumferansiyel yayılma eğilimi gösterirler. Devamında vallekula, faringoepiglottik fold ve dil kökünü infiltre edebilirler.

Ariepiglottik foldan kaynaklanan lezyonlar anteromedial olarak epiglotta, posteriorda aritenoidlere, inferiorda yalancı kordlara, lateralde priform sinüslere yayılabilirler.

Tanı anında supraglottik tümörlerin %55'inde lokal lenf nodu metastazı görülür. Bu bölgenin lenf akımı priform sinüslerden geçerek juguler zincire (özellikle üst ve orta juguler bölge) drene olur(3).

2.2.3. Subglottik tümörler

Subglottik tümörler inferiorda trakeaya, krikotiroid membrandan çıkarak boyuna ya da direkt olarak krikoid kartilaja yayılabilirler (3).

2.3. Epidemiyoloji ve Etyoloji

Larinks kanseri tanısı alan hastaların medyan yaşı 65'tir. %4'ten azı 45 yaşından küçüktür. Kadınlara göre erkek hasta sayısı yaklaşık 6 kat daha fazladır. Siyah ırkta görülme sıklığı beyaz ırktan daha fazladır (40).

Sigara kullanımı ile larinks kanseri gelişimi arasında çok güçlü bir ilişki vardır. Aktif ve sürekli sigara içenler yüksek risk, eski içiciler ise orta risk grubundadır (9,10).

Alkol kullanımının bağımsız olarak larinks kanserine yol açtığından çok tütün ile sinerjistik etki yaptığına inanılıyor (11). Bunların dışında asbestoz (10,12,13), mustard gazı, nikel, katran gibi maddelere maruziyet de larinks kanseri ile ilişkilendirilmiştir (14).

Özellikle sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserinde gastroözefageal reflünün neden olabileceği düşünülmektedir (17,18). Ayrıca reflü postkrikoid kanserde sık görülmektedir.

Human papillomavirus baş-boyun kanserleri ile de ilişkilendirilmiştir. Larinks kanserine yol açtığı gösterilse de çalışmalar genelde retrospektiftir. HPV-16 en sık neden olan alt gruptur (15,16).

2.4. Patoloji

Neredeyse larinksin tüm malign tümörleri yüzey epitelinden kaynaklanır ve bu yüzden genelde skuamoz hücreli karsinom ya da onun varyantlarından biridirler(2). Larinks karsinomları genelde iyi diferansiyedir. Karsinoma in-situ, lamina propriyayı geçmeyen ve sadece epitel kalınlaşması ile giden karsinomatöz değişikliklerdir. Klinik görünümü beyaz veya gri mukoza kalınlaşması şeklindedir. Bazal membran penetrasyonu var ise tanı invaziv karsinoma dönüşür (3).

Daha az sıklıkta larinksin skuamoz hücreli karsinomunun varyantları görülebilir. Bunların arasında en sık görüleni verriköz karsinomlardır ve tüm larinks kanserlerinin yaklaşık %4'üne tekabül eder. Genelde yavaş büyüme paterni gösteren büyük ekzofitik lezyonlardır (4).

Larinksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomları supraglottik bölgede ve çok nadir olarak görülür fakat hızlı büyüme ve erken yayılma potansiyeli göz önünde bulundurulmalıdır. Bu tip kanserler kemoterapiye iyi yanıtlıdır . Diğer görülebilen nadir larinks tümörleri arasında kemodektoma, karsinoid tümör, yumuşak doku sarkomu, lenfoma ve plazmositoma sayılabilir (2).

2.5. Evreleme

AJCC'nin 2010 yılında yayınladığı kılavuzda, larenks kanserlerinin evrelemesinde, 2002 yılındaki yayınlanan 6. versiyona göre bazı değişiklikler yapılmıştır. T4 hastalık T4a (orta ileri evre lokal hastalık) ve T4b (İleri evre lokal hastalık) olarak ikiye ayrılmıştır. Bunun bir sonucu olarak da evre 4 hastalık. Evre 4A, 4B ve 4C olarak tekrar sınıflandırılmıştır (6).

Kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemesinde T evresi, primer tümör evresidir. Temel olarak tutulum bölgesini ve vokal kord hareketliliğini tanımlar. Lenf nodu metastazı veya N evresi, lenf nodu boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evresi, boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir (6).

Larinks Kanseri için AJCC 2010 TNM Evrelemesi

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör bulgusu yok.

Tis: Karsinoma in situ.

Supraglottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

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 alan, paraglottik alan, tiroid kıkırdağın iç korteksi bölgelerinden herhangi birine invazedir.

T4a: Orta ileri evre lokal hastalık.

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: İleri evre lokal hastalık.

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

Glottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

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

T1a: Tümör tek bir vokal kordadır.

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: Orta ileri lokal hastalık.

Tümör tiroid kıkırdağın dış korteksini 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: İleri evre lokal hastalık.

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

Subglottik Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesi

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: Orta ileri lokal hastalık.

Tümör krikoid veya 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: İleri evre lokal hastalık.

Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiş 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: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

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

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

Uzak Metastaz

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 2.2. AJCC 2010-Larinks Kanseri için Evre Gruplaması

	N0	N1	N2	N3
T1	1	3	4A	4B
T2	2	3	4A	4B
T3	3	3	4A	4B
T4A	4A	4A	4A	4B
T4B	4B	4B	4B	4B

2.6. Genel Tedavi Prensipleri

Erken evre glottik larinks tümörleri laser eksizyon, kriyoterapi, stripping, pasiyel larenjektomi veya RT ile tedavi edilebilirler. RT ile lokal kontrol oranları karsinoma in situ tümörler için %95-100, T1 tümörler için %85-95 ve T2 tümörler için %65-80 arası değişir. T3 glottik tümörlerde bildirilen radyoterapi ile kontrol oranları %44-70 arasındadır. T1,T2 ve seçilmiş T3 supraglottik tümörler için ses koruyucu tedavi seçenekleri arasında supraglottik larenjektomi ya da primer RT vardır. Her iki modalite için de lokal kontrol oranları %80-90 arasında değişir. Büyük, infiltratif T3 supraglottik ve T4 larinks tümörleri genelde total larenjektomi ± post-operatif RT ile tedavi edilirler (3).

HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Hasta Özellikleri

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde 2005 – 2010 yılları arasında küratif amaçlı RT uygulanan 46 larinks kanseri tanısı olan hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Hastalara uygulanan tedavi özellikleri Tablo 3.1.' de özetlenmiştir.

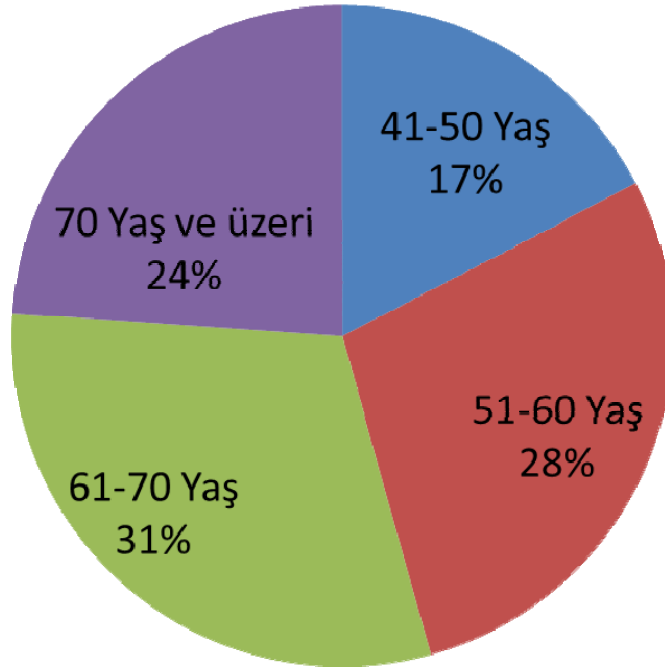
Tablo 3.1. Tedavi Grupları

	Yok	Eşzamanlı haftalık KT	Eşzamanlı 3 haftada 1 KT	İndüksiyon KT sonrası RT+KT	Toplam
Evre 2	1 (%2.2)	5 (%10.9)	0	0	6 (%13)
Evre 3	8 (%17.4)	16 (%34.8)	3 (%6.5)	2 (%4.3)	29 (%63)
Evre 4	1 (%2.2)	5 (%10.9)	3 (%6.5)	2 (%4.3)	11 (%23.9)
Toplam	10 (21.7)	26 (%56.5)	6 (%13)	4 (%8.7)	46 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaşları 43 ile 82 arasında değişmekte olup, medyan yaş 62.5 olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.4.). Hastaların çoğunluğu erkektir (% 93.5). Evre 2 hastalık % 13, lokal ileri evre hastalık ise % 87' yi oluşturmaktadır. Tüm hastalara 6-MV lineer hızlandırıcı ile konformal radyoterapi uygulanmıştır. Hastalara 200 cGy/gün fraksiyon dozlarında ve haftada 5 gün olarak toplam doz aralığı 68-72 Gy olan küratif RT uygulanmıştır. RT; 50 Gy' e kadar primer tümör+ lenfatik alanlar, 50-60 Gy

arası alan küçültülerek primer tümör ve yüksek rikli bölgeler, sonrasında alan daha da küçültülerek ve sadece primer tümör hedeflenerek 68-72 Gy şeklinde verilmiştir. Toplam RT süresi 42 ile 107 gün arası değişmektedir ve ortalama süre 49.5 gün olarak saptanmıştır. 8 hasta (%17.3) cihaz arızası nedeniyle, 2 hasta (%4.3) ise araya giren başka hastalık sebebiyle tedaviye ara vermiştir. 36 hastaya (%78.3) RT' nin yanında KT verilmiştir. Bu grubun içinden 4 hasta (%8.7) indüksiyon KT ve RT ile eşzamanlı KT, 32 hasta (%69.5) ise RT ile eşzamanlı KT ile tedavi edilmiştir. Eşzamanlı KT olarak sadece sisplatin, indüksiyon KT olarak ise sisplatin ve dosetaksel uygulanmıştır. Takip süresi ortalama 32.6 ay olarak bulunmuştur. Hastaların genel özellikleri Tablo 3.2.'de belirtilmiştir.

Güncel verilere göre 46 hastanın 22' si hayattadır. Bu grubun içinden 3 hasta (%13.6) indüksiyon KT ve KRT, 17 hasta (%77.2) ise KRT ile tedavi edilmiştir. 2 (%4.3) hastaya ise sadece RT uygulanmıştır.



Şekil 4.4. Hastaların Yaş Dağılımı

Tablo 3.2. Hasta Özellikleri

Karakteristik	sayı	%
Hasta Sayısı	46	
Yaş,Yıl		
Ortalama	62,2	
Ortanca	62,5	
Aralık	43-82	
Cinsiyet		
Erkek	43	93,5
Kadın	3	6,5
Tümör Yerleşimi		
Supraglottik	24	52,2
Glottik	22	47,8
Subglottik	0	0
Evre		
2	6	13
3	29	63
4	11	23,9
Kemoterapi		
Yok	10	21,7
İndüksiyon+Eşzamanlı	4	8,7
Eşzamanlı-Haftada Bir	26	56,5
Eşzamanlı-3 Haftada Bir	6	13
Radyoterapi Dozu		
<70 Gy	2	4,3
≥70 Gy	44	95,6
Tümör Histopatolojisi		
İyi Derece Diff. Scc	5	10,9
Orta Derece Diff. Scc	38	82,6
İndiferan Malign Tm	1	2,2
Küçük Hücreli Karsinom	2	4,3
Sigara Kullanımı		
Yok	1	2,2
10-20 Paket/Yıl	3	6,5
20-40 Paket/Yıl	11	23,9
>40 Paket/Yıl	15	32,6
Bilinmiyor	16	34,8

3.2. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

EÜTF Radyasyon Onkolojisi Kliniği'nde, 2005-2010 yılları arasında, organ koruyucu yaklaşım ile küratif RT veya KRT uygulanmış 22 non-metastatik larinks kanseri tanılı hasta değerlendirmeye dahil edildi. Düzenli takipleri devam eden hastaların güncel kontrolleri sırasında EORTC QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülünün (QLQ-H&N35) Türkçe versiyonlarını tamamlamaları istendi. Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak larinks kanseri tanısıyla KT veya KRT uygulanmış ve en son kontrollerinde rekürren ya da ikinci primer kanseri tespit edilmemiş ve psikiyatrik açıdan sağlıklı hastalar seçildi. Larinks kanseri evrelemesi AJCC 2010'a göre yapıldı ve hastaların klinik bilgileri geriye dönük olarak tarandı.

Yaşam kalitesi değerlendirmesi için EORTC QLQ-C30 anketinin (33) en güncel şekli olan 3.0 versiyonu kullanıldı (34). Bu anket, belirli hasta ve tedavi gruplarını daha spesifik ve sensitif değerlendirebilmek için tanıya spesifik modüllerle kullanılmaktadır. Kanser spesifik olması, hasta tarafından kolay anlaşılır ve doldurulabilir olması, çok boyutlu yapısı ile birçok çalışmada kullanılmıştır ve valide edilmiştir. Kültürler arası validasyonu ve psikometrik özellikleri tatmin edici boyuttadır (35-37). Anket 30 sorudan oluşmaktadır, bu sorular 5 fonksiyon ölçeği (fiziksel, duygusal, davranış, kognitif, sosyal fonksiyon), 9 semptom ölçeği (halsizlik, bulantı-kusma, ağrı, dispne, uykusuzluk, iştah kaybı, konstipasyon, diyare, finansal zorluklar) ve bir de genel sağlık durumu ölçeği içermektedir.

EORTC QLQ H&N-35 modülü birbirinden farklı evrelerde olabilen tüm baş-boyun kanseri tanılı hastalarda, tümör bölgesine ve farklı tedavi yöntemlerine (ör.cerrahi, RT, KT) bağlı problemleri ölçmek için, QLQ-C30 anketiyle beraber kullanılmak üzere tasarlanmıştır (35,37-39). Modül sosyal fonksiyonu, vücut görüntüsü/seksüaliteyi ve tedaviye bağlı yan etkileri değerlendiren 35 sorudan oluşmaktadır. Kullanılan zaman aralığı "geçen hafta içinde" şeklindedir ve formatı QLQ-C30 anketine oldukça benzemektedir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

İzlem süresi yaşayan hastalar ile son kontrol tarihi ile tedaviye başlama tarihi, ölen hastalar için ise ölüm tarihi ile tedaviye başlama tarihi arasında kalan süre olarak hesaplanmıştır. GS tanı tarihi ile hastanın herhangi bir nedenden dolayı ölüm tarihi arasındaki süre; KSS tanı tarihi ile kansere bağlı ölümler ve komplikasyon nedeniyle ölümler arasındaki süre; HS tanı tarihi ile herhangi bir yineleme (lokal-bölgesel yineleme ve uzak metastaz) ve kansere bağlı ölüm tarihi arasındaki süre; LBK ise lokal ve bölgesel yinelemesiz süre olarak tanımlanmıştır. GS, HS, LBK ve KSS Kaplan-Meier metodu ile hesaplanmış, çok değişkenli analizler Cox regresyon analizi ile yapılmıştır. Tek değişkenli analizler için Log-Rank testi kullanılmıştır.

YK anketlerinin istatistik analizlerinde, değişkenlerin YK skorlarının non-parametrik dağılımları üzerindeki etkilerini karşılaştırırken ikiden fazla değişken için Kruskal-Wallis testi ve çift karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülüne bakıldığında fonksiyon, genel sağlık durumu ve semptomları içeren toplamda 33 YK skoru, her hasta için EORTC QLQ-30 kullanım klavuzunda belirtildiği gibi hesaplanmıştır (34). Bütün ölçekler ve tekli kriter ölçümlerinin aralığı 0 ile 100 arasındadır. Yüksek bir puan iyi bir yanıt seviyesini belirtmektedir. Buna bağlı olarak yüksek bir skor; iyi ve sağlıklı bir fonksiyonu ya da genel sağlık durumunu belirtirken, yüksek bir semptom skoru problemlili/hastalıklı bir durumu gösterir.

Tüm istatistiksel analizler IBM® SPSS® Statistics Version 20 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hastaların toplam takip süresi 2 ile 80 ay arasında değişmektedir. Medyan takip süresi 27.5 aydır. Ölen hastaların çoğunluğu (%75) larinks kanseri dışı nedenlerle ölmüştür. 22 hastanın (%47.8) sağ ve sağlıklı olarak takipleri devam etmektedir. 3 hastanın (%6.5) güncel durumuna nüfus müdürlüğünden ve sosyal güvenlik kurumundan yapılan araştırmalara rağmen ulaşılamadı.

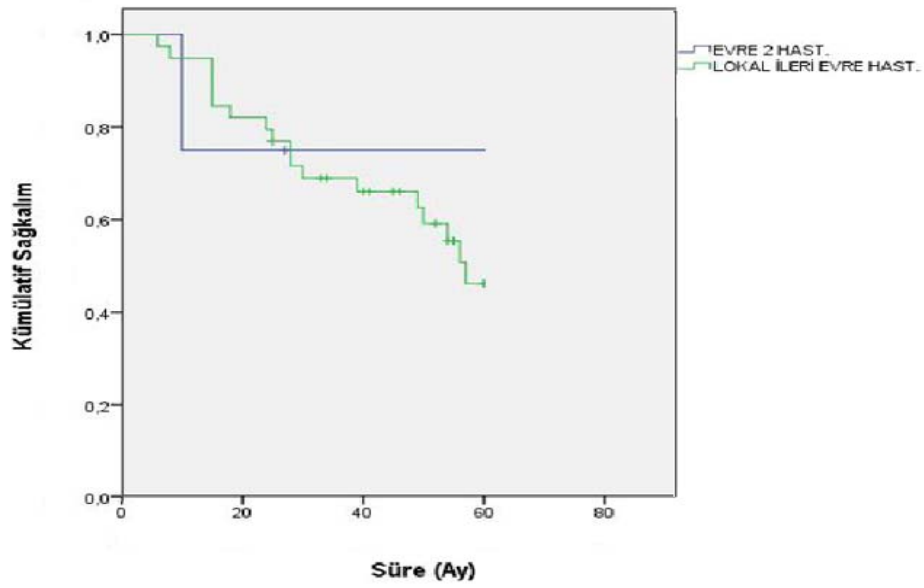
Evre 2 hastalarda 5 yıllık GSK oranı %75, KSS oranı %100, LBK oranı %100'dür. Lokal ileri evre hastalarda 5 yıllık GSK oranı %46, KSS oranı %91, LBK oranı %75'dir (Şekil 4.1., 4.2., 4.3.). Sadece KRT alan hastalardan ikisine tedaviye bağlı akut yan etki nedeniyle trakeotomi açılmıştır, diğer hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdir. Tüm hastalara bakıldığında lokal-bölgesel yineleme medyan 9 ayda görülmüştür (6-12 ay). Supraglottik tümörlerin 5Y KSS sonuçları glottik tümörlere göre anlamlı olarak daha iyi çıkmıştır (p:0.03). Prognostik faktör olarak incelenen parametrelerin tek değişkenli analiz sonuçları Tablo 4.1.' de belirtilmiştir. Çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör bulunmamıştır.

6 hastada (%13) RT sonrası nüks saptanmıştır. 3 hastada (%6.5) lokal yineleme, 3 hastada (%6.5) lokal bölgesel yineleme saptanmıştır. Bunların içinden 3 hasta (%6.5) larinks kanserine bağlı, 2 hasta (%4.3) başka nedenle ex olmuştur. Nüks eden hastaların 2' sine (%4.3) kurtarma cerrahisi, 3' üne (%6.5) KT, 1' ine (%2.1) küratif reirridasyon uygulanmıştır. RT sonrası nüks saptanan hastalardan sadece biri hayattadır. Bu hastaya nüks sonrası kurtarma cerrahisi yapılmıştır ve güncel takiperinde nüks/rezidü hastalık yoktur.

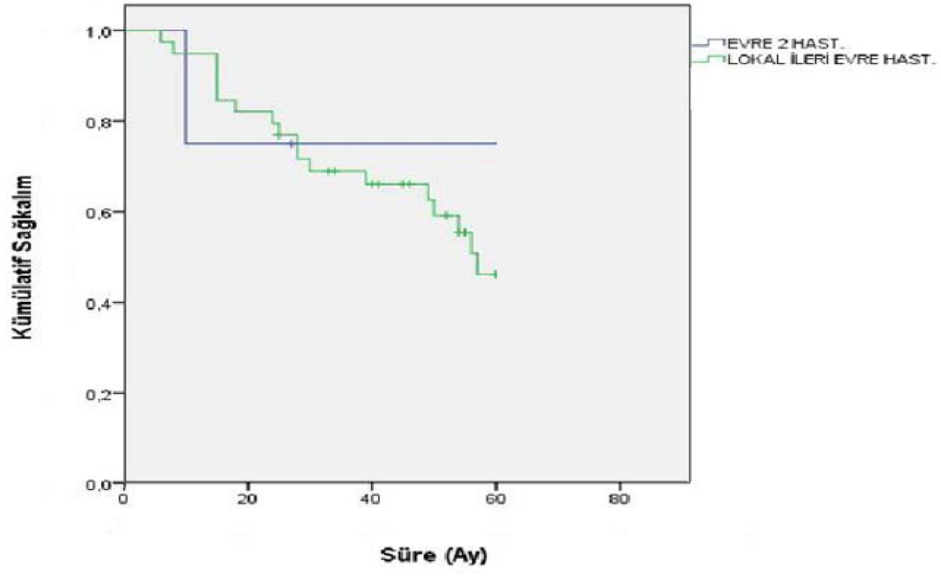
2 hastaya (%4.3) RT sırasında akut yan etkiye bağlı olarak, 1 hastaya (%2.2) ise lokal nükse bağlı olarak trakeotomi açılmıştır. 2 hastaya (%4.3) lokal nükse bağlı olarak total larenjektomi uygulanmıştır. 1 hastaya (%2.2)

RT sırasında akut yan etkilere bağlı olarak gastrostomi açılmıştır. Takipler sırasında 2 hastada (%4.3) ikinci primer olarak akciğer kanseri saptanmıştır.

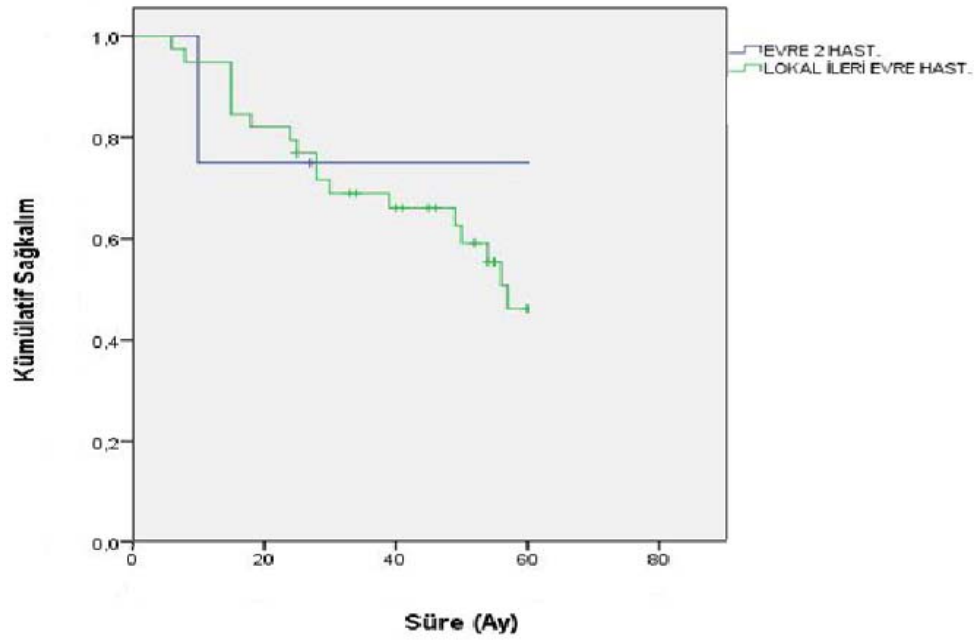
Hastaların kontrollerinde ses kalitesi; 8 hastada (%17.8) mükemmel, 26 hastada (%57.8) iyi, 9 hastada (%20) orta seviyede bulunmuştur.



Şekil 4.1. Hastaların GSK Grafiği



Şekil 4.2. Hastaların KSS Grafiği



Şekil 4.3. Hastaların LBK Grafiği

Tablo 4.1. Tek değişkenli analiz sonuçları (5 yıllık LBK ve KSS)

Prognostik Parametre	5 Yıllık LBK	p değeri	5 Yıllık KSS	p değeri
Yaş				
≤60 yaş	64%	0,29	90%	0,53
>60 yaş	88%		94%	
Evre				
erken evre (2)	100%	0,36	100%	0,55
lokal ileri evre (3-4)	75%		91%	
Tm yerleşimi				
supraglottik	90%	0,07	100%	0,03
glottik	65%		83%	
Larinks hareketleri				
normal	75%	0,71	100%	0,34
kısıtlı/fikse	61%		89%	
RT dozu				
≤70 Gy	76%	0,41	91%	0,55
>70 Gy	100%		100%	
KT				
yok	68%	0,45	85%	0,26
eşzamanlı	83%		96%	
ind KT + eşzamanlı	75%		75%	
Tanı Hb Değeri				
≤13 g/dl	81%	0,83	92%	0,83
>13 g/dl	76%		92%	

4.1. Kronik Yan Etki Değerlendirmesi-Bulgular

Çalışmaya yaşları 43 ile 78 arası değişen (medyan yaş 59.5) 22 hasta dahil edildi. Her hastadan anketleri doldurması istendi. Hasta özellikleri Tablo 4.2.' de özetlenmiştir. Analize katılanların çoğu erkek hastaydı (%86.4). Medyan takip süresi 52.5 ay (aralık, 21-80 ay) olarak hesaplandı. Lokal ileri evre hastalık çoğunlukta ydı (%86.4); 13 hasta (%60) evre 3 ve 6 hasta (%28) evre 4 olarak değerlendirildi. Geriye dönük incelemede sadece 1 hastada RT sonrası lokal bölgesel nüks saptandığı ve kurtarma cerrahisi ile tedavi edildiği tespit edildi. Bu hastanın güncel kontrolünde rekürren ya da ikinci primer bir kanser yoktu.

Tablo 4.2. Hasta Özellikleri

	Sayı	%
Hasta Sayısı	22	
Yaş,Yıl		
Ortalama	60	
Medyan	59,5	
Aralık	43-78	
Cinsiyet		
Erkek	19	86,4
Kadın	3	13,6
Tümör Yerleşimi		
Supraglottik	12	54,5
Glottik	10	45,5
Subglottik	0	0
Evre		
2	3	13,6
3	13	59,1
4	6	27,3
Kemoterapi		
Yok	2	9,1
İndüksiyon+Eşzamanlı	3	13,6
Eşzamanlı - Haftada Bir	14	63,6
Eşzamanlı - 3 Haftada Bir	3	13,6
Radyoterapi Dozu		
<70 Gy	0	0
≥70 Gy	22	100
Tümör Histopatolojisi		
İyi Derece Diferansiye Scc	2	9,1
Orta Derece Diferansiye Scc	19	86,4
Küçük Hücreli Karsinom	1	4,5

QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülü için hesaplanmış skorlar Tablo 4.3. ve 4.4.' te sırası ile gösterilmiştir. Ortalama genel sağlık durumu skoru 68 olarak hesaplandı. Hastalarımızda en yüksek QLQ-C30 semptom skorları halsizlik ve konstipasyon olarak saptandı. Fonksiyonel ölçeklerin içinde en kötü skorlar ise fiziksel ve duygusal fonksiyona aitti. H&N-35 modülünde en yüksek semptom skorları sırasıyla ağız kuruluğu, tükürük katılığı, cinsellikte azalma olarak hesaplandı, bunları diş problemleri, kilo alımı, öksürük, yutkunma, hasta hissetme gibi semptomlar takip etti.

Tablo 4.3. QLQ-C30 Versiyon 3.0 için Hesaplanmış Skorlar

Ölçek İsmi	Ortalama Skor	Medyan Skor	Çaa	Aralık
Genel sağlık durumu				
Genel sağlık durumu (GL)	68,1	66,6	(58,3-75)	33,3
Fonksiyonel ölçekler				
Fiziksel fonksiyon(PF)	80,3	80	(73,3-93,3)	26,6
Davranış fonksiyonu(RF)	99,2	100	(100-100)	16,7
Duygusal fonksiyon(EF)	77,6	75	(66,6-91,6)	16,6
Bilişsel fonksiyon(CF)	91,6	100	(83,3-100)	33,3
Sosyal fonksiyon(SF)	96,2	100	(95,8-100)	16,6
Semptom ölçekleri				
Halsizlik(FA)	24,2	22,2	(19,4-33,3)	22,2
Bulantı ve kusma(NV)	2,2	0	(0-0)	33,3
Ağrı(PA)	6,8	0	(0-16,6)	16,6
Dispne(DY)	15,1	0	(0-33,3)	33,3
Uykusuzluk(SL)	16,6	16,6	(0-33,3)	33,3
İştah kaybı(AP)	1,5	0	(0-0)	33,3
Konstipasyon(CO)	24,2	33,3	(0-33,3)	33,3
Diyare(DI)	7,5	0	(0-8,3)	33,3
Finansal zorluklar(FI)	0	0	(0-0)	0

Genel sağlık durumu skorunu arttıran faktör hastaların 60 aydan uzun süreli takipli olmasıydı ($p<0.05$). 60 yaşından küçük hastalarda, KT alan grupta ve 48 aydan daha fazla takipli hastalarda fonksiyonel ölçek skorları daha yüksek bulundu. Semptom skorlarını kötüleştiren faktörler ise tedavi başlangıcında Hb seviyesinin 13 g/dl'den küçük olması (5 skor), orta seviyede ses kalitesi (4 skor), 70 yaşından büyük olma (3 skor), tedaviye 10 günden fazla ara verme (2 skor), kadın cinsiyet (1 skor), KT uygulanması (1 skor), iyi diferansiye tümör histolojisi (1 skor) olarak hesaplandı.

KT alan ile almayan grup arasında QLQ-C30 ve H&N-35 semptom skorları açısından fark yoktu. KT grubunun kendi içinde de semptom skorları açısından fark görülmedi. QLQ-C30' un kendi içinde yapılan istatistiklere bakıldığında genel sağlık durumu-fiziksel fonksiyon ($p<0.05$, $r=0.73$), bilişsel fonksiyon-sosyal fonksiyon ($p<0.01$, $r=0.67$) arasında pozitif korelasyon bulundu. Fiziksel fonksiyon ile dispne ($p=0.02$, $r=0.48$) ve fiziksel fonksiyon ile ağrı ($p<0.01$, $r=0.65$) arasında ise negatif korelasyon bulundu. H&N-35 skorları incelendiğinde ise konuşma problemi; yutkunma problemi, ağız kuruluğu problemi, öksürük problemi, hasta hissetme ve beslenme desteği kullanımı ile, ağrı; diş problemi, tükrük katılığı, analjezik kullanımı ve beslenme desteği kullanımı ile pozitif korrele bulundu ($p< 0.05$). Hastaların tedavi sonrası ses kalitesi %38.1 mükemmel, %45.5 iyi ve %13.6 orta seviyede olarak gözlemlendi.

Tablo 4.4. H&N-35 için Hesaplanmış Skorlar

Ölçek İsmi	Ortalama Skor	Medyan Skor	ÇA	Aralık
Semptom ölçekleri				
Ağrı (HNPA)	5,3	0	(0-8,3)	41,6
Yutkunma problemi (HNSW)	12,5	8,3	(0-16,6)	83
Histe azalma (HNSE)	9	0	(0-16,6)	50
Konuşma problemi (HNSP)	8,5	11,1	(0-11,1)	33,3
Sosyal yeme-içme problemi (HNSO)	6,8	0	(0-6,2)	50
Sosyal iletişim problemi (HNSC)	7,2	0	(0-20)	46,6
Cinsellikte azalma (HNSX)	24,2	33,3	(0-33,3)	66,6
Diş problemi (HNTE)	24,2	16,6	(0-33,3)	100
Ağız açıklığı problemi (HNOM)	1,5	0	(0-0)	33,3
Ağız kuruluğu problemi (HNDR)	33,3	33,3	(33,3-33,3)	100
Tükrük katılığı problemi (HNSS)	28,7	33,3	(0-33,3)	100
Öksürük problemi (HNCO)	15,1	0	(0-33,3)	100
Hasta hissetme problemi (HNFI)	10,6	0	(0-0)	100
Ağrı kesici kullanımı (HNPK)	9	0	(0-33,3)	33,3
Beslenme desteği kullanımı (HNNU)	3	0	(0-0)	33,3
Beslenme tüpü kullanımı (HNFE)	0	0	(0-0)	0
Kilo kaybı (HNWL)	3	0	(0-0)	33,3
Kilo alımı (HNWG)	19,6	33,3	(0-33,3)	33,3

TARTIŞMA

5.1. Erken Evre Larinks Kanseri

Erken evre larinks kanseri tanılı hastaların tedavi seçimi öncelikle larinks koruma amaçlı olmalıdır. Larinks, havayolu açıklığının korunması, ses üretimi ve yutkunma sırasında havayolunun oklüzyonu gibi vital fonksiyonları yerine getirir. Bu kadar önemli role sahip bir organın kanseri tedavi edilirken hem sağkalım hem de fonksiyonel koruma gözönünde bulundurulmalıdır (41). Cerrahi yaklaşım olarak total larenjektomi uygulaması hastalar tarafından en korkulan tedavi şekillerinden biridir ve tedavi sonrası major depresyon, sosyal hayattan soyutlanma, işini kaybetme çok sık görülen sekellerdir (42,43). Baş-boyun kanserlerinin cerrahi tedavisi sonrası sesi ve yutkunma işlevini korumaya yönelik farklı yaklaşımlar vardır (44) fakat çoğu hasta günlük hayatlarında sonuçlardan memnun değildir. RT, KRT ya da parsiyel larenjektomi gibi organ koruyucu yaklaşımlara ilgi giderek artmaktadır. 3 tedavi modalitesinde de total larenjektomi kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir.

ASCO' nun yayınladığı "Larinks Kanseri Tedavisinde Larinks Koruma Stratejileri Kılavuzu" na göre erken evre (T1-T2) hastalıkta, sağkalımı değiştirmeden, organ koruyucu yaklaşım önerileri özetle şunlardır; tüm T1-T2 larinks kanserli hastaların tedavi seçimi öncelikle larinks koruma amaçlı olmalıdır. Bu hasta grubu RT ya da organ koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilir fakat bu iki tedavi modalitesi birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Çünkü fonksiyonel sonuçları kötüdür. Radyoterapi sonrası lokal nüks organ koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilir fakat bu hastaların büyük çoğunluğunda total larenjektomi ihtiyacı olacağı unutulmamalıdır. Tek cerrahi seçeneğin total larenjektomi olduğu T2 N+ hastalarda, organ koruyucu seçenek olarak eşzamanlı KRT kullanılabilir. Seçilecek tedavi modalitesini mutlaka bu konuda deneyimi olan uzman bir ekip uygulamalı, gerektiğinde rehabilitasyon için gerekli destek sağlanabilmelidir (41). Çalışmamızda toplam 46 hasta bulunmaktadır. Hasta grubumuzun içinde T1 hasta yoktur. Erken evre olarak

(T2N0) 6 hasta (%13) vardır, bunlardan 5 tanesine (%10.9) KRT, bir tanesine de (%2.2) sadece RT uygulanmıştır. RT sırasında hiçbir hastada tedaviye ara vermeyi gerektirecek derece 3/4 komplikasyon görülmemiş, izlemlerinde lokal nüks saptanmamıştır. Takipler sırasında 1 hasta başka nedenle ex olmuştur.

Literatürde birçok çalışmada günlük fraksiyon dozu, toplam doz, alan boyutu, foton enerjisi, cinsiyet, kötü histolojik diferansiasyon, tedavi öncesi hemoglobin düzeyi gibi prognostik faktörler incelenmiştir (57). Burke ve ark., T1 –T2 larinks kanserli 100 hastada lokal kontrol oranlarını günlük 2 Gy fraksiyon dozunda %44 iken, >2.1 Gy dozunda %92 olarak bildirmişlerdir (58). Fraksiyon dozunu arttırmak lokal kontrolü arttırabiliyorken, çok yüksek toksisitelere neden olabilmektedir. Özellikle ≥ 3 Gy/fx/gün tedaviler ciddi yan etkilere yol açabilmektedirler. Van der Voet ve ark., yaptıkları çalışmada, 15 yıllık izlemde, ≥ 3 Gy fraksiyon dozlarında Gr 3 ve 4 komplikasyon oranlarını >%10 bildirmişlerdir (59). Wang ve ark. yaptığı çalışmada 1981-1992 arasında akselere fraksiyonasyon ile tedavi edilen 164 larinks kanserli hasta geriye yönelik taranmış. Tüm hastalara 1.6 Gy BID fraksiyonasyon ile toplamda 6 haftada 67.2-70 Gy RT uygulanmış. 5Y LBK oranları T1 tümör için %96, T2 tümör için %86 bulunmuş. Bu oranlar, kendi merkezlerinde daha önce konvansiyonel fraksiyonasyon ile tedavi edilen gruba göre daha iyi bulunmuş (60). T1-2 glottik larinks kanserli 398 hastanın RT sonuçlarını bildiren bir çalışmaya göre; T2 tümörlerde toplam tedavi süresi ≤ 43 gün, fraksiyon dozu ≥ 2.25 Gy ve toplam doz ≥ 65 Gy ise lokal kontrolün arttığı, lokal kontrolün azalmasının ise kord hareketlerinin kısıtlı ve tümörün subglottik uzanımının olmasına bağlı olduğu rapor edilmiştir (61). Hastalarımızın analizinde Supraglottik tümörlerin 5Y KSS' inin glottik tümörlerinkinden daha iyi olduğu bulunmuştur (p:0.03). Cinsiyet, T evresi, vokal kord hareketlerinin durumu, subglottik uzanım varlığı, tedavi protokolü, toplam tedavi süresi, RT fraksiyon ve toplam dozu tek ve çok değişkenli analiz sonucunda anlamlı prognostik faktör olarak bulunmamıştır.

Erken evre larinks kanseri tedavisinde hem RT hem de organ koruyucu cerrahi tedaviler ile yüksek kür oranları elde edilebilmekte olup, bu iki tedavi

şeklini lokal kontrol ya da sağkalım açısından karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Eldeki veriler prospektif ve retrospektif kohortlara dayanmaktadır. Açık parsiyel larenjektomi sonrası LBK, T1 hastalar için %89-100, T2 hastalar için %68-93 arasındadır (51-56). RT sonrası T1 tümörler için 5Y LBK %85-98, T2 tümörler için %70-86 bulunmuştur (45-50). 5Y KSS ise T1 tümörler için %98-100, T2 tümörler için %84-96 arasında değişmektedir (45-48,50). Çalışmamızda evre 2 hastalarda 5 yıllık KSS oranı %100, LBK oranı %100 olarak bulunmuştur..

5.2. Lokal İleri Evre Larinks Kanseri

Lokal ileri evre tüm larinks kanseri tanılı hastalar tedavi öncesinde multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. Tedavi seçimi tümör bölgesi ve yayılımı, hastaya özgü faktörler (ör; yaş, performans durumu, komorbid hastalıklar), hekimin tecrübesi ve rehabilitasyon servislerinin ulaşılabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Tedavide genelde fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar önerilmekte olup, sıklıkla seçim KRT yönündedir. Dikkatli hasta seçimi yapıldığı takdirde organ koruyucu cerrahi yaklaşımlar da seçenek olarak hastaya sunulabilir. Total larenjektomi ile indüksiyon + küratif RT' yi karşılaştıran birçok çalışma olmakla beraber larinks kanserlerine özel organ koruyucu cerrahi ile küratif kemoradyoterapiyi karşılaştıran çalışma literatürde gözlenmemektedir. Çalışmalar geriye dönük taramalar ile sınırlıdır (62). KRT seçimi organ korumada avantajlı görünse de total larenjektomiye göre sağkalım avantajı yoktur. Kıkırdak infiltrasyonuna neden olup larinksin bütünlüğünü bozan tümörlerde radikal cerrahi daha uygun bir yaklaşım olarak görülmektedir. Cerrahi tedaviyi KRT ile karşılaştıran randomize çalışma yoktur. Lokal ileri evre larinks kanseri tanılı hastalar için tedavi kararı verirken hastanın sosyal durumu, mesleği ve beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavi sonrası hayat kalitesinin ne derece etkilenebileceği hastaya anlatılmalıdır.

5.2.1. Kombine Tedavi Modalitesi

Lokal ileri hastalığı olan, potansiyel olarak operabl, performans durumu iyi hastalar için total larenjektomi yerine KRT ve indüksiyon kemoterapisi sonrası RT alternatif olabilir. KRT veya indüksiyon kemoterapisi sonrası RT için hastanın tedavi ile ilişkili yan etkileri tolere edebilmesi gerekmektedir (63).

KRT ve indüksiyon kemoterapisi inoperabl lokal ileri larinks kanseri tedavisinde de definitif tedavi olarak kullanılmaktadır. KT ve RT ile organ koruyucu tedavi yapılırken bazı etkenler göz önünde bulundurulmalıdır. İleri yaşta ve kötü performans durumuna sahip hastalar KT ve KRT yan etkilerini tolere edemeyebilirler. Bu durumda yalnızca RT ya da cerrahi ve post-op. RT tercih edilebilir. Her iki vokal kordun fiks olduğu hastalarda larinks koruyucu cerrahi yaklaşım (küratif RT veya parsiyel larenjektomi) ile ses kalitesiyle birlikte havayolu açıklığını korumak mümkün olmayabilir. Bu hastalarda total larenjektomi veya KRT tercih edilmelidir (63-66). Belirgin kartilaj destrüksiyonu olan hastalarda öncelikle larenjektomi önerilmelidir. Çünkü kıkırdak yapısının bozulması KRT'ye cevabı azaltabilir ve RT'ye bağlı nekroz gelişme ihtimalini artırır (67,68). Yapılan bazı retrospektif taramalarda ise tek başına kıkırdak invazyonu varlığının organ koruyucu yaklaşımları dışlamaya yeterli bir sebep olmayabileceği de bildirilmektedir (69-71). Kıkırdak invazyonu ile ilgili bulgular yeterince açık değilse öncelikle fonksiyonel organ koruyucu tedaviler ve gerektiğinde kurtarma tedavisi olarak cerrahinin planlanması uygundur.

Cerrahi dışı yaklaşımların temeli 1991 yılında Veterans Affairs (VA) Larinks Kanseri Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmaya dayanmaktadır (67). Evre 3 veya 4 larinks kanserli 332 hasta iki gruba randomize edilmiştir. Bir gruba 3 kür PF indüksiyon kemoterapisi ve definitif RT, bir gruba da total larenjektomi ve post-op. RT uygulanmıştır. İndüksiyon kemoterapisi sırasında ya da sonrasında %50'den fazla yanıt olmayanlar veya progresyon saptanan hastalar cerrahi koluna dahil edilmişlerdir. Medyan 33 aylık takipte, 2Y SK her iki kolda da eşit bulunmuştur (%68).

İndüksiyon kemoterapisi alan gruptaki hastaların %64' ü tam yanıtlıdır. Daha sonra açıklanan 3Y SK oranları indüksiyon kemoterapisi kolu için %53, cerrahi kolu için %56'dır (72). EORTC 24891 çalışmasına, evre 2-4 arası, priform sinüs ve ariepiglottik fold scc tanılı 194 hasta iki gruba randomize edilmiştir (73-74). Birinci gruba PF indüksiyon kemoterapisi ve definitif RT, ikinci gruba total larenjektomi ve post-op RT uygulanmıştır. 10.5 yıllık medyan takipte her iki kolda da sağkalım ya da nüks paternleri arasında belirgin bir fark yoktur. birinci ve ikinci grup için sırasıyla 10Y GSK %13 ve %14, 10Y HSK %11 ve %9' dur. Tüm hastalara bakıldığında fonksiyonel larinkse sahip olarak 5Y ve 10Y GSK oranları sırasıyla %21.9 ve %8.7'dir.

İndüksiyon kemoterapisini takiben definitif RT uygulaması lokal ileri evre larinks kanserinde fonksiyonel organ koruyucu alternatiflerden biridir. Her ne kadar bu yaklaşım eşzamanlı KRT ile lokal-bölgesel hastalık kontrolünde benzer etkinlikteyse de KRT' ye kıyasla uzak metastaz insidansında daha çok azalma meydana getirebilir ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha iyi sağkalım sonuçları sağlayabilir (75). MACH-NC meta-analizinin ilk yayınlanan raporlarında indüksiyon kemoterapisi uygulanmış hastalarda yalnız RT uygulananlara göre sağkalım fark yoktu fakat indüksiyon kemoterapisi çalışmalarının alt grupları incelendiğinde PF kemoterapisi kullananlarda sağkalım farkı daha belirgindi (HR: 0.88,%95 GA 0.79-0.97) (76,77). TAX 323 çalışmasında indüksiyon kemoterapisi ve takiben definitif RT yapılan hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba TPF ve definitif RT, ikinci gruba PF ve RT uygulandı. Birinci grupta istatistiksel olarak anlamlı sağkalım artışı bulundu (78). İndüksiyon kemoterapisine tümörün verdiği yanıt, fonksiyonel organ koruyucu yaklaşım ile ilgili prediktif ve prognostik bilgi sağlayabilir ve gerektiğinde hasta cerrahi rezeksiyon için yönlendirilebilir (78,79).

KRT definitif RT' ye göre daha iyi hastalık kontrolü ve larinks koruması sağlar fakat uzak metastaz oranları indüksiyon KT' sine göre daha yüksektir (75). KRT' nin rolünü destekleyen elimizdeki en geniş hasta sayısına sahip araştırma 2011 güncellemesi yayınlanan MACH-NC meta-analizidir (76). 3216 larinks kanserli hasta incelenmiştir. Lokal-bölgesel tedaviye KT

eklemenin anlamlı olarak sağkalımı arttırdığı bildirilmiştir (HR: 0.87, 95% GA 0.80-0.96). Ayrıca bu sağkalım artışı KRT grubunda, neoadjuvan ya da adjuvan KT verilen gruba göre belirgin olarak daha fazladır (HR 0.80, 95% GA 0.71-0.90).

Ardışık kemoradyoterapide indüksiyon kemoterapisini takiben KRT uygulanır. Teorik olarak ardışık tedavide indüksiyon KT' si ile uzak metastazlar azaltılır ve KRT ile lokal-bölgesel kontrol artışı sağlanır. Baş-boyun kanserlerinde ardışık KRT ile ilgili önemli öncül çalışmalardan biri TAX 324 olup bu çalışma da larinks kanserlerine spesifik değildir (79). Çalışmada TPF ile PF indüksiyon KT' si karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da definitif RT ile eşzamanlı haftalık carboplatin uygulanmıştır. TPF kolunda anlamlı sağkalım artışı gösterilmiştir (p:0.04). Ardışık KRT' yi daha spesifik olarak inceleyen bir çalışma ise randomize faz II TREMPIN çalışmasıdır (80). Bu çalışmada larinks/hipofarinks kanserli hastalara 3 kür TPF KT'si verilmiştir. Ardından iyi yanıt veren olgular RT ile eşzamanlı sisplatin ya da setüksimab koluna randomize edilmişlerdir. Sisplatin kolunda lokal kontrol daha iyi bulunmuş fakat larinksin korunması, larinks fonksiyonu ve GSK açısından her iki grupta da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Büyük T3 ve seçilmiş T4 tümörler ve/veya N2-N3 nodal evresi olup uzak metastaz için yüksek risk taşıyan larinks kanserli hastalarda, halen randomize çalışmalara ihtiyaç olsa da, ardışık KRT kazanç sağlayabilecek bir yaklaşım olabilir.

Literatürde, larinks kanserine spesifik, ardışık tedavi ile eşzamanlı KRT' yi karşılaştıran randomize çalışma yoktur. DeCIDE çalışmasında (118) baş-boyun scc tanılı hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Birinci gruba RT ile eşzamanlı KT [Doksetel (25 mg/m²), 5-FU (600 mg/m²-sürekli infüzyon), hidroksiüre (500 mg BID)], ikinci gruba ise 2 kür indüksiyon KT' si [Doksetel (75 mg/m²), Sisplatin (75 mg/m²)] ve sonrasında birinci grupta kullanılan KRT şeması uygulanmıştır. İki grup arasında GSK, yinelemesiz sağkalım ve uzak metastazsız sağkalım farkı bulunmamıştır. Evre 3 veya 4 larinks kanserli hastalarda indüksiyon KT + RT, eşzamanlı KRT ve yalnız RT' yi karşılaştıran en büyük çalışma RTOG 91-11' dir (81-82). 547 hasta bu 3 gruptan birine randomize edilmiştir. Birinci gruba (kontrol grubu) 3 kür

indüksiyon KT'si (sisplatin + 5-FU) ve definitif RT, ikinci gruba RT ile eşzamanlı sisplatin, üçüncü gruba ise yalnız RT verilmiştir. Her üç grupta da RT konvansiyonel teknikler kullanılarak 70 Gy/35 fx şeklinde uygulanmıştır. Çalışmanın primer sonlanım noktası olarak larenjektomisiz sağkalım (LSK) belirlenmiştir. Onbir yıllık izlem sonucunda LSK kombine tedavi yaklaşımlarında RT'ye göre belirgin artmış olarak bulunmuştur (KRT ve RT için 5Y LSK %47 ve %34 , indüksiyon KT ve RT için 5Y LSK %44 ve %34). Eşzamanlı KRT kolunda lokal-bölgesel kontrol diğer kollara göre belirgin olarak artmıştır (KRT ve indüksiyon için 5Y LBK %68 vs %55, KRT ve RT için 5Y LBK %68 ve %51). Uzak metastaz kontrolü kombine modalite içeren gruplarda, RT grubuna göre artmış bulundu (indüksiyon KT + RT ve RT için 5Y uzak metastazsız sağkalım %85 ve %78, eşzamanlı KRT ve RT için %86 ve %78). GSK farkı ise üç grup arasında fark göstermiyordu (p=0.08). KRT, indüksiyon KT, RT kolları için sırasıyla 5Y GSK; %55, %58, %54, 10Y GSK; %28, %39, %32 olarak hesaplandı.

Çalışmamızdaki lokal ileri evre hastalarda 5 yıllık GSK oranı %46, KSS oranı %91, LBK oranı %75 olarak hesaplanmıştır ve literatür ile uyumludur. KRT uygulanan hastalardan sadece ikisine RT' ye bağlı akut yan etki nedeniyle trakeotomi açılmıştır, diğer hastalar tedaviyi iyi tolere etmişlerdir.

5.3. Nüks Larinks Kanseri

Nüks larinks kanseri olgularında sağkalım beklentisi düşüktür ve tedavi seçenekleri ilk uygulanan tedaviler ile yakından ilişkilidir. Bu hasta grubunda hangi hastaların agresif ve küratif, hangilerinin ise palyatif yaklaşımla tedavi edilmesi gerektiğine öncelikle karar vermek gerekir. Lokal veya bölgesel nüks saptanan hastalar uzak metastaz açısından araştırılmalıdır. Daha önce definitif RT ile tedavi edilip takiplerinde lokal nüks saptanan olgular için kurtarma cerrahisi (eğer tümör rezeksiyona uygunsa ve hasta medikal olarak operabl durumda ise) en iyi seçenektir (84-86). Kurtarma cerrahisi sonrası 5Y GSK %11-39 arasındadır (87-91). Nüks sonrası küratif tedaviye aday

fakat cerrahiye uygun olmayan hastalar için genel olarak reirridasyon düşünülür. İkinci seri ışınlamanın ciddi akut ve geç yan etkileri olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır (92,93). İlk ışınlamadan sonraki 6 ay içinde nüks saptanan hastaların tümörleri genelde radyodirençlidir ve reirridasyon için uygun aday olarak kabul edilmezler. Genel olarak baş-boyun kanserlerinde reirridasyon yapılan nüks vakalarda 3Y GSK %13-22 olarak bildirilmiştir (94,95).

Hastalarımızın 3' ünde lokal, 3' ünde ise lokal-bölgesel olmak üzere 6' sında (%13RT sonrası nüks saptanmıştır. Bunların içinden 3 hasta (%6.5) larinks kanserine bağlı, 2 hasta ise (%4.3) başka nedenle ex olmuştur. Nüks eden hastaların 2' sine (%4.3) kurtarma cerrahisi (total larenjektomi), 3' üne (%6.5) KT, 1' ine (%2.1) küratif reirridasyon uygulanmıştır. RT sonrası nüks saptanan hastalardan sadece biri hayattadır. Bu hastaya nüks sonrası kurtarma cerrahisi yapılmıştır ve güncel takiperinde nüks/rezidü hastalık yoktur.

5.4. İkincil Kanserler

Larinks kanserli olgular için önemli problemlerden biri de ikinci primer kanser gelişimidir. Baş boyun kanserlerinde ikinci primer kanserlerin insidansı %10-30'dur. Sıklıkla akciğer ve özefagus kanserleri görülmektedir (96). Hasta grubumuzun takipleri sırasında 2 hastada (%4.3) ikinci primer tümör olarak akciğer kanseri saptanmıştır.

5.5. Yaşam Kalitesi Değerlendirmesi

Baş-boyun kanserli hastaların çoğu lokal ileri evredeyken tanı aldığından tedavileri de yüksek komplikasyon profilli, ciddi akut ve geç yan etkiler oluşturabilecek potansiyele sahiptir. Hem hastalığa hem de verilen tedavilerin gecikmiş yan etkilerine bağlı olarak beslenme, konuşma, nefes alma gibi temel yaşamsal fonksiyonlar etkilenir (97,98).

Sağlıkla ilişkili YK değerlendirmesi hastanın hastalıktan önce, tedavi sırasında ve sonrasında, hastalığın şiddeti ile ilgili olan algısını ölçer. İki temel yapıdan oluşur; birincisi çok boyutluluk, ikincisi ise öznelliktir. Çok boyutluluk (99-101) fiziksel/somatik (ör. ağrı, bulantı ve halsizlik), fonksiyonel (ör. enerji seviyesi ve günlük aktiviteler), sosyal (arkadaşlarla ve aile ile olan ilişkiler), fizyolojik/duygusal (ör. duygu durumu, anksiyete ve depresyon) gibi geniş bir alanı kaplar. Farklı insanlar benzer hastalıklara ciddi anlamda farklı tepkiler verebilirler. Bu da öznelğin alanına girer. Tüm bu özellikler YK değerlendirmesini standart toksisite skalalarından (ör. Karnofsky performans durumu) ayırır. YK değerlendirme testleri genel (birçok hastalık grubuna uygulanabilir) ve spesifik (belirli bir hastalık, bölge ya da tedavi modalitesine sınırlı) olarak sınıflandırılabilir.

YK ile ilgili çalışmalar çok dikkatli incelenmelidir çünkü bu konuda değerlendirme yaparken bir takım sınırlamalarla karşılaşılır. Değişik enstrumanlar değişik semptomları ölçer ve belirli bir klinik uygulama için seçilecek enstruman iyi araştırılmalıdır (102,103). Baş-boyun kanserleri hakkında yapılan farklı çalışmalar vardır fakat her çalışmanın metodolojisi ve incelediği kanser bölgesi farklı olabileceğinden çalışma sonuçlarını birebir karşılaştırmak sağlıklı olmayabilir. Baş-boyun kanserli hastaların çoğu alkole, tütüne ya da diğer bazı maddelere bağımlı olduklarından spesifik olarak tedaviye ya da hastalığa bağlı yan etkileri ölçmek çok zordur. Baş-boyun kanserleri göreceli olarak daha az görülür, çoğu çalışmanın hasta sayısı azdır ve güçlü bir istatistiksel analiz için yeterli değildir. Tüm bu zorlukların yanında zaman içinde tedavi şekilleri ve uygulamaları da (cerrahi, RT, KT) farklılık gösterebileceğinden araştırma sonuçlarını karşılaştırırken bu değişimler göz önünde bulundurulmalıdır.

Baş-boyun kanserli hastalarda YK değerlendirmesi uzun dönem hastalık kontrolü ve/veya sağkalım için prediktif bir faktör olabilir (104-110). Lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinin tedavi edildiği iki RTOG çalışmasında tedavi edilen 1000 hastada yapılan YK değerlendirmesine (FACT-H&N anketi

kullanılmıştır) göre (111-112) hastaların YK skorlarının LBK için bağımsız bir prediktif faktör olduğu fakat GSK ile ilgisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. Fonksiyonel iyi olma hali LBK ile en fazla ilişkili olan komponent olarak bulunmuştur. 540 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmaya göre ise EORTC-C30' un temel fiziksel fonksiyon skoru GSK için bağımsız bir prediktif faktör olarak bulunmuştur (113).

RT genellikle major fiziksel kayıplara ya da ses kaybına yol açmaz fakat yutkunmayı, çiğnemeyi ve ses kalitesini uzun dönemde ciddi anlamda etkileyebilir. RT' nin bu yan etkilerinin sonucunda değişik çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlara varılmıştır (114,115). RT' ye bağlı görülen ciddi komplikasyonlar IMRT ve değişik fraksiyon şemaları uygulamaları gibi yeni tekniklerin gelişmesine yol açmıştır. PARSPORT çalışmasında 94 lokal ileri evre baş-boyun kanserli hasta IMRT ve konvansiyonel RT olmak üzere iki tedavi koluna randomize edilmiştir (116). 12 ve 24 aylık izlemde tükürük sekresyonunun düzelmesi ve kuru ağız semptomlarının iyileşmesi hususlarında IMRT kolunda belirgin olarak daha iyi skorlar bulunmuştur. Birçok çalışma RT, cerrahi ya da cerrahi ve post-op. RT gibi modaliteleri YK açısından karşılaştırmıştır fakat bunların hiçbirisi randomize değildir. Genelde YK skorları RT yönünde daha iyidir.

Çalışmamızda, geçerliliği ve spesifitesi kanıtlanmış olan, EORTC'nin YK değerlendirme anketini kullandık. Anket bir jenerik (QLQ-C30, v: 3.0), bir de kanser-spesifik (QLQ-H&N 35) olmak üzere iki parçadan oluşmaktadır. Anketler yeterince kapsamlıdır ve geçerlilikleri, kendi içinde tutarlılıkları, güvenilirlikleri değişik milletlerden oluşan oldukça geniş bir hasta grubu üzerinde yapılan çalışmalarla test edilmiştir (35-37). 12 ülkenin katıldığı baş-boyun kanserli hastaların dahil edildiği bir çalışmada (35) gösterilmiştir ki kanser-spesifik olan H&N-35 modülü, jenerik anketin (QLQ-C30) sağlayamadığı bilgileri de sağlamıştır. Böylelikle genel kanser YK anketlerini yaparken hastalığa özgü modülleri de çalışmaya eklemenin önemi vurgulanmıştır. Anketlerin Türkçe versiyonu (ek.1, ek.2) EORTC tarafından daha önce test edilip onaylanmıştır. Dili kolay anlaşılmalıdır ve hastalarımızın anketleri tamamlamaları yaklaşık 10-15 dakika sürmüştür.

Skor hesaplamaları ciddi istatistik uzmanlığı ve tecrübesi gerektirmektedir. Skorların yüksek ve düşük olmalarının farklı ölçeklerde farklı anlamlara gelmeleri ise süreci daha karmaşık hale getirmektedir.

Çalışmamız sonucunda hastaların genel sağlık durumunu arttıran tek faktör hastaların 60 aydan uzun süreli takip edilmesi olarak bulundu. 60 yaşından küçük hastalarda, KT alan grupta ve 48 aydan daha fazla takipli hastalarda fonksiyonel ölçek skorları daha yüksek bulundu. QLQ-C30 anketine göre fonksiyonel skorların içinde en iyileri sırasıyla davranış fonksiyonu ve sosyal fonksiyon olarak hesaplandı. En kötü fonksiyonel skor duygusal fonksiyondu. En yüksek QLQ-C30 semptom skorları halsizlik ve konstipasyon olarak saptandı. H&N-35 modülüne göre ise hastaların öncelikli yakınmaları ağızla ilgili ve cinsellikte azalma ile ilgili olarak bulundu. Ağız problemleri ile beslenme desteği kullanımının birbiriyle bağıntılı olduğu fakat ağız problemi olan hastaların kilo kaybı şikayeti olmadığı görüldü. Burdan yola çıkarak, kilo kaybının olmaması beslenme problemi nedeni ile destek beslenme ürünlerinin kullanımının artmasına bağlandı.

Hastalarımızın çoğunda ağız kuruluğu ve tükürük katılığı problemleri gözlemlendi. Bunun en büyük nedeni karşılıklı paralel radyoterapi alanlarına parotis bezlerinin büyük oranda girmesidir. IMRT gibi yeni tedavi tekniklerinin kullanıma girmesi ile larinks kanserinin radyoterapisinde parotis bezlerini daha iyi korumak mümkündür ve YK arttırılabilir (117). Radyoterapi dozunun daha yüksek verilmesi herhangi bir skoru etkilemedi. RT ile beraber KT alan hastalara bakıldığında, almayanlara göre bilişsel ve sosyal fonksiyon skorları daha iyi bulundu. KT alan gruptaki hastalar genelde diğerlerine göre daha genç ve performans durumları daha iyi olduğu için bilişsel ve sosyal fonksiyonları daha iyi gözlemlenmiş olabilir. KT alan ile almayan grup arasında QLQ-C30 semptom skorları açısından fark yoktu. KT alan gruptaki hastalarda beslenme desteği ihtiyacı almayanlara göre daha yüksek görüldü. Cinsiyet farkının tek etkin olduğu yan etki ağız açıklığı problemi üzerine oldu. 48 aydan daha fazla takipli hastalarda sosyal fonksiyonlar daha iyiydi. Tedavi öncesi hemoglobin değeri <13 g/dl olan hastalarda dispne, konuşma, öksürük, hasta hissetme, beslenme desteği ihtiyacı problemleri >13 g/dl

olanlara göre daha çok gözlemlendi. Hastaların tedavi sonrası ses kalitesi %38.1 mükemmel, %45.5 iyi ve %13.6 orta seviyede olarak gözlemlendi.

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan benzer YK değerlendirme çalışmalarına göre (35-37,111-117), ağız şikayetleri dışında, farklılıklar göstermektedir. Farklı sonuçların bulunmasının temel nedenlerinden birisi hasta sayısı azlığı olabilir. Diğer bir neden ise daha önce yapılan çalışmaların baş-boyun kanserlerini genel olarak araştırmalarıdır. Spesifik olarak larinks kanseri RT' si sonrası YK değerlendirmesi üzerine odaklanmış yüksek hasta sayılı çalışma yoktur. Sonuç olarak RT'nin hastaların yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri yaptığı açıktır. Fakat bu yan etkileri gidermek için IMRT gibi yeni RT teknikleri denenmeli ve RT ile eşzamanlı uygulandığında klasik KT ajanlarına göre daha az toksik olabilecek KT ajanları üzerinde çalışılmalıdır. Bu konuda ihtiyaç duyulan randomize çalışmalar yan etki yüzdelerimizi azaltabilme açısından bize ışık tutacaktır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Erken evre larinks kanseri tanılı hastaların tedavi seçimi öncelikle larinks koruma amaçlı olmalıdır. Bu hasta grubu RT ya da organ koruyucu cerrahi ile tedavi edilebilir. Fonksiyonel sonuçların kötü olmaması için bu iki tedavi modalitesi birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır. T1 ve T2 tümörlerde günlük tek fraksiyonda, yüksek fraksiyon dozlu (2.25 Gy/gün ve üzeri) tedaviler, T2 glottik kanserlerde ise hiperfraksiyone tedaviler lokal kontrolü arttırmak açısından önemli rol oynamaktadır. Çalışmamızda erken evre olarak (T2N0) 6 hasta (%13) vardır, bunlardan 5 tanesine (%10.9) eşzamanlı KRT, bir tanesine de (%2.2) sadece RT uygulanmıştır. 5 yıllık GSK oranı %75, LBK oranı %100 ve KSS oranı %100' dür. RT sırasında hiçbir hastada tedaviye ara vermeye neden olacak derece 3 / 4 komplikasyon görülmemiştir. Erken evre hastaların izlemlerinde lokal nüks saptanmamıştır. Takipler sırasında 1 hasta başka nedenle ex olmuştur.

Lokal ileri evre tüm larinks kanseri tanılı hastalar tedavi öncesinde multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. RT cerrahiye alternatif bir tedavidir. KRT seçimi organ korumada avantajlı görünse de total larenjektomiye göre sağkalım avantajı yoktur. Çalışmamızda lokal ileri evre hastalarda 5 yıllık GSK oranı %46, KSS oranı %91 ve LBK oranı %75' dir. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

Çalışmamızda 22 hastaya uzun dönem yan etki değerlendirmesi için EORTC QLQ-C30 anketi ve H&N-35 modülü uygulanmıştır. Ortalama genel sağlık durumu skoru 68 olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızda en yüksek QLQ-C30 semptom skorları halsizlik ve konstipasyon olarak saptanmıştır. Fonksiyonel ölçeklerin içinde en kötü skorlar ise fiziksel ve duygusal fonksiyona aittir. H&N-35 modülünde en yüksek semptom skorları sırasıyla ağız kuruluğu, tükrük katılığı, cinsellikte azalma olarak hesaplanmıştır. Ses kalitesi; 8 hastada (%17.8) mükemmel, 26 hastada (%57.8) iyi, 9 hastada (%20) orta seviye olarak gözlemlenmiştir. Baş-boyun kanserli hastaların tedavi sonrası uzun dönemde en çok şikayetleri ağızla ilgili problemlerdir. Yan etkileri en aza indirmek için IMRT gibi yeni RT teknikleri mutlaka her hasta için bir seçenek olarak değerlendirilmelidir. Akut yan etki artışı değişen fraksiyonasyon uygulamaları ve eşzamanlı KT uygulamalarının bir sonucudur. Bu nedenle, bu tedavi şekillerini uygulamadan önce hastaların yaş-performans durumları iyi değerlendirilmelidir. Hastalar olası yan etkilerin tedavisi için rehabilitasyon açısından yeterli imkanları ve deneyimli personeli olan merkezlerde takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Gray, Henry. Anatomy of the Human Body. Philadelphia: Lea & Febiger, 1918; Bartleby.com, 2000
2. Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W., Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 5th Edition, 2008
3. Leonard L. Gunderson, MD, MS and Joel E. Tepper, MD, Clinical Radiation Oncology, 3rd Edition, 2012
4. Ferlito A: Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx. A critical review. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985; 94:575.
5. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA: Larynx. In: Cassisi NJ, et al ed. Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach, ed 2. Philadelphia: JB Lippincott; 1994.
6. Frederick L. Greene. AJCC Cancer Staging Atlas 7th ed. Chicago: Springer, 2010
9. Wydner EL: Toward the prevention of laryngeal cancer. Laryngoscope 1975; 85:1190.
10. Muscat JE, Wydner EL: Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer 1992; 69:2244.
11. Rothman KJ, Cann CI, Flanders WD, Fried MP: Epidemiology of laryngeal cancer. Epidemiol Rev 1980; 2:195.
12. Burch JD, Howe GR, Miller AB, Semenciw R: Tobacco, alcohol, asbestos, and nickel in the etiology of cancer of the larynx. A case-control study. J Natl Cancer Inst 1981; 67:1219.
13. Stell PM, McGill T: Asbestos and laryngeal cancer. Lancet 1973; 2:416.
14. Merletti F, Heseltine E, Saracci R, et al: Target organs for carcinogenicity of chemicals and industrial exposures in humans. A review of results in the IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Cancer Res 1984; 44:2244.
15. Syrjanen S: Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. J Clin Virol 2005; 32(Suppl 1):S59.
16. Hobbs C, Birchall M: Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2004; 12:88.

17. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2002 Sep;81(9 Suppl 2):19-
18. Öktem F, Toprak M, Ada M, Öztürk Ö: Larinks kanseri etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000;38(1):28–32
19. Maier H, Dietz A, Gewelke U, et al. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clinic invest med* 1992 Mar-Apr;70(3-4):320-7
20. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1685–1690.
21. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890–899.
22. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34:224–228.
23. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:2091–2098.
24. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:498–506.
25. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:142–152.
26. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Sequential chemoradiotherapy (SCRT) for larynx preservation (LP): preliminary results of the randomized phase II TREMPLIN study. *J Clin Oncol* 2011; 360s(Suppl):abstr 5501.
27. Braz DS, Ribas MM, Dedivitis RA et al. Quality of life and depression in patients undergoing total and partial laryngectomy. *Clinics* 2005; 60: 135–142.

28. Morton RP, Izzard ME. Quality of life outcomes in head and neck cancer patients. *World J Surg* 2003;27:884–889.
29. Portenoy RK, Spebner KT. Quality of life issues in patients with head and neck cancer. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, editors. *Head and neck cancer*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins: 2004. p. 165–177.
30. LoTempio MM, Wang KH, Sadeghi A, Delacure MD, Juillard GF, Wang MB. Comparison of quality of life outcomes in laryngeal cancer patients following chemoradiation vs. total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Jun;132(6):948-53.
31. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jul;130(7):875-9.
32. Mowry SE, LoTempio MM, Sadeghi A, Wang KH, Wang MB. Quality of life outcomes in laryngeal and oropharyngeal cancer patients after chemoradiation *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 Oct;135(4):565-70..
33. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of CancerQLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in internationalclinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365–376.
34. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
35. Bjordal K, de Graeff A, Fayers PM, et al. 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head andneck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in headand neck patients. *EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer* 2000;36:1796 –1807.
36. Sherman AC, Simonton S, Adams DC, et al. Assessing quality of life in patients with head and neck cancer: Cross-validationof the European Organization for Research and Treatment ofCancer (EORTC) quality of life head and neck module(QLQ-H&N35). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:459–467.

37. Bjordal K, Hammerlid E, Ahlner-Elmqvist M, et al. Quality of life in head and neck cancer patients: Validation of the European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire—H&N 35. *J Clin Oncol* 1999;17:1008–1019.
38. Bjordal K, Kaasa S. Psychometric validation of the EORTC Core Quality of Life Questionnaire, 30-item version and a diagnosis-specific module for head and neck cancer patients. *Acta Oncol.* 1992;31(3):311-21.
39. Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Tolleson E, Jensen AB, Razavi D, Maher EJ, Kaasa S. Development of a European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) questionnaire module to be used in quality of life assessments in head and neck cancer patients. EORTC Quality of Life Study Group. *Acta Oncol.* 1994;33(8):879-85.
40. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*, National Cancer Institute.
41. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 1;24(22):3693-704. Epub 2006 Jul 10.
42. Breitbart W, Holland J: Psychosocial aspects of head and neck cancer. *Semin Oncol* 15:61-69,1988
43. Dropkin MJ: Body image and quality of life after head and neck cancer surgery. *Cancer Pract*7:309-313, 1999
44. Miller SD, Sulica L: General principles of rehabilitation of speech, voice, and swallowing after treatment of head and neck cancer, in Harrison LB, Sessions RB, Hong WK (eds): *Head and Neck Cancer: PA*, Lippincott-Raven, 2004
45. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, Ito J, Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007;

46. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2 N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19:4029–4036.
47. Wang CC. Carcinoma of the larynx. In: Wang CC. Radiation therapy for head and neck neoplasms. New York: John Wiley & Sons, 1997:221–255.
48. Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:115–126.
49. Warde P, O’Sullivan B, Bristow RG, et al. T1-T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;41:347–353.
50. Garden AS, Forster K, Wong PF, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the “2” stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:322–328.
51. Laccourreye O, Weinstein G, Brasnu D, et al. A clinical trial of continuous cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy for glottic carcinoma classified as T2. *Cancer*. 1994;74:2781–2790.
52. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, et al. Stage I (T1 N0 M0) squamous cell carcinoma of the laryngeal glottis: therapeutic results and voice preservation. *Head Neck*. 1999;21:707–717.
53. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2001;111:663–668.
54. Crampette L, Garrel R, Gardiner Q, et al. Modified subtotal laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy—long term results in 81 patients. *Head Neck*. 1999;21:95–103.
55. Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of Stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck*. 1999;21:116–123.
56. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB III, DeSanto LW, Suman VJ. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120:264–268.

57. Mendenhall, W.M. et al., Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*, 2004. 100(9): p. 1786-92.
58. Forastiere A.A., Maor M., Weber R.S., et. al., Long-term results of Intergroup RTOG 91-11 : A phase III trial to preserve the larynx- Induction cisplatin / 5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy. *JCO*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I, 24, 18S: 5517.
59. Le, Q.T., ve ark., Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(1): p. 115-26.
60. Wang, C.C. et al, Role of accelerated fractionated irradiation for supraglottic carcinoma: assessment of results. *Cancer J Sci Am*, 1997. 3(2): p. 88-91.
61. Le, Q.T. et al, Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997. 39(1): p. 115-26.
62. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES, The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119(7):1312.
63. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A, Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1333.
64. Lango MN, Multimodal treatment for head and neck cancer, *Surg Clin North Am*. 2009;89(1):43.
65. Agrawal N, Goldenberg D, Primary and salvage total laryngectomy. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):771.
66. Chen AY, Halpern M, Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1270.
67. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(24):1685.
68. Becker M, Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: radiologic diagnosis and therapeutic implications. *Eur J Radiol*. 2000;33(3):216.

69. Rodriguez CP, Adelstein DJ, Rybicki LA, Saxton JP, Lorenz RR, Wood BG, Strome M, Esclamado RM, Lavertu P, Carroll MA, Clinical predictors of larynx preservation after multiagent concurrent chemoradiotherapy. *Head Neck*. 2008;30(12):1535.
70. Knab BR, Salama JK, Solanki A, Stenson KM, Cohen EE, Witt ME, Haraf DJ, Vokes EE. Functional organ preservation with definitive chemoradiotherapy for T4 laryngeal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2008;19(9):1650.
71. Stenson KM, Maccracken E, Kunnavakkam R, W Cohen EE, Portugal LD, Villaflor V, Seiwert T, Blair E, Haraf DJ, Salama JK, Vokes EE. Chemoradiation for patients with large-volume laryngeal cancers. *Head Neck*. 2012 Aug;34(8):1162-7. Epub 2011 Nov 3.
72. Hong WK, Lippman SM, Wolf GT. Recent advances in head and neck cancer--larynx preservation and cancer chemoprevention: the Seventeenth Annual Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Cancer Res*. 1993;53(21):5113.
73. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890.
74. Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, de Raucourt D, Langendijk JA, for the EORTC Head and Neck Cancer Group. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol*. 2012;23(10):2708.
75. Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. *J Clin Oncol*. 2013
76. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, Pignon JP, MACH-CH Collaborative group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33.
77. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000;355(9208):949.

78. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desaunois I, Bernier J, Lefebvre JL, EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1695.
79. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Raez LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI, TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17):1705.
80. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction Chemotherapy Followed by Either Chemoradiotherapy or Bioradiotherapy for Larynx Preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2013.
81. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091.
82. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three. *J Clin Oncol.* 2013
84. McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, Million RR. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck.* 1996;18(3):229.
85. Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen AP. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck.* 2003;25(11):953.
86. Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, Civantos FJ. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(2):190.
87. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? *Laryngoscope.* 2000;110(3 Pt 2 Suppl 93):1

88. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(3):605.
89. Agra IM, Carvalho AL, Pontes E, Campos OD, Ulbrich FS, Magrin J, Kowalski LP. Postoperative complications after en bloc salvage surgery for head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(12):1317.
90. Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, Rotstein L, Pintilie M, Cummings B. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;123(4):420.
91. Kostrzewa JP, Lancaster WP, Iseli TA, Desmond RA, Carroll WR, Rosenthal EL. Outcomes of salvage surgery with free flap reconstruction for recurrent oral and oropharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2010;120(2):267.
92. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, Quon H, Ridge JA, Saba N, Salama JK, Smith RV, Yeung AR, Yom SS, Beitler JJ, Expert Panel on Radiation Oncology-Head and Neck Cancer. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(5):1292.
93. Chen AM, Phillips TL, Lee NY. Practical considerations in the re-irradiation of recurrent and second primary head-and-neck cancer: who, why, how, and how much? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(5):1211.
94. Goldstein DP, Karnell LH, Yao M, Chamberlin GP, Nguyen TX, Funk GF. Outcomes following reirradiation of patients with head and neck cancer. *Head Neck.* 2008;30(6):765.
95. Langendijk JA, Kasperts N, Leemans CR, Doornaert P, Slotman BJ. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol.* 2006;78(3):306.
96. Schwartz, L.H., ve ark., Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer,* 1994. 74(7): p. 1933-8.

97. Mittal BB, Pauloski BR, Haraf DJ, Pelzer HJ, Argiris A, Vokes EE, Rademaker A, Logemann JA. Swallowing dysfunction--preventative and rehabilitation strategies in patients with head-and-neck cancers treated with surgery, radiotherapy, and chemotherapy: a critical review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57(5):1219.
98. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):175.
99. Schipper H, Levitt M. Measuring quality of life: risks and benefits. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(10):1115.
100. Specific Scales, Tests and Measures. In: *Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials*, 2nd, Lippincott-Raven, Philadelphia 1996. p.161.
101. F.A.C.I.T. Manual: Manual of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Scales - Version 4. In: Center on Outcomes, Research and Education, 1997.
102. Tschiesner U, Rogers SN, Harréus U, Berghaus A, Cieza A. Content comparison of quality of life questionnaires used in head and neck cancer based on the international classification of functioning, disability and health: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(6):627.
103. Silveira AP, Gonçalves J, Sequeira T, Ribeiro C, Lopes C, Monteiro E, Pimentel FL. Patient reported outcomes in head and neck cancer: selecting instruments for quality of life integration in clinical protocols. *Head Neck Oncol*. 2010;2:32. Epub 2010 Oct 31.
104. Fang FM, Liu YT, Tang Y, Wang CJ, Ko SF. Quality of life as a survival predictor for patients with advanced head and neck carcinoma treated with radiotherapy. *Cancer*. 2004;100(2):425.
105. Nordgren M, Hammerlid E, Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Boysen M, Jannert M. Quality of life in oral carcinoma: a 5-year prospective study. *Head Neck*. 2008;30(4):461.
106. Curran D, Giralt J, Harari PM, Ang KK, Cohen RB, Kies MS, Jassem J, Baselga J, Rowinsky EK, Amellal N, Comte S, Bonner JA. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2191.

107. Ward EC, Bishop B, Frisby J, Stevens M. Swallowing outcomes following laryngectomy and pharyngolaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(2):181.
108. Goldstein DP, Hynds Karnell L, Christensen AJ, Funk GF. Health-related quality of life profiles based on survivorship status for head and neck cancer patients. *Head Neck.* 2007;29(3):221.
109. Grignon LM, Jameson MJ, Karnell LH, Christensen AJ, Funk GF. General health measures and long-term survival in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(5):471.
110. Karvonen-Gutierrez CA, Ronis DL, Fowler KE, Terrell JE, Gruber SB, Duffy SA. Quality of life scores predict survival among patients with head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2754.
111. Siddiqui F, Pajak TF, Watkins-Bruner D, Konski AA, Coyne JC, Gwede CK, Garden AS, Spencer SA, Jones C, Movsas B. Pretreatment quality of life predicts for locoregional control in head and neck cancer patients: a radiation therapy oncology group analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(2):353.
112. Coyne JC, Pajak TF, Harris J, Konski A, Movsas B, Ang K, Watkins Bruner D, Radiation Therapy Oncology Group. Emotional well-being does not predict survival in head and neck cancer patients: a Radiation Therapy Oncology Group study. *Cancer.* 2007;110(11):2568.
113. Meyer F, Fortin A, Gélinas M, Nabid A, Brochet F, Têtu B, Bairati I. Health-related quality of life as a survival predictor for patients with localized head and neck cancer treated with radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2970.
114. Huguenin PU, Taussky D, Moe K, Meister A, Baumert B, Lütolf UM, Glanzmann C. Quality of life in patients cured from a carcinoma of the head and neck by radiotherapy: the importance of the target volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;45(1):47.
115. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of radiation-induced xerostomia on quality of life after primary radiotherapy among patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(3):751.

116. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, Miles EA, Miah AB, Newbold K, Tanay M, Adab F, Jefferies SJ, Scrase C, Yap BK, A'Hern RP, Sydenham MA, Emson M, Hall E, PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(2):127.
117. CM van Rij, WD Oughlane-Heemsbergen, AH Ackerstaff, EA Lamers, AJM Balm, CRN Rasch. Parotid gland sparing IMRT for head and neck cancer improves xerostomia related quality of life. *Radiation Oncology.* 2008,3:41
118. Ezra E. W. Cohen, Theodore Karrison, Masha Kocherginsky, Chao H Huang, Mark Agulnik, Bharat Bhushan Mittal, Furhan Yunus, Sandeep Samant, Bruce Brockstein, Luis E. Raez, Raneer Mehra, Priya Kumar, Frank G. Ondrey, Tanguy Y. Seiwert, Victoria Meucci Villaflor, Daniel J. Haraf and Everett E. Vokes. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Journal of Clinical Oncology, 2012 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition).* Vol 30, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2012: 5500

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
16. Kabız oldunuz mu?	1	2	3	4
17. İshal oldunuz mu?	1	2	3	4
18. Yoruldunuz mu?	1	2	3	4
19. Ağrılarınız günlük aktivitelerinizi etkiledi mi?	1	2	3	4
20. Televizyon seyretmek veya gazete okumak gibi aktiviteleri yaparken dikkatinizi toplamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
21. Gerginlik hissettiniz mi?	1	2	3	4
22. Endişelendiniz mi?	1	2	3	4
23. Kendinizi kızgın hissettiniz mi?	1	2	3	4
24. Bunalıma girdiniz mi?	1	2	3	4
25. Bazı şeyleri hatırlamakta zorluk çektiniz mi?	1	2	3	4
26. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>aile</u> yaşantınıza engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
27. Fiziksel durumunuz veya tıbbi tedaviniz <u>sosyal</u> aktivitelerinize engel oluşturdu mu?	1	2	3	4
28. Fiziksel durumunuz veya tedaviniz maddi zorluğa düşmenize yol açtı mı?	1	2	3	4

Aşağıdaki sorular için 1 ile 7 arasındaki size en uygun rakamı daire içine alınız

29. Geçen haftaki sağlığınıza genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

30. Geçen haftaki hayat kalitenizi genel olarak nasıl değerlendirirsiniz?

1 2 3 4 5 6 7

Çok kötü

Mükemmel

Ek. 2. EORTC H&N-35 Modülünün Türkçe versiyonu



EORTC QLO - H&N35

Hastalar bazen aşağıdaki belirtilerin ya da problemlerin olduğunu bildirirler. Lütfen geçtiğimiz hafta zarfında belirti ya da problemleri ne ölçüde yaşadığınızı belirtin. Size uyan en iyi cevabın numarasını daire içine alarak cevaplayınız.

Geçtiğimiz hafta zarfında:	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
31. Ağızınızın içerisinde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
32. Çenenizde ağrı hissettiniz mi?	1	2	3	4
33. Ağızınızın içerisinde tahriş oldu mu?	1	2	3	4
34. Boğazınız ağrıdı mı?	1	2	3	4
35. Sıvıları yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
36. Yumuşak gıdaları yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
37. Katı yiyecekleri yutmakta güçlük çektiğiniz oldu mu?	1	2	3	4
38. Bir şeyi yutarken boğazınıza kaçtığı oldu mu?	1	2	3	4
39. Dişlerinize ilgili bir sorunuz oldu mu?	1	2	3	4
40. Ağızınızı geniş bir şekilde açmakta sorunlar yaşadınız mı?	1	2	3	4
41. Ağızınızda kuruma oldu mu?	1	2	3	4
42. Tükürüğünüz, yapış yapış oldu mu?	1	2	3	4
43. Koku alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
44. Tat alma duyunuzda bir sorun oldu mu?	1	2	3	4
45. Hiç öksürdünüz mü?	1	2	3	4
46. Hiç sesiniz kısıldı mı?	1	2	3	4
47. Kendinizi hasta hissettiniz mi?	1	2	3	4
48. Dış görünümünüz sizi rahatsız etti mi?	1	2	3	4

Lütfen bir sonraki sayfaya geçiniz

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hiç	Biraz	Oldukça	Çok
49. Yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
50. Ailenizin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
51. Başka kimselerin önünde yemekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
52. Yemeğinizi beğenmekte güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
53. Diğer kimselerle konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
54. Telefonda konuşmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
55. Ailenizle sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
56. Arkadaşlarınızla sosyal ilişkiler kurmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
57. Sokağa çıkıp insanların arasına karışmakta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
58. Ailenize veya arkadaşlarınıza direk temasta güçlük çektiniz mi?	1	2	3	4
59. Cinsel ilişkiye ilginiz azaldı mı?	1	2	3	4
60. Cinsel ilişkiden aldığınız zevk azaldı mı?	1	2	3	4

Geçtiğimiz hafta zarfında:

	Hayır	Evet
61. Ağrı kesici ilaç kullandınız mı?	1	2
62. Herhangi bir ek besleyici madde/hap aldınız mı (vitaminler haricinde)?	1	2
63. Besleme hortumu kullandınız mı?	1	2
64. Kilo verdiniz mi?	1	2
65. Kilo aldınız mı?	1	2