



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

LARENKS KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
SERBEST TÜMÖR İMPLANTLARININ PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Melih ALPAY

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2015



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

LARENKS KANSERLİ HASTALARDA PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE
SERBEST TÜMÖR İMPLANTLARININ PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Melih ALPAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Ömer Afşın ÖZMEN

BURSA - 2015

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular	17
Tartışma ve Sonuç	35
Kaynaklar.....	45
Teşekkür	52
Özgeçmiş	53

ÖZET

Larenks Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörler ve Serbest Tümör İmplantlarının Prognostik Değeri

Larenks kanserlerinde prognozun tespitinde TNM sınıflaması kullanılmakla birlikte TNM dışında prognostik faktörler de mevcuttur. Bu çalışmanın amacı larenks kanserlerindeki bilinen prognostik faktörlerin öneminin belirlenmesi ve rutin olarak kullanılmayan **serbest tümör implantlarının** (STİ) prognostik öneminin ortaya konulmasıdır.

Ocak 2007 ile Aralık 2013 tarihleri arasında yassı epitel hücreli (YEH) larenks kanseri tanısıyla primer cerrahi tedavi uygulanıp boyun diseksiyonu yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri, klinik ve patolojik prognostik faktörleri; ek tedavileri, takip süreleri, nüks/metastaz gelişimi ve son durumları kaydedildi. Diğer prognostik faktörlerin STİ ile ilişkileri ve prognostik faktörlerin tek değişkenli ve çok değişkenli modeller kullanılarak hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerindeki etkileri araştırıldı.

STİ 15 (%7.5) hastada tespit edildi. STİ olan ve olmayan hastalar arasında klinik evre ($p=0,015$), klinik N sınıflaması ($p<0,001$), patolojik N sınıflaması ($p<0,001$) ve boyun diseksiyonu tipi ($p<0,001$) anlamlı değişkenler olarak görüldü. STİ olan vakalarda ekstrakapsüler yayılımın (EKY) ($p=0,002$), konglomere lenfadenopatinin (LAP) ($p<0,001$), perinöral invazyon (PNİ) ($p=0,002$) ve vasküler invazyonunun (Vİ) ($p<0,001$) daha sık olduğu görüldü.

STİ bulunan hastalarda genel sağkalımın, STİ bulunmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. ($p=0,004$)

Larenks kanserlerinde STİ hastalığa bağlı ölüm riskini 4,6 kat arttıran bağımsız bir prognostik faktör olarak bulunmuştur. STİ dışında EKY, PNİ gibi faktörler de TNM evrelemesinde kullanılmayan bağımsız prognostik faktörler olarak ortaya konulmuştur. Larenks kanserlerinin boyun spesimenlerinin incelenmesinde STİ rutin olarak değerlendirilmelidir. STİ'nin larenks kanseri

tedavi algoritmalarında dikkate alınması gerektiğini ancak bu konunun daha iyi anlaşılması için prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Serbest tümör implantı, larenks , yassı epitel hücreli karsinom, prognostik faktör

SUMMARY

Prognostic Factors in Larynx Cancer and the Prognostic Value of Free Tumor Implants

TNM classification is used in determination of prognosis of larynx cancers but there are other prognostic factors also. The aim of this study was to determine the significance of known prognostic factors in larynx cancers and reveal the prognostic value of free tumor implants (FTI) which are not surveyed routinely.

A retrospective chart review was performed to identify patients who were treated surgically and underwent neck dissection as the primary treatment with the diagnosis of laryngeal squamous cell carcinoma between January 2007 and December 2013. The demographic data, clinical and pathological prognostic factors, adjuvant treatments, follow up durations, development of recurrence/metastasis and final outcomes of the patients were recorded. Relationships between FTI and other prognostic factors, and the influence of prognostic factors on disease free and overall survival rates were investigated by using univariate and multivariate analysis.

FTI was identified in 15 (7.5%) patients. Clinical stage ($p=0.015$), clinical N classification ($p<0.001$), pathological N classification ($p<0.001$) and type of neck dissection ($p<0.001$) were found to be significant variables between patients diagnosed with or without FTI. Cases with FTI had extra-capsular spread (ECS) ($p=0.002$), conglomerated lymphadenopathy (LAP) ($p<0.001$), perineural invasion (PNI) ($p=0.002$) and vascular invasion (VI) ($p<0.001$) more frequently.

Overall survival of cases with FTI was found to be significantly shorter compared to patients without FTI. ($p=0.004$)

FTI was found as an independent prognostic factor which increased mortality rate 4.6 times in disease specific survival in larynx cancer. Beside

the FTI; factors like ECS and PNI, which are not employed in TNM classification, have been demonstrated as independent prognostic factors. FTI should be assessed routinely in examination of neck specimens in larynx cancers. We concluded that FTI should be taken into consideration in treatment algorithms of larynx cancer however; further prospective studies are necessary for better realization of the subject.

Key words: Free tumor implant, larynx , squamous cell carcinoma, prognostic factor

GİRİŞ

Larenks kanseri, baş-boyun kanserleri arasında cilt kanserlerinden sonra %3 oranında görülen en sık kanser türüdür (1). Sigaranın bilinen en önemli faktör olması ve sigara içiminin çok yaygın olması larenks kanserlerini önem olarak ayrı bir yere koymaktadır (2). Erken evrede tanı konan larenks kanserlerinde radyoterapi veya parsiyel larenjektomi ile ses ve larenks fonksiyonları korunarak hastanın morbiditesi düşük olmakta ve sosyal hayat kalitesi yükselmektedir. Buna karşılık, larenks kanserli hastalar çoğu kez ileri evre tümörlerle başvurmakta ve parsiyel cerrahi veya radyoterapi şanslarını yitirmektedirler. Bu gibi durumlarda, kanser cerrahisinde ilk prensip hastalığın tedavisi ve hastanın hayatta kalma süresinin artırılması olduğundan, larenksin fonksiyonları ikinci planda tutularak total larenjektomi gibi radikal yöntemlerle tedavi edilmektedir (3, 4).

Tümör yaygınlığı tedavi planında en iyi yol gösterici olsa da; yaş, cinsiyet, histolojik özellikler, metastaz bulunması, cerrahi ve sonrası uygulanan adjuvan tedaviler gibi hastalığın prognozunu etkileyen başka etkenler de vardır (5-7). Tüm bu faktörlerin prognoz üzerine etkisi literatürde sıkça araştırma konusu olsa da farklı oranlar sunulmuştur. Bölgesel kontrol oranları ve sağkalım oranları retrospektif olarak tekyönlü ya da çokyönlü varyans modelleriyle araştırılmıştır (8, 9). Bu çalışmalarda dikkat çeken ana sorun histopatolojik evrelemenin ve özellikle TNM sınıflandırma sisteminin subjektif olmasıdır (6).

Serbest tümör implantı (STİ) yumuşak doku depozitleri ifadesi altında ilk olarak Violaris ve ark. (10) tarafından bildirilmiştir. Jose ve ark. (11) yumuşak doku depozitlerini ekstralenfatik YEH karsinom depozitleri veya lenf nodu dokusunun tamamen yok olduğu metastazlar olarak tarif etmişlerdir. Sarıoğlu ve ark. (12) tümör depozitleri tanısı için rezidüel lenf nodu görülmemesini ve primer tümörün lenfatik drenaj alanında bulunmaları gerektiğini belirtmişlerdir.

Tümör hücrelerinin immün sisteme baskın gelmesi sonucunda tüm lenf

nodunun tümör hücreleri tarafından tutularak lenf nodu yapısının tamamen ortadan kalkması halinde veya tümör hücrelerinin lenf damarlarından ekstravaze olması ve yumuşak dokulara geçmesi halinde boyun yumuşak dokularında serbest tümör depozitleri oluşabilir (13).

Larenks Anatomisi

Kıkırdak çatısını, epiglot, tiroid, krikoid, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar oluşturur. Larenksin üst kenarı serbest olup epiglotun lateral kenarları, ariepiglotik kıvrım, aritenoid bölge ve interaritenoid aralık tarafından oluşturulur. Alt kenarı krikoid kıkırdağın altkenarından geçen bir planla sınırlıdır. Anterolateral duvarını, tirohiyoid membran, tiroidin laminası, krikotiroid adale ve membran, krikoid kıkırdağın ön kornusu yapar. Posterior sınırını ise, ariepiglotik foldlar, aritenoid kıkırdaklar, interaritenoid boşluk ve krikoid kıkırdağı kaplayan mukoza yapar. Vallekula, piriform sinüs ve postkrikoid bölge superior ve inferior hipofarenks alanlarıdır (3, 14).

Larenks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak üç bölgeye ayrılır (15).

1. Supraglottik bölge
2. Glottik bölge
3. Subglottik bölge

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

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

Subglottik bölge: Glottik ve subglottik bölge arasındaki sınır, vokal kordun serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottik bölgenin alt sınırı da krikoid kıkırdağın inferior kenarıdır (16).

Larenksin Membran ve Bariyerleri

Larenksin bağ doku bariyerleri larengeal kompartımanlar için sınır olarak hizmet eder. Alt kısım (konus elastikus, krikovokal membran) kuadrangüler membrandan ventrikül ile ayrılır. Krikovokal membran (konus elastikus) larenksin alt kısmını sarar. Önde orta hatta krikotiroid ligamanı oluşturacak şekilde birleşir. Krikoid kıkırdağın üst kenarına doğru tutunarak yanlara doğru ilerler. Yukarıda ise, önde tiroid kıkırdak, alt kenarında orta hatta birleşir. Serbest kenarı vokal ligamanı oluşturacak şekilde arkaya doğru ilerler. Üstte arkada vokal prosese tutunarak sonlanır. Bu membran glottik ve subglottik bölgeyi paraglottik mesafeden ayırır.

Kuadrangüler membran, önde epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar. Her iki tarafta arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kıkırdağın medial yüzüne tutunur. Üstte ve altta iki serbest kenarı bulunur. Üstteki serbest kenarı ariepiglottik foldu, alttaki serbest kenar ise ventriküler foldu oluşturur. Anterior kommissür tendonu (Broyles tendonu), her iki vokal ligaman önde birleştikten sonra tiroid kıkırdağa tutunur. Bu bölgede tiroid kıkırdağın iç perikondriumu yoktur. Bu durum anterior kommissür lezyonlarının kolayca tiroid kıkırdağa invazyon yapmasını sağlar. Anterior kommissür tendonu lateral subglottik tümörler için sınırlayıcı olmasına rağmen büyük glottik ve orta hatta yerleşmiş supraglottik tümörler için bir geçiş yoludur.

Tirohiyoid membran, tiroid kıkırdak üst kenarı ile hiyoid kemik korpusu ve büyük boynuzunun alt kenarı arasında uzanır. Preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur. Krikotiroid membran tiroid kıkırdağın alt kenarından krikoid kıkırdağın üst kenarına uzanır.

Larenks Kompartmanları

Reinke boşluğu, vokal ligamanın üzerini örten mukoza gevşek olduğu için burada potansiyel bir boşluk vardır. Bu boşluk vokal kord boyunca uzanır.

Preepiglottik boşluk, üstte hiyoepiglottik ligaman ve vallekula mukozası, önde tirohiyoid membran ve tiroid kıkırdak, arkada epiglot ve

tiroepiglottik ligaman ile sınırlıdır. Bu boşluk, areolar yağ dokusu, lenf ve kan damarlarını içerir.

Paraglottik boşluk, ventriküllerin lateralindeki boşluktur. Dışta tiroid laminalar, inferomedialde konus elastikus, medialde larengeal ventrikül, süperomediyalde ise kuadrangüler membran ile sınırlıdır. Bu boşluk önde preepiglottik boşluk ile bağlantı kurar. Bu boşluğa yayılan tümörler, üstte tirohiyoid membrandan, altta da krikotiroid membrandan larenks dışına yayılabilir. Paraglottik boşluğun arka duvarı sinüs piriformis mukozası ile kaplıdır (17-19).

Larenks Kanseri

Epidemiyoloji

Larenks kanseri tüm vücut malignitelerinin % 2-5'ini oluşturmaktadır. Larenks kanseri en sık 5–7. dekadlar arasında görülmekte olup, erkek/kadın oranı 10/1 arasında değişmektedir (3, 4, 20). Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen, sigara içen ve erkeklerle aynı işlerde çalışan kadınların sayısının artmasıyla aradaki fark azalmakta ve son zamanlarda oranların 5–6/1 şeklinde değiştiği konusunda çalışmalar bulunmaktadır (21). Larenks kanseri bulunan bir hastada aynı anda (senkron) birden fazla karsinom görülme oranı yaklaşık %1'dir. Metakron primer tümör ihtimali ise %5-10'dur. Başka bir tümörle en fazla beraber olabilen tümör larenks kanseridir (22).

Etyoloji

Etyolojide heredite, hormonlar, hava kirliliği, asbest, tahta tozu, kömür, çeşitli metaller, virüs enfeksiyonları ve diyeti de içeren birçok etken sorumlu tutulurken, karsinojen olduğu kesinlikle ispatlanan en mühim etmen sigaradır (23, 24). Özellikle sigara içmeyen hastalarda görülen larenks kanserine larengofarengeal reflünün neden olabileceği düşünülmektedir (25, 26). Diğer önemli etiyojik faktör alkol olup tütün ile birlikte sinerjik etkisi gösterilmiştir (27, 28).

Patoloji

Larenks malign tümörlerinin yaklaşık %95-98'i YEH kanser olup bazaloid, papiller ve verrüköz karsinom gibi varyantları vardır (28). Diferansiyasyon derecesine göre; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye, az diferansiye veya andiferansiye olarak sınıflandırılır.

Larenks kanserleri lokalizasyonlarına göre supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik olarak 4 grupta incelenir. Glottik kanserler %56-60, supraglottik kanserler %41-45 ve subglottik kanserler %1-2 oranında görülmektedir. Supraglottik kanserler; epiglotun serbest kenarından ventriküle kadar olan alana lokalize tümörlerdir. Supraglottik bölgenin lenfatikten zengin olması nedeniyle lenfatik yayılımları kolay olan tümörlerdir (29). İleri evre supraglottik tümörlerde, boyun klinik olarak negatif olsa bile boyun da mutlaka tedavi planına eklenmelidir. Kolayca tiroid kıkırdağa penetre olabildiklerinden ve preepiglottik alana yayılabildiklerinden prognozu kötüdür. Glottik kanserler, genellikle vokal kordu ve ön komisürü tutarlar. İyi diferansiye tümör olmaları, lenfatiklerin yok denecek kadar az olması, tiroid kıkırdağın iyi bir bariyer oluşturması, yayılımın yavaş olmasını sağlayan en önemli faktörlerdir (30). Subglottik kanserler, ön komisürde vokal kordların serbest kenarının 2-4 mm ve vokal çıkıntılarının ucundan 5-7 mm kadar aşağısından başlayarak krikoid kıkırdak alt kenarına uzanırlar. Transglottik kanserler; bir larengeal bölgeden glottisi geçerek diğer bölgeye atlayan tümörlere denir. Erken dönemde paraglottik alana yayıldıklarından prognozları kötüdür (30).

Tanı

Uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde ve tümör evrelemesinde; iyi bir öykü alınması, fizik muayene yapılması ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gereklidir. Larenks kanserli olguların erken dönemde tanınması fonksiyonel cerrahi tedavi şansını artırmaktadır.

Yayılım

Larenks kanseri direkt invazyon, lenfatik, vasküler ve perinöral yollar ile yayılım gösterir. Direk invazyon bölgeleri tümörün başlangıç yerine göre değişiklikler gösterir. Suprahiyoid epiglot lezyonları, epiglot serbest kenarını tutup vallekula ve dil köküne; infrahiyoid epiglot lezyonları, preepiglottik bölgeye; ariepiglottik plika lezyonları paraglottik boşluğa ve sinüs piriformise; bant ventrikül lezyonları epiglot, ön komissür, aritenoid, ariepiglottik plika ve paraglottik boşluğa yayılma eğilimi gösterirler (3). Glottik lezyonlar ventrikül yolu ile paraglottik boşluğa, ön komissürden tiroid kıkırdağa ve subglottik bölgeye yayılabilirler (3) Konus elastikus ve kuadrangüler membran, tümörün yayılması için bariyer görevi görse de ileri evre tümörlerde köprü görevi görmektedirler (31). Tümör bu bariyerleri aştığı zaman boyun yumuşak dokularına ve larenks içinde vertikal olarak yayılabilir. Bu iki yapıya daha derin olarak yerleşmiş bulunan bölgeler, preepiglottik ve paraglottik bölgedir. Preepiglottik bölge özellikle ileri evre supraglottik tümörlerde, paraglottik bölge ise çoğunlukla ileri evre glottik tümörlerde tutulmaktadır. Bu kompartımanlardan biri tutulduğunda tümör aşağı ve yukarı yönde serbestçe hareket edebilmekte ve sıklıkla vokal kord mobilitesini etkilemektedir. Subglottik lezyonlar krikotiroid aralık yoluyla larenks dışına taşıp tiroide yayılabilirler. Lümente trakeaya doğru gelişim gösterebilirler. Krikoid kıkırdağı invaze edebilir ve tiroaritenoid kası tutarak vokal kord fiksasyonuna sebep olabilirler (32). Uzak metastazlar en sık akciğer ve kemiklere olmaktadır (33).

Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin 2002 yılında yayınladığı kılavuzda, larenks kanserlerinin evrelemede bazı değişiklikler yapılmıştır (34). Kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemede Tümör veya 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. Lezyonun çıkış yeri, sadece erken

evre tümörlerde kesin olarak belirlenebilir. İleri evre tümörlerde lezyonun çıkış yerinin kesin olarak belirlenmesi güçtür (35).

Piccirillo ve ark. (36) mevcut TNM sınıflamasında olduğu gibi tümörün sadece morfolojik özelliklerinin evrelemede yeterli olmayacağını, bağımsız prognostik öneme sahip faktörleri de içerecek yeni bir sınıflamaya ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir.

İdeal bir sınıflama sistemi 3 amacı karşılamalıdır.

1) Hasta için prognostik bilgi vermelidir.

2) Aynı hastanın farklı tedavi yöntemleri kullanıldığında, ortaya çıkan sonuçları karşılaştırmayı standardize etmelidir.

3) Cerraha tedavi modalitesini seçme konusunda yardımcı olmalıdır.

Mevcut TNM, ilk iki amacı karşılasa da üçüncü amacı karşılamada yeterli değildir (örneğin parsiyel cerrahiye karşı total larenjektomi) (36). Bu nedenle bazı araştırmacılar evreleme sırasında klinik muayenenin yanısıra hasta ile ilgili faktörlerin, radyolojik değerlendirme ve intraoperatif değerlendirmenin de önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Primer Tümör

T_x: Primer tümör değerlendirilemiyor

T₀: Primer tümör bulgusu yok

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 dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T_{4a}: 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).

T_{4b}: 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).

T_{1a}: Tümör tek bir vokal korddadır.

T_{1b}: 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).

T_{4a}: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstresek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T_{4b}: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinel 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.

T_{4a}: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin eksterensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T_{4b}: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiş veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Bölgesel Lenf Nodları

N_x: 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 nodlarında metastaz vardır.

N_{2a}: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N_{2b}: Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N_{2c}: 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

M_x: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M₀: Uzak metastaz yoktur.

M₁: Uzak metastaz vardır.

Evreleme

Evre I T₁

Evre II T₂

Evre III T₃ veya N₁

Evre IV_a T_{4a} veya N₂

Evre IV_b T_{4b} veya N₃

Evre IV_c Uzak metastaz

Tedavi

Larenks kanserlerinin tedavisinde, cerrahi ve radyoterapi olmak üzere geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur (37). Her tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları vardır. Tümörün yayılımı, yeri, evresi, boyun metastazlarının varlığı, hangi tedavi yöntemi ile en çok kür şansının olabileceği, larenks işlevlerinin ne kadar korunabileceği önemlidir.

Tedavi seçimini etkileyen hastayla ilgili faktörler; hastanın yaşı, iş durumu, mental durumu, genel sağlık durumu, hastanın istekleri, hastanın sesini işiyle yapması ve hastanın kardiyopulmoner durumudur.

İdeal yaklaşım şekli, Kulak Burun Boğaz, Radyasyon Onkolojisi, Medikal Onkoloji, Radyoloji ve Patoloji uzmanlarının katılımıyla, multidisipliner olarak her hastanın ayrı olarak değerlendirilmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesidir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide primer tümörün rezeksiyonu (larenjektomiler) ile birlikte bölgesel lenf nodlarının eksizyonun (boyun diseksiyonları) yapılması esastır. Erken evre glottik kanserlerde lenf nodu diseksiyonu gerekmez.

Primer Tümörün Rezeksiyonu (Larenjektomiler)

Genel olarak parsiyel ve total larenjektomiler olarak ikiye ayrılabilir.

1) Parsiyel larenjektomiler: Kendi içinde konservatif ve nonkonservatif tedaviler olarak ikiye ayrılabilir.

a) Konservatif parsiyel larenjektomiler: Larenksin üç ana fonksiyonun (fonasyon, solunum ve sfinkter) da korunduğu tedaviler olup bunlarda yine kendi arasında ikiye ayrılabilirler.

- **Endoskopik rezeksiyon:** Soğuk aletlerle ve CO₂ lazer kullanımı ile yapılmaktadır. Erken evre glottik ve supraglottik kanserlerde etkin bir rezeksiyon sağladığını ifade eden birçok yayın olmakla birlikte endolarengeal rezeksiyonun etkinliğini radyoterapi ya da açık cerrahi ile başarılı biçimde karşılaştıran randomize prospektif çalışmalar sonuçlandığında bu tip rezeksiyonun başarısı hakkında yararlı verilere ulaşılabilecektir (38).

- **Açık teknikler:** Vertikal, horizontal veya her iki planda da rezeksiyon olanağı veren teknikler olup laringofissür kordektomi, vertikal hemilarenjektomi, frontolateral hemilarenjektomi, frontal anterior hemilarenjektomi, 3/4 larenjektomi, horizontal glottektomi, supraglottik larenjektomi (SGL), suprakrikoid larenjektomi (SKL) bu grup içinde değerlendirilmektedir.

b) Nonkonservatif parsiyel larenjektomi: Larenksin fonasyon ve sfinkter fonksiyonlarının korunduğu ancak ağız solunumunun korunamaması nedeniyle hastada kalıcı trakeostomi bırakılan near total larenjektomi bu bölümde yer alır.

2) Total larenjektomi: Tüm larenksin, hiyoid kemiğin, üst trakeal halkaların ve sıklıkla prelarengeal adelelerin de rezeke edildiği ve kalıcı trakeostomiye de içeren cerrahi tedavi yöntemidir. İleri evre larenks kanserlerinde öngörülen tedavi yöntemi total larenjektomidir.

Bölgesel Lenf Nodlarının Eksizyonu (Boyun Diseksiyonları)

Boyun lenf nodları bölgeleri Amerikan Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Akademisine bağlı Baş Boyun Cerrahisi ve Onkolojisi Komitesi tarafından 2002 yılında yeniden güncelleştirilmiştir (39).

Buna göre;

Zon I: Submental ve submandibuler

Zon II: Üst derin juguler (jugulodigastrik)

Zon III: Orta derin juguler

Zon IV: Alt derin juguler

Zon V: Arka üçgen

Zon VI: Ön kompartıman (prelarengeal, perilarengeal, pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal) lenf nodlarını içermektedir.

Larenks kanserlerinde N+ olgularda teropatik, N₀ olgularda profilaktik amaçlı olarak boyun diseksiyonları uygulanmaktadır. Yapılış şekline göre boyun diseksiyonları kapsamlı ve selektif olabilir. Larenks kanserinde boyun metastazının evresine göre aşağıdaki boyun diseksiyonları uygulanabilir.

1) Kapsamlı boyun diseksiyonları

a) Radikal boyun diseksiyonu: I-V zonlardaki lenf nodları, SKM kası, internal juguler ven (İJV), spinal aksesuar sinir (SAS) ve submandibuler tükürük bezi ile birlikte rezeke edilir.

b) Genişletilmiş radikal boyun diseksiyonu: Radikal boyun diseksiyonunda çıkarılan yapılara ek olarak retrofarengeal, parafarengeal, mediastinel veya aksiller lenf nodları ile birlikte bazı kraniyal sinirler, diğer kaslar, deri veya karotid arterin de rezeksiyona katılır.

c) Modifiye radikal boyun diseksiyonu: Zon I-V'teki tüm lenf nodlarının rezeksiyonu yapılmak şartıyla SAS, SKM kası, submandibuler tükürük bezi ve İJV'den birinin, ikisinin veya her üçünün birden korunduğu tekniktir.

2) Selektif boyun diseksiyonları

N0 olgularda primer lezyonun yerine göre;

a) Lateral boyun diseksiyonu: Zon II, III ve IV

b) Anterolateral boyun diseksiyonu: Zon II, IV ve VI

c) Santral boyun diseksiyonu: Zon VI yapılabilir.

Radyoterapi

Tümörün yayılım bölgeleri, hastanın tıbbi durumu, hasta ve yakınlarının seçimi ile tedaviyi yapacak merkezin deneyimleri ve olanaklarına göre larenks kanserlerinde radyoterapi, primer tedavi şekli olarak ya da kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi ile birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Erken evre supraglottik ve glottik kanserlerde konservatif parsiyel larenjektomi ile radyoterapinin eşit sağkalım sağladığı yönünde birçok çalışma vardır. Rezektabl lokal ileri evre tümörlerde klasik yaklaşım postoperatif radyoterapi iken son yıllarda organ koruyucu kemoradyoterapi protokolleri de artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır. Bu protokollerin başarısızlığında ise kurtarma cerrahisi yapılmaktadır. Subglottik kanserlerde ise genel olarak kombine (cerrahi + radyoterapi) tedavi önerilmektedir (34).

Kemoterapi

Larenks kanserlerinde kemoterapi bugün için tek başına küratif değildir. Uzak metastazlı olgularda tek seçenek olarak kalabilir. En sık

kullanılan kombinasyon Cisplatin+5-Fluorouracil'dir. Organ koruyucu protokoller ile gündeme gelen neoadjuvan kemoterapi ile primer tümörün önemli oranlarda küçüldüğü tespit edilmekle beraber, bu uygulamanın sağ kalıma ek bir katkısı henüz gösterilememiştir (34).

Larenks kanserli hastaları evrelendirirken kullanılan TNM sisteminde vasküler invazyon, perinöral invazyon ve ekstrakapsüler yayılım gibi parametrelerin prognostik değeri yer almamaktadır. Ayrıca bazı hastalarımızda tespit edilen STİ varlığının da prognoza ve sağ kalıma etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada larenks YEH kanserli hastalarda prognostik faktörler, bu faktörlerin ve STİ'nin prognostik değeri ve sağkalım üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun 09 Aralık 2014 tarih ve 2014-23/11 sayılı izniyle Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılmıştır. Bu çalışma için Ocak 2007 ile Aralık 2013 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda larenks kanseri tanısıyla opere edilen ve boyun diseksiyonu yapılan 269 hastanın dosyaları retrospektif olarak taranmıştır.

Çalışmaya dahil etme kriterleri;

1. Primer larenks kanseri olan ve histopatolojik tanısı YEH karsinom ve varyantı olan hastalar,
2. Primer tedavi olarak cerrahi (parsiyel veya total larenjektomi) uygulanmış olan hastalar,
3. Larenjektomi ile eşzamanlı olarak boyun diseksiyonu yapılmış olan hastalar,
4. Takip süresi en az 1 yıl olan hastalar (ölüm nedeniyle 1 yıllık takip süresine ulaşamamış hastalar da dahil edilmiştir).

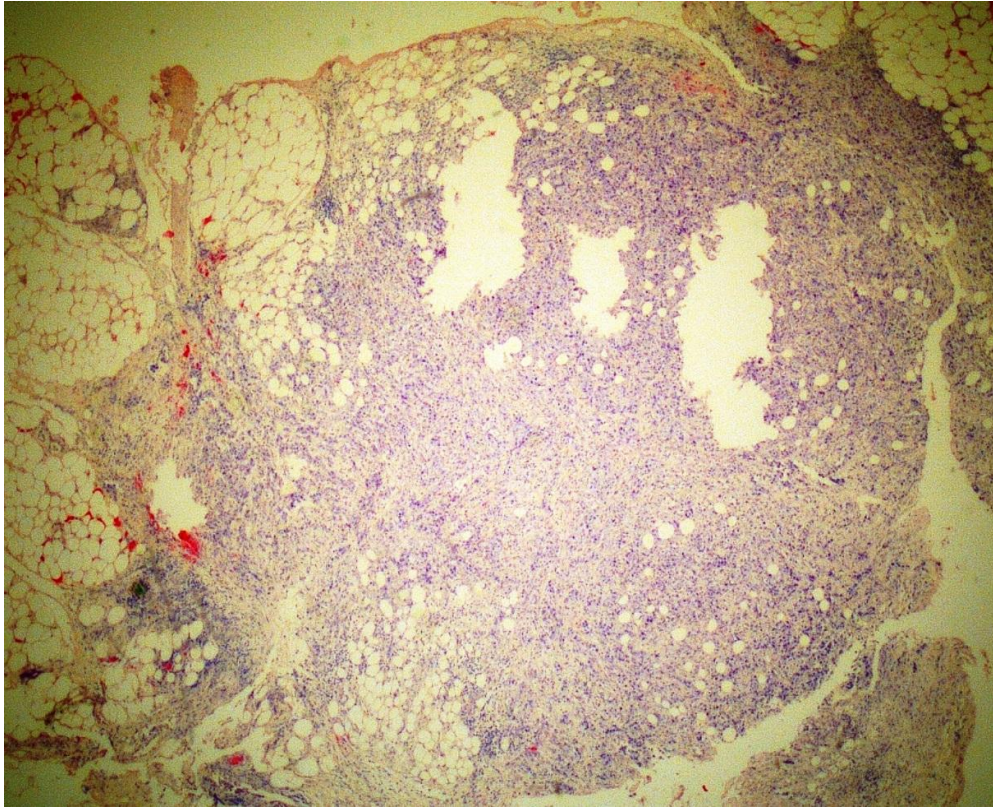
Çalışma dışı bırakma kriterleri;

1. YEH karsinom dışı larenks maligniteleri,
2. Primer tedavi olarak radyoterapi uygulanmış olan hastalar,
3. Boyun diseksiyonu yapılmadan sadece larenks cerrahisi uygulanan hastalar,
4. Nüks larenks kanseri nedeniyle yapılan kurtarma cerrahileri,
5. Senkron, metakron olarak ortaya çıkan larenks kanseri bulunan hastalar,
6. Takip dışı kalıp son durum belirlenemeyen hastalar

Hasta dosyaları taranarak yaş, cinsiyet, sigara içme öyküsü, komorbid hastalıklar, preoperatif trakeostomi durumu araştırıldı. Hastaların dosyalarındaki klinik ve radyolojik bulgulara göre AJCC 2002 evreleme sistemine göre klinik TNM evrelemesi yapıldı.

Ameliyat patoloji raporları incelenerek hastaların patolojik TNM evrelemesi belirlendi. Ayrıca primer tümörün histopatolojik alt tipi, diferansiyasyon derecesi, vasküler invazyon (Vİ) ve perinöral invazyon (PNI) durumu ve cerrahi sınırları; boyun spesimenlerinden de ekstrakapsüler yayılım (EKY), konglomere lenfadenopati (LAP) ve STİ varlığı belirlendi.

Boyun spesimenlerinde, çoğunlukla yağ dokusu içerisinde, düzenli ya da düzensiz sınırları olan farklı büyüklüklerdeki nodüler tümör kitlelerinin çevresinde lenfoid doku yoksa STİ olarak değerlendirildi (Şekil-1).



Şekil-1: Boyun diseksiyonu spesimeninde görülen STİ

Hastalara, primer tümörün yaygınlığı ve evresine göre değerlendirilerek endolarengeal lazer cerrahisi, vertikal parsiyel larenjektomi, SGL, SKL veya total larenjektomi yöntemlerinden biri uygulandı.

Boyun tedavisinde klinik N0 tümörler için zon 2, 3, 4'ü kapsayacak selektif boyun diseksiyonu, N+ hastalarda ise kapsamlı boyun diseksiyonu yapıldı. Subglottik uzanım bulunan tümörlerde tiroidektomi ve zon 6, 7 diseksiyonu da tedaviye eklendi.

Hastaların patolojik tanıları onkoloji konseyinde değerlendirilerek ek tedavi gerekliliğine karar verildi. Genel olarak T₄ tümör, subglottik uzanım, az diferansiye tümör, yassı epitel hücreli (YEH) karsinom bazaloid varyantı, perinöral ve/veya vasküler invazyon varlığı, N₁'den daha yaygın boyun metastazları, EKY, konglomere LAP, STİ bulunması halinde ek tedavi önerildi. Cerrahi sınırın yakın (kordektomi için <0,1 cm, diğer alanlarda <0,5 cm) veya pozitif olması halinde öncelikle ek rezeksiyon önerildi. Ek rezeksiyon yapılamayacak hallerde ise ek tedavi önerildi.

Hastaların tedavi sonrası takipleri ve son durumları hastane kayıtlarından araştırılarak belirlendi. Bu bilgilere göre hastaların ek tedavi önerilerine uyumları, komplikasyonlar, lokal ve/veya rejyonel nüksler, uzak metastaz gelişimi, ikinci primer tümör varlığı ve ölüm sebepleri belirlendi. Hastalar son durumlarına göre hastaliksız sağ, hastalıklı sağ, hastalık dışı nedenden ölüm, hastalıktan ölüm gruplarına ayrıldı.

Hastaların demografik, klinik ve diğer patolojik bulgularının araştırmanın primer amacı olan STİ ile ilişkileri değerlendirildi. Sigara, komorbid hastalık varlığı, preoperatif trakeotomi durumu ve patolojik bulguların son durum ve sağkalım üzerindeki etkileri araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 22.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkisi ve son durum ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde kategorik değişkenler için ki-kare testi, homojen dağılım göstermeyen numerik değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sağkalım oranlarının belirlenmesinde Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sağkalım karşılaştırmaları için univariate ve multivariate Cox regresyon analiz modeli kullanıldı. Bu değerler ile sağkalım ve nüks arasındaki ilişkiler her biri ayrı olarak ki-kare testi ve Cox regresyon analiz modeli ile değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme %95 güven aralığında anlamlılık düzeyi belirtilerek hesaplandı.

BULGULAR

Çalışmaya 196'sı (%97,5) erkek ve 5'i (%2,5) kadın toplam 201 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması $60,91 \pm 8,62$ ve ortanca yaş 60,00'tir (Yaş aralığı: 41-84) (Tablo-1).

Otuziki hasta primer tedavi olarak radyoterapi aldığı, 25 hasta boyun diseksiyonu yapılmadığı, 8 hastanın takip dışında kaldığı ve 3 hasta senkron tümör bulunduğu için çalışma dışı bırakılmıştır.

Tablo-1: Hastaların STİ olup olmamasına bağlı gruplara göre demografik olarak cinsiyet, sigara, komorbid hastalık ve preop trakeotomi durumu dağılımı

		Serbest Tümör İmplantı			P değeri
		Var N (%)	Yok N (%)	Total N (%)	
Cinsiyet	Erkek	15 (100)	181 (97,4)	196 (97,5)	1
	Kadın	0 (0)	5 (2,7)	5 (2,5)	
Sigara	Var	13 (86,7)	162 (87,1)	175 (87,1)	1
	Yok	2 (13,3)	24 (12,9)	26 (12,9)	
Komorbid hastalık	Var	5 (33,3)	64 (34,4)	69 (34,3)	1
	Yok	10 (66,7)	122 (65,6)	132 (65,7)	
Preoperatif trakeotomi	Var	7 (46,7)	48 (25,8)	55 (27,4)	0,127
	Yok	8 (53,3)	138 (74,2)	146 (72,6)	
Toplam		15 (7,5)	186 (92,5)	201 (100)	

Hastaların 176'sında (%87,6) klasik YEH karsinom, 19'unda (%9,5) bazaloid, 5'inde (%2,5) papiller tip ve 1'inde (%0,5) verrüköz varyant mevcuttu.

Tümörlerden 24'ü (%11,9) iyi, 113'ü (%56,2) orta ve 64'ü (%31,9) az diferansiye idi.

Hastaların klinik ve patolojik TNM evrelemeleri Tablo 2'de sunulmuştur. Patolojik T sınıflamasına göre hastaların dağılımı sırasıyla; T₁ için 10 (%5,0), T₂ için 38 (%18,9), T₃ için 57 (%28,4) ve T₄ için 96 (%47,8) idi. Yüzoniki (%55,7) hastanın lenf nodu metastazı yoktu (pN₀) ve sırasıyla pN₁, pN₂, pN₃ olan hasta sayıları 39 (%19,4), 46 (%22,9) ve 4 (%2,0) idi.

Metastatik lenf nodlarında EKY 27 (%13,4) hastada mevcuttu.

STİ 15 (%7,5) hastada tespit edildi (Tablo-2).

Tablo-2: Hastaların, STİ olup olmamasına göre YEH tümörlerin histopatolojik tip, diferansiyasyon, klinik evre, klinik T sınıflaması, klinik N sınıflaması, patolojik evre, patolojik T sınıflaması, patolojik N sınıflaması, cerrahi sınır, EKY, konglomere LAP, PNI ve Vİ durumu dağılımı

		Serbest Tümör İmplantı			P
		Var N (%)	Yok N (%)	Total N(%)	
Histopatolojik Tip	Klasik YEH	15 (100)	161 (86,0)	176 (87,6)	0,607
	Bazaloid	0 (0)	19 (10,2)	19 (9,5)	
	Verrüköz	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,5)	
	Papiller	0 (0)	5 (2,7)	5 (2,5)	
Diferansiyasyon	İyi	1 (6,7)	24 (12,7)	24 (11,9)	0,506
	Orta	7 (46,7)	102 (56,0)	113 (56,2)	
	Az	7 (46,7)	57 (31,3)	64 (31,9)	
Klinik evre	Evre 1	1 (6,7)	7 (3,8)	8 (4,0)	0,015
	Evre 2	0 (0)	29 (15,6)	29 (14,4)	
	Evre 3	3 (20,0)	84 (45,2)	87 (43,3)	
	Evre 4	11 (73,3)	66 (35,5)	77 (38,3)	
Klinik T Sınıflaması	cT1	1 (6,7)	7 (3,8)	8 (4,0)	0,074
	cT2	1 (6,7)	31 (16,7)	32 (15,9)	
	cT3	4 (26,7)	92 (49,5)	96 (47,8)	
	cT4	9 (60,0)	56 (30,1)	65 (32,3)	
Klinik N Sınıflaması	cN0	3 (20)	143 (76,9)	146 (72,6)	0
	cN1	4 (26,7)	27 (14,5)	31 (15,4)	
	cN2	5 (33,3)	16 (8,6)	21 (10,4)	
	cN3	3 (20)	0 (0)	3 (1,5)	
Patolojik evre	Evre 1	0 (0)	10 (5,4)	10 (5,0)	0,075
	Evre 2	0 (0)	26 (14)	26 (12,9)	
	Evre 3	1 (6,7)	44 (23,7)	45 (22,4)	
	Evre 4	14 (93,3)	106 (57)	120 (59,7)	
Patolojik T Sınıflaması	pT1	1 (6,7)	9 (4,8)	10 (5,0)	0,564
	pT2	1 (6,7)	37(19,9)	38 (18,9)	
	pT3	4 (26,7)	53 (28,3)	57 (28,4)	
	pT4	9 (60)	89 (46,1)	96 (47,8)	
Patolojik N Sınıflaması	pN0	0 (0)	112 (60,2)	112 (55,7)	0
	pN1	2 (13,3)	37 (19,9)	39 (19,4)	
	pN2	11 (73,3)	35 (18,8)	46 (22,9)	
	pN3	2 (13,3)	2 (1,1)	4 (2,0)	
Cerrahi sınır	Negatif	14 (93,3)	178 (95,7)	192 (95,5)	0,51
	Yakın	0 (0)	4 (2,1)	4(1,9)	
	Pozitif	1 (6,7)	4 (2,2)	5 (2,5)	
Ekstrakapsüler yayılım	Var	6 (40)	21 (11,3)	27 (13,4)	0,002
	Yok	9 (60)	165 (88,7)	174 (86,6)	
Konglomere Lenfadenopati	Var	8 (53,3)	11(5,6)	19 (9,5)	0
	Yok	7 (46,7)	175 (94,1)	182 (90,5)	
Perinöral invazyon	Var	9 (60,0)	36 (19,8)	45 (22,8)	0
	Yok	6 (40,0)	150 (80,2)	156 (77,2)	
Vasküler invazyon	Var	5 (33,3)	9 (5,0)	14 (7,1)	0,002
	Yok	10 (66,7)	177 (95,2)	187 (93,1)	
Toplam		15 (7,5)	186 (92,5)	201 (100)	

Altmışsekiz hasta (%33,5) sadece cerrahi olarak tedavi edilirken, 123 (%65,5) hastaya postoperatif dönemde ek tedavi verildi. Ek tedavi olarak 82 (%41,0) hasta radyoterapi ve 51 (%25,5) hasta kemoradyoterapi aldı. Ayrıca 6 (%3,2) hasta adjuvan kemoterapi de aldı (Tablo-3).

Tablo-3: Hastaların STİ olup olmamasına bağlı gruplara göre aldıkları tedavi durumu dağılımı

		Serbest Tümör İmplantı			P
		Var N (%)	Yok N (%)	Total	
Cerrahi tipi	Total larenjektomi	11 (73,3)	111 (59,7)	122 (60,7)	0,393
	Supraglottik larenjektomi	2 (13,3)	25 (13,4)	27 (13,4)	
	Suprakrikoid larenjektomi	0 (0)	30 (16,1)	30 (14,9)	
	Vertikal larenjektomi	1 (6,7)	8 (4,3)	9 (4,5)	
	Endoskopik larenjektomi	1 (6,7)	12 (6,5)	13 (6,5)	
Boyun Diseksiyonu Tipi	Selektif	3 (20)	174 (93,5)	177 (88,1)	0
	Kapsamlı	12 (80)	12 (6,5)	24 (11,9)	
Ek tedavi	Radyoterapi	6 (40)	76 (41,1)	82 (41,0)	0,337
	Kemoradyoterapi	6 (40)	45 (24,3)	51 (25,5)	
	Yok	3 (20)	65 (34,6)	68 (33,5)	
Adjuvan kemoterapi	Var	0 (0)	6 (3,2)	6 (3,0)	1
	Yok	15 (100)	180 (96,8)	195 (97,0)	
Toplam		15 (7,5)	186 (92,5)	201 (100)	

Hastaların ortalama takip süreleri 37,74±27,00 (0.5-216) aydı. Ortanca takip zamanı 32 aydı.

Takip sırasında 10 (%4,9) hastada sadece lokal, 12 (%5,9) sadece rejyonel nüks, 2 (%0,9) hastada hem lokal hem de rejyonel nüks gelişti.

Böylece lokorejyonel nüks toplam 24 (%11,9) hastada tespit edildi. Uzak metastaz 13 (%6,5) hastada tespit edildi. Takip sırasında 27 (%13,5) hastada ikinci primer tümör tespit edildi. (Tablo-4).

Tablo-4: Hastaların STİ olup olmamasına bağlı gruplara göre nüks, uzak metastaz ve ikinci primer tümör durumu dağılımı

		Serbest Tümör İmplantı			P
		Var N(%)	Yok N (%)	Total N(%)	
Lokal Nüks	Var	2 (14,3)	10 (5,4)	12 (6,0)	0,201
	Yok	13 (85,7)	176 (94,6)	189 (94,0)	
Rejyonel Nüks	Var	3 (21,4)	11 (5,9)	14 (7,0)	0,063
	Yok	12 (78,6)	175 (94,1)	187 (93,0)	
Lokorejyonel nüks	Var	4 (26,7)	20 (10,8)	24 (11,9)	0,087
	Yok	11 (73,3)	166 (89,2)	177 (88,1)	
Uzak Metastaz	Var	1 (6,7)	12 (6,5)	13 (6,5)	1
	Yok	14 (93,3)	174 (93,5)	188 (93,5)	
İkinci primer	Var	3 (21,4)	24 (12,9)	27 (13,5)	0,41
	Yok	12 (78,6)	162 (87,1)	174 (86,5)	
Toplam		15 (7,5)	186 (92,5)	201 (100)	

Son takipte 144 (%71,6) hasta hayattayken, 57 (%28,3) hasta takip sırasında öldü. Yaşayanların 141'inde (%70,1) hastalık bulgusuna rastlanmazken, 3 (%1,5) hasta hastalığa rağmen sağdı. Ölen hastaların, 30'u (%15,4) hastalığa bağlı olarak ölürken, 27'si (%13,4) hastalık dışı nedenlerden kaybedildi. Ancak bu hastaların 13 tanesi tedavi komplikasyonu olarak öldü.

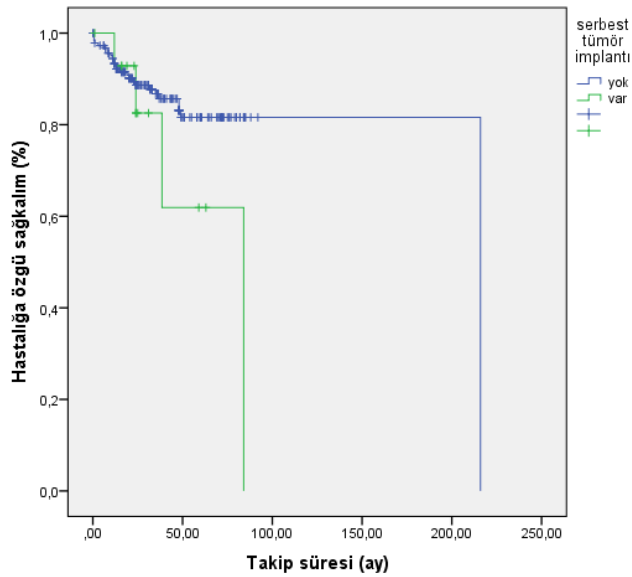
STİ bulunması ve bulunmamasına göre cinsiyet, sigara, komorbid hastalık, preop trakeotomi durumu; histopatolojik tip, diferansiyasyon, klinik T sınıflaması, patolojik evre, patolojik T sınıflaması, cerrahi sınır; cerrahi tipi, ek tedavi verilmesi; lokal nüks, uzak metastaz, ikinci primer gelişimi açısından fark yoktu (Tablo-1, 4).

STİ olan ve olmayan hastalar arasında klinik evre ($p=0,015$), klinik N sınıflaması ($p<0,001$), patolojik N sınıflaması ($p<0,001$) ve boyun diseksiyonu tipi ($p<0,001$) anlamlı değişkenler olarak görüldü. Ayrıca rejyonel nüks oranı anlamlılık sınırına yakın olarak izlendi ($p=0,063$) (Tablo- 2, 3).

STİ olan vakalarda EKY'nin ($p=0,002$), konglomere LAP'nin ($p<0,001$), perinöral ($p=0,002$) ve perivasküler invazyonunun ($p<0,001$) daha sık olduğu görüldü (Tablo- 2).

Hastalığa özgü sağkalım süreleri bütün hastalar, STİ olan ve olmayan hastalar için sırasıyla $165,34\pm 14,08$, $63,27\pm 11,71$ ve $180,55\pm 6,89$ aydı.

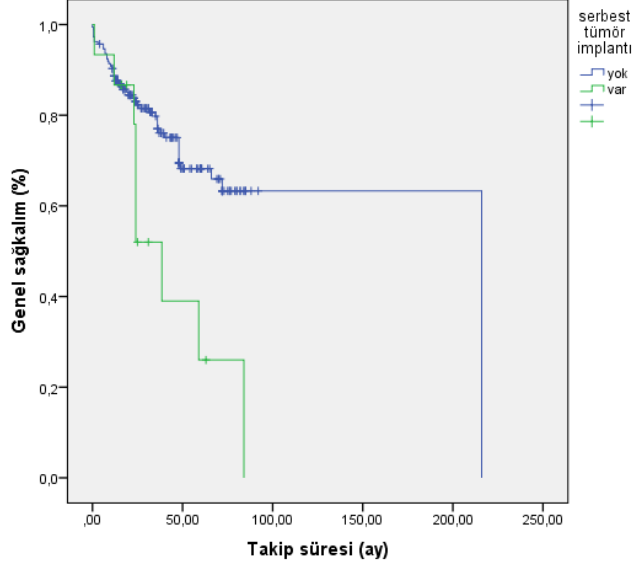
İki ve 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları STİ olmayan hastalarda %85,6 ve %81,6, STİ olan hastalarda sırasıyla %82,5 ve %61,9'du. STİ bulunmasının hastalığa özgü sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olmadığı görüldü ($p=0,149$) (Şekil-2).



Şekil-2: STİ olan hastaların Kaplan-Meier hastalığa özgü sağ kalım analizi

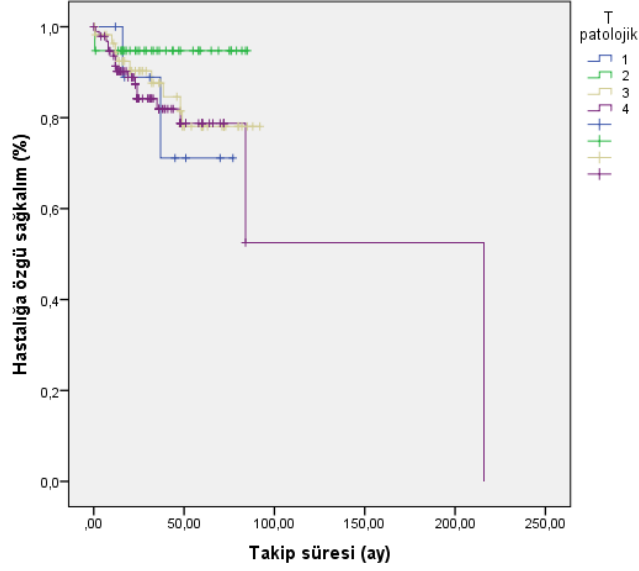
Genel sağkalım süreleri bütün hastalar, STİ olan ve olmayan hastalar için sırasıyla $132,03\pm 12,30$, $43,61\pm 8,98$ ve $147,81\pm 9,03$ aydı.

İki ve 5 yıllık genel sağkalım oranları STİ olmayan hastalarda 24 ve 60. aylarda sırasıyla %83,0, ve %68,2 iken, STİ olan hastalarda %78,0 ve %26,0'dı. STİ bulunan hastalarda genel sağkalımın, STİ bulunmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0,004$) (Şekil 3).

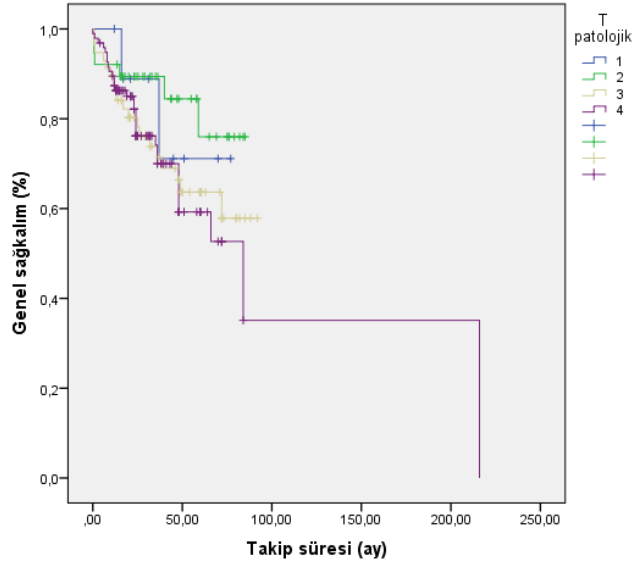


Şekil-3: STİ olan hastaların Kaplan-Meier genel sağ kalım analizi

Patolojik T evresinin hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0,313$ ve $p=0,275$) (Şekil 4 ve 5).

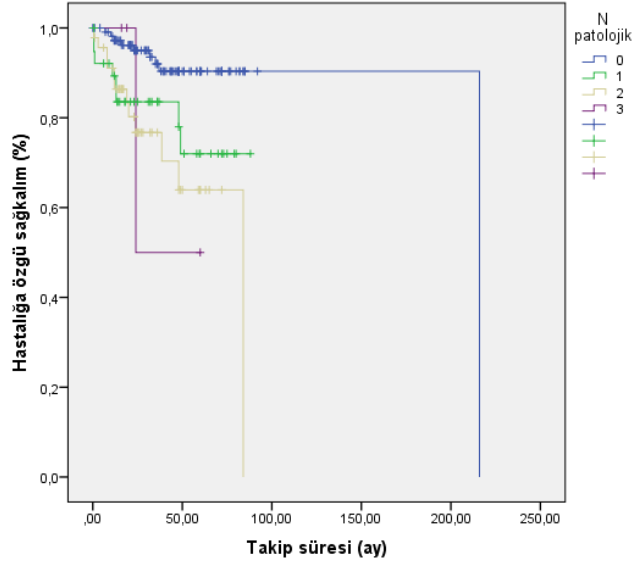


Şekil-4: Patolojik T evresinin Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi

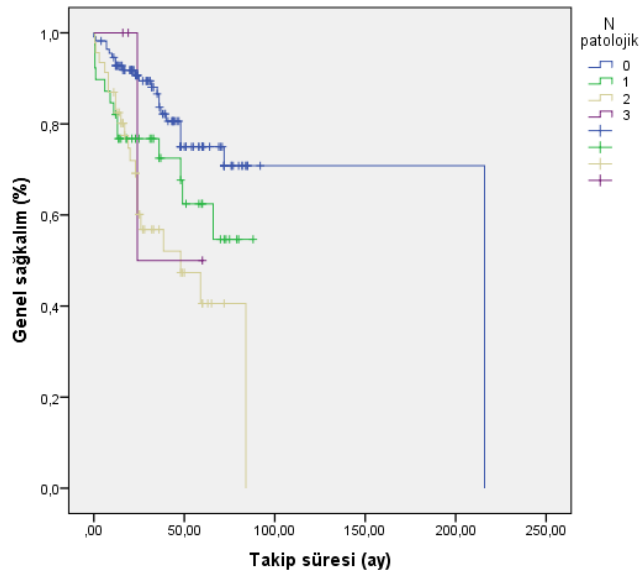


Şekil-5: Patolojik T evresinin Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Patolojik N evresinin hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,003$ ve $p=0,001$) (Şekil 6 ve 7).

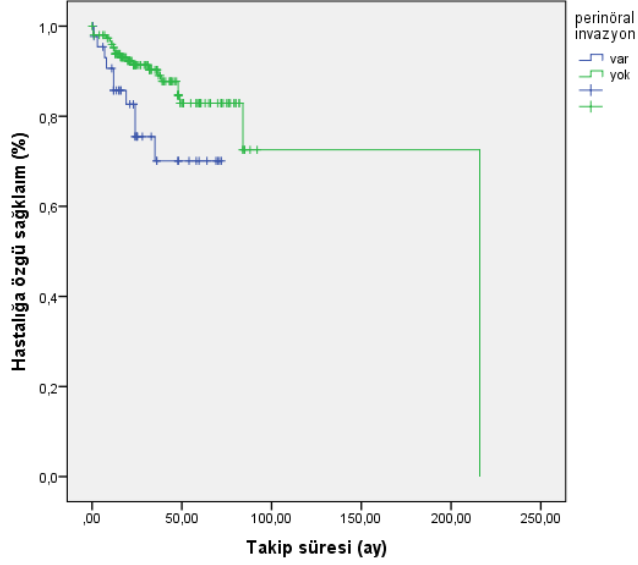


Şekil-6: Patolojik N evresinin Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi

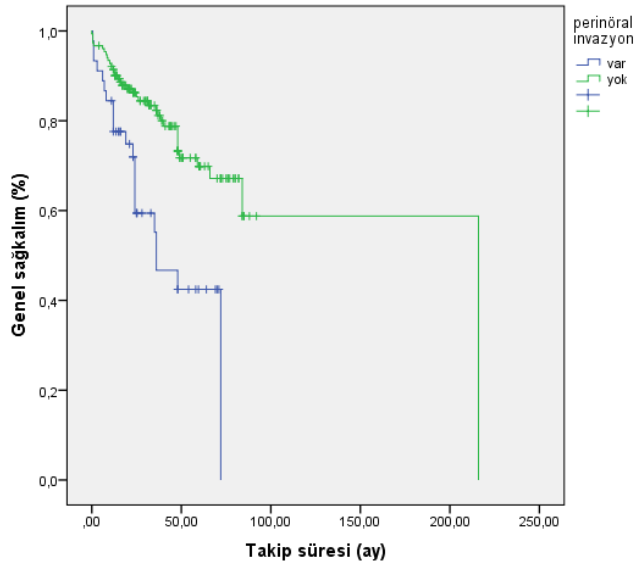


Şekil-7: Patolojik N evresinin Kaplan-Meier genel sağkalım analiz

Perinöral invazyonun hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,028$ ve $p<0,001$) (Şekil 8 ve 9).

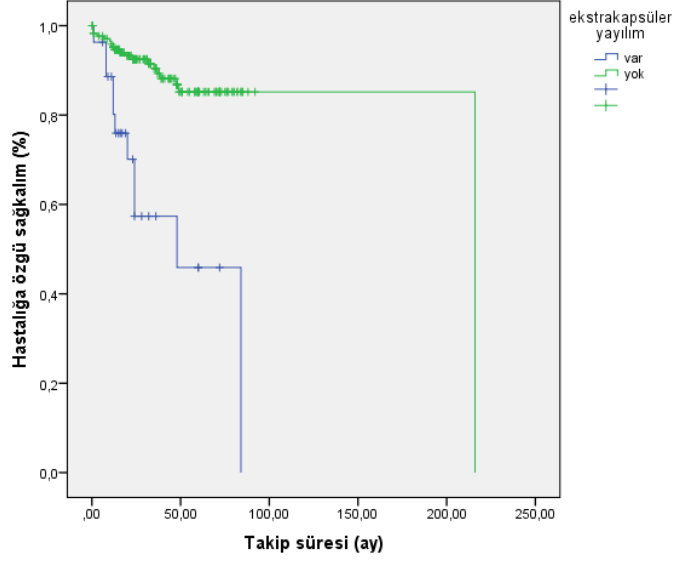


Şekil-8: Perinöral invazyonun Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi

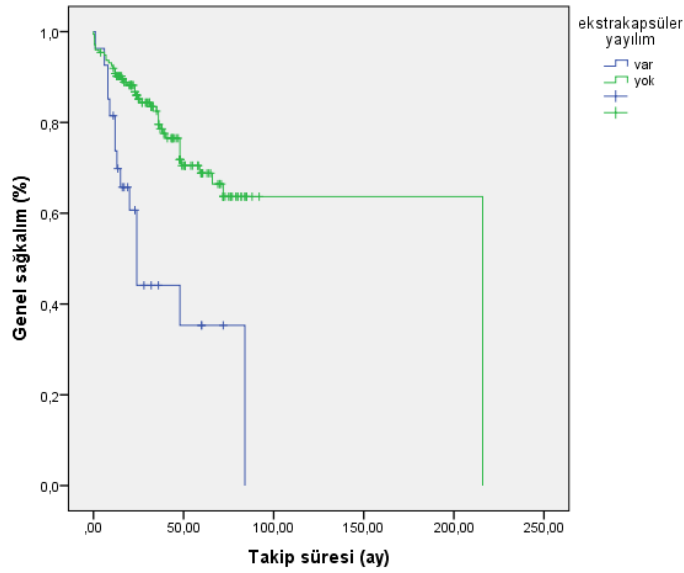


Şekil-9: Perinöral invazyonun Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

EKY'ın hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p < 0,001$) (Şekil 10 ve 11).

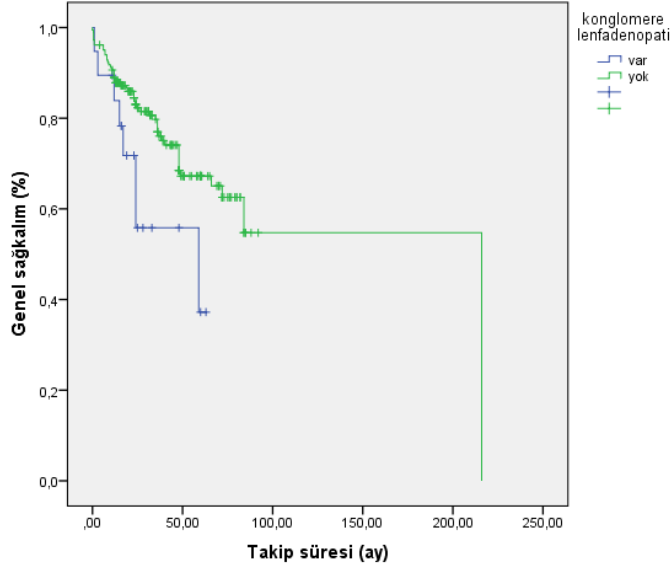


Şekil-10: EKY'ın Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi



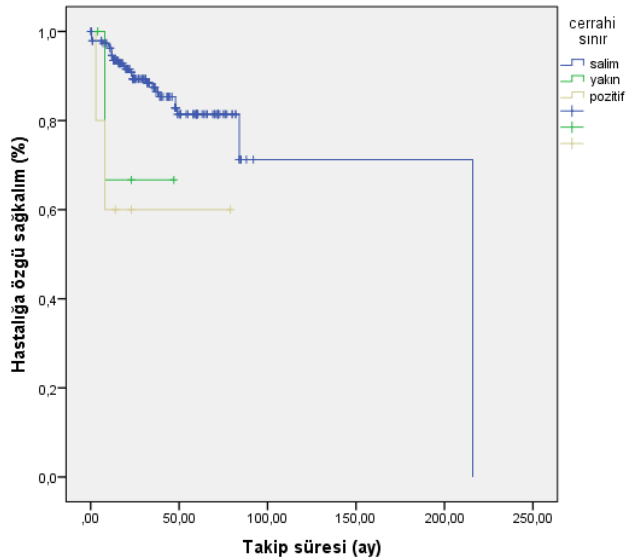
Şekil-11: EKY'ın Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Konglomere LAP'nin genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Şekil 12).



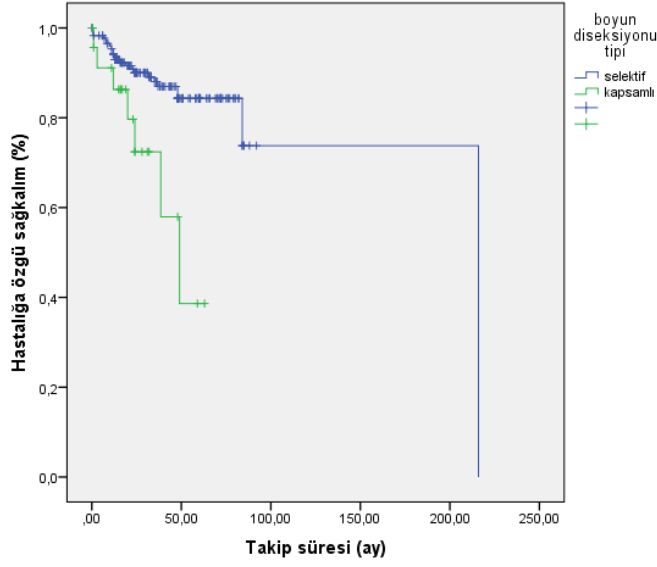
Şekil-12: Konglomere LAP'nin Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Cerrahi sınırın hastalığa özgü sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü ($p = 0,040$) (Şekil 13).

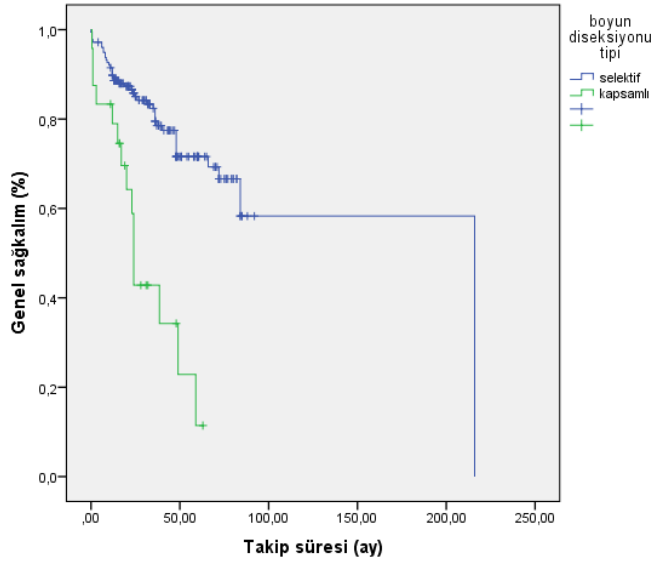


Şekil-13: Cerrahi sınırın Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analiz

Boyun diseksiyonu tipinin hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,004$ ve $p<0,001$) (Şekil 14 ve 15).

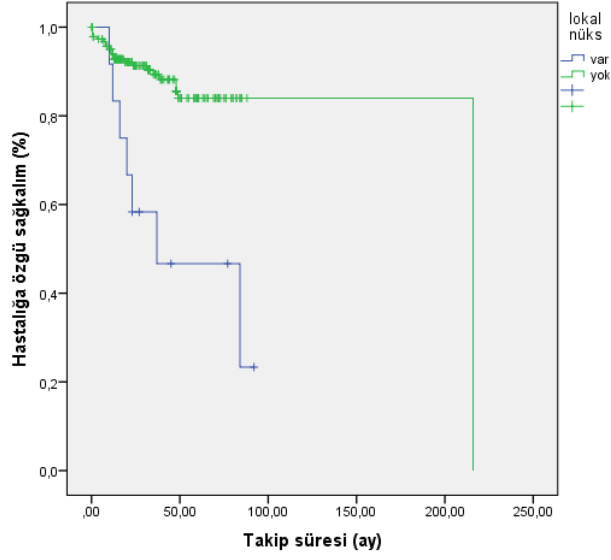


Şekil-14: Boyun diseksiyonu tipinin Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi

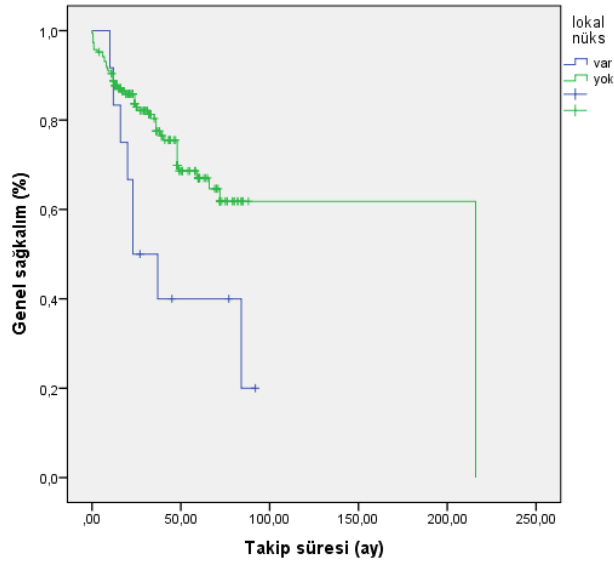


Şekil-15: Boyun diseksiyonu tipinin Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Lokal nüksün hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = 0,011$) (Şekil 16 ve 17).

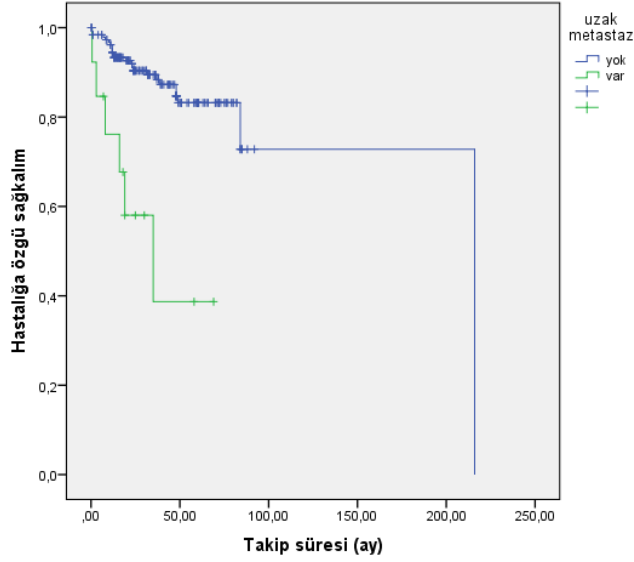


Şekil-16: Lokal nüksün Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi

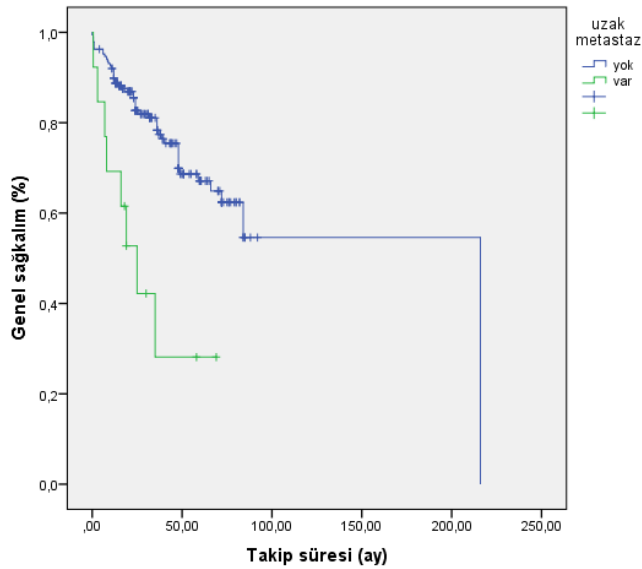


Şekil-17: Lokal nüksün Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Uzak metastazın hastalığa özgü sağkalımda ve genel sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü (sırasıyla $p < 0,001$ ve $p = p < 0,001$) (Şekil 18 ve 19).

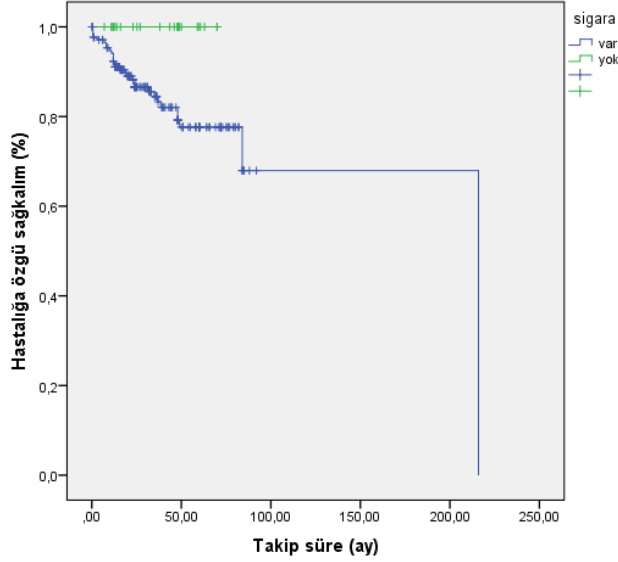


Şekil-18: Uzak metastazın Kaplan-Meier hastalığa özgü sağkalım analizi



Şekil-19: Uzak metastazın Kaplan-Meier genel sağkalım analizi

Sigaranın hastalığa özgü sağkalımda anlamlı değişikliğe neden olduğu görüldü ($p=0,033$) (Şekil 20).



Şekil-20: Sigaranın Kaplan-Meier hastalığa özgü sağ kalım analizi

Çok değişkenli analiz yapıldığında hastalığa özgü sağkalımda STİ, EKY ve lokorejyonel nüks (sırasıyla $p=0,27$, $p=0,022$ ve $p<0,001$); genel sağkalımda ise sadece perinöral ve lokorejyonel nüks ($p=0,007$ ve $p<0,001$) değişkenlerinin anlamlı değişiklik yaptıkları izlendi.

Cox regresyon analizi ile STİ' nin hastalığa özgü sağkalımda ölüm riskini 4,6 kat ve EKY' ın ise ölüm riskini 3,3 kat arttırdığı görüldü (Tablo 5).

Tablo-5: Cox regresyon analizinde STİ, EKY ve lokorejyonel nüksün hastalığa özgü sağkalımda ölüm riski katsayısı ilişkisi

Değişkenler	Hazard Oranı (% 95 Güven aralığında)	P değeri
Serbest tümör implantı	4,637 (1,188 – 18,098)	0,027
Ekstrakapsüler yayılım	3,291 (1,183 – 9,156)	0,022
Lokorejyonel nüks	0,096 (0,03 – 0,260)	0,000

Cox regresyon analizinde perinöral invazyonun genel sağkalımda ölüm riskini 2,3 kat arttırdığı görüldü (Tablo 6).

Tablo-6: Cox regresyon analizinde perinöral invazyon ve lokorejyonel nüksün genel sağkalımda ölüm riski katsayısı ilişkisi

Değişkenler	Hazard Oranı (% 95 Güven aralığında)	P değeri
Perinöral invazyon	2,341 (1,257 – 4,360)	0,007
Lokorejyonel nüks	0,251 (0,123 – 0,512)	0,000

Çok değişkenli analiz yapıldığında hastalığa özgü sağkalımda, N patolojik, vasküler invazyon, perinöral invazyon, konglomere LAP; genel sağkalımda STİ, N patolojik, vasküler invazyon, EKY ve konglomere LAP değişkenlerinin anlamlı değişiklik yapmadığı görüldü.

Tablo-7: STİ olan hastaların yaş, patolojik T ve N, larenjektomi ve boyun diseksiyonu tipi, postoperatif nüks ve ölüm zamanına göre durumu dağılımı

Sıra	Yaş	Patolojik T	Patolojik N	Larenjektomi tipi	Boyun diseksiyonu tipi	Postoperatif nüks zamanı (ay)	Postoperatif ölüm zamanı (ay)
1	71	3	2	Supraglottik	Kapsamlı	29	39
2	68	2	2	Total	Kapsamlı	UD	59
3	62	4	2	Total	Selektif	UD	24
4	70	4	2	Total	Kapsamlı	UD	24
5	84	4	2	Total	Kapsamlı	UD	24
6	52	3	2	Total	Kapsamlı	UD	24
7	59	4	2	Total	Kapsamlı	UD	1
8	60	3	3	Total	Kapsamlı	UD	12
9	61	4	2	Total	Kapsamlı	UD	Sağ
10	71	4	2	Total	Kapsamlı	5	Sağ
11	74	4	1	Total	Selektif	UD	23
12	66	4	2	Total	Selektif	57	Sağ
13	53	1	1	Vertikal	Kapsamlı	UD	84
14	60	3	2	Supraglottik	Kapsamlı	UD	Sağ
15	58	4	3	Total	Kapsamlı	5	Sağ

UD: Uygun değil

TARTIŞMA

Literatürde STİ yumuşak doku depozitleri ifadesi altında ilk olarak Violaris ve ark. (10) tarafından bildirilmiştir. Jose ve ark. (11) yumuşak doku depozitlerini ekstralenfatik YEH karsinom depozitleri veya lenf nodu dokusunun tamamen yok olduğu metastazlar olarak tarif etmişlerdir. Sarioğlu ve ark. (12) tümör depozitleri tanısı için rezidüel lenf nodu görülmemesini ve primer tümörün lenfatik drenaj alanında bulunmaları gerektiğini belirtmişlerdir. Bu prensiplere özen gösterilmemesi halinde, primer tümörün boyuna uzantılarının veya EKY alanlarının serbest tümör depoziti olarak değerlendirilmesi ihtimali bulunmaktadır.

YEH karsinomlarının primer alandan yayılmaları vasküler, nöral veya lenf damarlarına permeasyon veya embolizasyon sonucu olur. Lenf damarlarına geçen tümör hücreleri lenf nodlarına ulaşır. Tümör hücreleri burada lokal ortama, immün cevaba, tümör hücrelerinin metastaz potansiyeline bağlı olarak bir lenf nodunda tutulabilirler veya ekstrakapsüler yayılım ya da komşu lenf nodlarına geçiş yapabilirler. Tümör hücrelerinin immün sisteme baskın gelmesi sonucunda tüm lenf nodunun tümör hücreleri tarafından tutularak lenf nodu yapısının tamamen ortadan kalkması halinde veya tümör hücrelerinin lenf damarlarından ekstravaze olması ve yumuşak dokulara geçmesi halinde boyun yumuşak dokularında serbest tümör depozitleri oluşabilir. Her iki durum da tümör hücrelerinin agresif özelliklere sahip olduğunu gösterir (13). Hayvan çalışmalarında bazı tümör hücrelerinin lenfatik kanallardan kaçtığı, bazı durumlarda ise küçük damar içinde taşındığı gösterilmiştir. Bu durumlar da yumuşak doku depozitleri şeklinde sonuçlanabilir (40).

Bu çalışmanın yapılmasındaki asıl amaç serbest tümör implantlarının prognostik öneminin ortaya konulmasıdır. Tümör, yapısı nedeniyle birçok özelliği aynı anda içerdiği için davranışı farklılıklar göstermektedir.

Baş boyun kanserlerinde tedavi ve takip planları genel olarak tümör yaygınlığı ve boyun lenf nodlarında veya uzak organlarda metastaz bulunup

bulunmamasına göre yapılmaktadır. Bu faktörlerin bir araya getirildiği AJCC'in yayınladığı TNM klasifikasyonu tedavi planlama ve prognoz tayininde en yaygın kullanılan sistemdir (34). Ancak, TNM evrelemesi dışında kalan klinikopatolojik faktörlerin de prognostik önemleri ortaya konmuştur (6, 39).

Vuralkan ve ark. prognozunu sadece tümör boyutu ile ilişkili olmayacağını düşünerek farklı faktörlerin sağkalım ile olan ilişkilerini araştırmışlardır. Tek yönlü varyans analizinde, lenfovasküler yayılım, cerrahi sınırdaki tümör olması, ameliyat sonrası komplikasyon varlığı ve nüksün sağkalımı önemli ölçüde etkilediği saptamışlardır (41). Manni ve ark. ameliyat öncesi trakeotomi, tümör yaygınlığı, klinik ve histopatolojik durum, tümör, diferansiyasyonunun prognozu etkileyen faktörler olduğunu belirtmişlerdir (42). Daha birçok çalışmada bu sayılan faktörlerin önemi tekyönlü ya da çokyönlü varyans analizleri ile ortaya konulmuştur (5, 8, 43, 44).

Baş boyun tümörleri benzer özellikler gösterebilir bile, baş boyunun değişik bölgelerinin davranışları ve prognozları arasında farklılık bulunmaktadır. Bu nedenle her bölgenin onkolojik sonuçları kendi içerisinde değerlendirilir.

Larenks kanserleri baş boyun kanserlerinin yaklaşık %45'ini oluşturur ve kliniğimizde en çok tedavi edilen baş boyun kanseri tipidir (1). Bu nedenle çalışmamızı larenks kanserli hastalar ile sınırladık. Bu yönü ile çalışmamızın literatürdeki diğer çalışmalara üstün olduğunu düşünüyoruz. Ayrıca değişkenliği azaltmak için daha önce radyoterapi görmüş ve veya nüks etmiş hastaları, ek malignitesi bulunan hastaları çalışma dışı bıraktık. Bu sayede STİ'nin önemini daha iyi ortaya koymayı amaçladık. Boyunda STİ tanısı bugün için sadece boyun diseksiyonu spesimeninin patolojik incelemesi sonucunda konulmaktadır. Bu nedenle çalışmaya sadece boyun diseksiyonu yapılmış olan hastalar dahil edildi. Ancak bu durum hasta seçiminde yanlılık oluşturduğundan T evresi gibi değişkenlerin değerlendirilmesi açısından uygun olmayabilir.

Çalışmamızda STİ görülme oranı %7,5 ile literatürde belirtilen %17,1-24,3 oranlarından daha düşüktür (11-13). Kutanöz baş boyun karsinomlarının

incelendiği bir çalışmada ise bu oran daha yüksek olarak %44,5 olarak bildirilmiştir (45). Larenks kanserlerinin oranı ayrıca değerlendirildiğinde STİ sıklığının %14,3-16,1 arasında ve oral kavite (%20-22,6) ve hipofarenks kanserlerine (%22,7-38,5) göre daha düşük olduğu görülmüştür (12,13). Bizim alışmamızda STİ oranlarının literatüre göre daha düşük izlenmesi, RT sonrası kurtarma cerrahilerinin de değerlendirilmesine veya patoloji spesmenlerinin incelenme tekniğine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların genel durumları ile ilgili olarak Violaris ve ark (10), genel durumu daha kötü hastalarda yumuşak doku depozitlerinin daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmamızda yer alan hastalardaki doğrudan genel durum değerlendirilmesi yapılmamış olmakla birlikte, komorbid hastalık, preoperatif trakeotomi gibi klinik değerşkenlere göre STİ dağılımında bir farklılık tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda tümörün histolojik varyantı, diferansiyasyonu, T evresi STİ varlığı ile ilişkili bulunmamıştır. Benzer şekilde Sarioğlu ve ark. (12) da yaptıkları çalışmada bu faktörlerle tümör depozitleri arasında ilişki tespit etmemişlerdir. Diğer yönden, Violaris ve ark. (10) yumuşak doku depozitlerinin kötü diferansiye tümörlerde ve T4 tümörlerde daha sık olduğunu belirtilmişlerdir.

STİ bulunan hastalarda primer tümörün incelemesinde perinöral ve vasküler invazyon anlamlı derecede daha sık görülmüştür. STİ oluşum mekanizmasında perinöral ve vasküler invazyon yollarının rolü düşünüldüğünde bu bulgu oldukça anlamlıdır. Sarioğlu ve ark. (12) da lenfovasküler invazyon ve STİ arasında ilişki tespit etmişler ancak perinöral invazyon ile ilişki bulmamışlardır. STİ ile ilgili yapılan diğer çalışmalarda primer tümör ile ilgili bulgulara pek değinilmemiştir.

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği %2,5 oranı ile nispeten düşük gerçekleşmiştir ve STİ varlığı ile ilişkisi izlenmemiştir. Elde edilen bu sonuç literatürle uyumludur (12).

Baş boyun kanserlerinde boyundaki lenf nodu metastazlarının önemi yadsınamaz. st solunum-sindirim yolu YEH karsinomlarında primer sahadan bağımsız olarak boyunda metastatik lenf nodu bulunması 5 yıllık

sağkalımı %50 oranında düşürmektedir (46).

Metastaz sayısı, metastaz yeri ve metastaz büyüklüğü prognoz üzerinde etkilidir ve TNM klasifikasyonunda N evresi içerisinde yer almaktadırlar. Bunun dışında EKY önemli bir prognostik faktör olarak pek çok çalışmada belirtilmiş olup TNM' den bağımsız olarak tedavi protokollerinde dikkate alınan bir faktör olarak belirlenmiştir. STİ ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle EKY ile ilişkisine dikkat edilmektedir.

Çalışmamızda STİ sıklığı hem N evresi ile hem de EKY ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca konglomere LAP varlığı ayrıca tanımlanmış olup STİ varlığı ile ilişkili bulunmuştur.

Hem klinik hem de patolojik N evresi STİ ile ilişkili olarak bulunmuştur. N evresi arttıkça STİ bulunma ihtimali artmaktadır. Patolojik N₁ hastalarda %5,1, N₂'lerde %23,9, N₃ boyunlarda ise %50 oranında STİ'na rastlanmıştır. Bu durum literatürle uyumludur. Jose ve ark.'nın çalışmasında (11) N evresi arttıkça EKY ve STİ görülme sıklığı artmıştır. (EKY: N₀ %25,3, N₁ %44,1, N₂ %62, N₃ %100; STİ N₀ %8,9, N₁ %17,6, N₂ %31, N₃ %88,9). Sarıoğlu ve ark. (12) da tümör depozitlerini N evresi ile doğru orantılı bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda klinik N₀ olan 3 (%2,1) hastada STİ izlenirken, patolojik N₀ hastaların hiç birinde STİ görülmemiştir. Sarıoğlu ve ark. (12) klinik N₀ hastalarda %4,1 oranında STİ izlerken, sadece 1 hastanın boyun diseksiyonu spesmeninde patolojik lenf nodu bulunmadığı halde STİ tespit edilmiştir. Spesimenlerin çok ince kesitlerle incelendiği prospektif bir çalışmada klinik N₀ larenks kanserlerinde %3,8, tüm baş boyun kanserlerinde %7,9 oranında STİ bildirilmiştir (47).

Çalışmada STİ tek başına %4,5, EKY ile birlikte %3, tek başına EKY %10,4 oranında izlenmiştir. EKY bulunan 27 hastada (%13,4) STİ görülme oranı %22,2 olarak bulunmuştur. Literatürde STİ %10,3-11 tek başına, %13,3-13,5 EKY ile birlikte, tek başına EKY ise 20,9-21,4 oranında bildirilmiştir (11, 13). Çalışmamızdaki STİ ve EKY görülme oranları arasındaki ilişki literatürle uyumludur. İlginc olarak bir çalışmada EKY ve STİ hiç birliktelik göstermemiştir (12).

Hastaların tedavisinde uygulanan larenjektomi tipi STİ görülmesiyle

ilişkisizken, kapsamlı boyun diseksiyonu yapılan hastalarda anlamlı derecede daha sık STİ görülmüştür. Bu durum STİ'nin erken evrede bile yakalansa daha agresif özellikte tümörlerde olduğunu düşündürmektedir ve boyundaki hastalığın daha ileri olduğunu desteklemektedir.

Hastalarda STİ varlığı ve ek tedavilerin uygulanması açısından farklılık görülmemiştir. Bununla beraber, 3 hasta hariç (%20) STİ olan tüm hastalarda radyoterapi veya kemoradyoterapi uygulanmıştır.

Hastalarda STİ varlığında rejyonel nüks daha fazla görülmüş ancak bu durum anlamlılık sınırına yaklaşıp da ulaşamamıştır. Lokal nüks, uzak metastaz ve ikinci primer gelişimi üzerinde STİ varlığının bir etkisi tespit edilmemiştir. Literatürde STİ'nin nüks ve uzak metastaz oranlarını arttırdığı hatta rekürren hastalık ihtimalinin 2,29 kat arttığı bildirilmiştir (12).

STİ'nin prognostik önemini en iyi ortaya koyacak olan bulgular sağkalım analizleridir. STİ tek değişken olarak incelendiğinde hastalığa özgü sağkalımda anlamlı farklılık izlenmezken, STİ varlığında genel sağkalım oranlarının anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. Literatüre bakıldığında, Violaris ve ark. (10) STİ'ni, lenf nodu sayısı, EKY ile birlikte prognozu anlamlı derecede olumsuz etkileyen bir faktör olarak bulmuşlardır. Jose ve ark. (13) STİ bulunan hastaları EKY bulunan N+, EKY bulunmayan N+ ve N₀ hastalara göre ayırdıkları gruplar ile karşılaştırmışlar ve en düşük prognozunu STİ bulunan hastalarda görüldüğünü, istatistiksel olarak da STİ ve EKY bulunan hastaların prognozlarının hem EKY bulunmayan N+ hem de N₀ hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuçta da STİ'nin boyun diseksiyonu spesimenlerinde mutlaka incelenmesi ve raporlanması gerektiğini bildirmişlerdir. Sarıoğlu ve ark. (12) STİ bulunmasının hastaliksiz sağkalım ve genel sağkalımda anlamlı derecede azalttığını bildirmişlerdir. Mukozal YEH karsinomları dışında baş boyundaki kütanöz YEH karsinomlarda da yumuşak doku metastazları bildirilmiştir. Kelder ve ark. (45) yumuşak doku metastazlarını hem genel sağkalımı hem de hastaliksiz sağkalımı en olumsuz etkileyen faktör olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde STİ dışında da pek çok faktör prognostik öneme sahip olarak bulundu. TNM evresinin bileşenlerinden olan

T evresi çalışmamızda prognostik açıdan önemli bulunmadı ancak hasta seçiminde sadece boyun diseksiyonu yapılan hastaların alınması erken T evrelerinde boyun metastazı yapmış agresif tümörlerin seçilmesine neden olduğundan T evresinin bu hasta grubunda değerlendirilmesi doğru olmayabilir.

Diğer yönden N evresi hem hastalığa özgü sağkalımı hem de genel sağkalımı ilgilendiren bir prognostik faktör olarak ortaya konmuştur. Lenf nodu metastazı bulunması birçok çalışmada larengeal YEH karsinomlu hastalarda prognostik faktörler içinde en önemlisi olarak bildirilmiştir (48-50).

Lenf nodu pozitifliği hem lokal nüks (41) hem de uzak metastazla ilişkili olarak bulunmuştur (51). Lenf nodu metastazı olup cerrahi sonrası radyoterapi alanlarda 5 yıllık sağkalım % 39,7 iken lenf nodu metastazı olmayan ve aynı tedavi alanlarda % 66 olarak bulunmuştur (52). Bir başka çalışmada lenf nodu metastazının 3,92'lik hazard oranını ile hastalığa özgü sağkalımı azalttığı rapor edilmiştir (49).

Bazı çalışmalarda T sınıflaması, N sınıflaması tek değişkenli analizlerde anlamlı bulunabilirken bunların birlikte değerlendirildiği evre bağımsız olarak sağkalım oranını etkileyen bir değişken olarak gösterilmiştir (53, 54).

Çalışmamızda kapsamlı boyun diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalım seçici boyun diseksiyonlarına oranla daha kötü sağkalım oranları ile ilişkili bulunmuştur. Aslında kapsamlı boyun diseksiyonları terapötik olarak nitelendirilen daha etkili cerrahiler olarak düşünülürler. Çalışmamızda ortaya çıkan sonucun cerrahinin özelliğinden çok boyundaki hastalığın ileri olması ile ilgili olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hem genel sağkalım hem de hastalığa özgü sağkalım açısından önemli bulunan ve literatürde de en çok üstünde durulan faktörlerden birisi EKY'dır (8, 11, 55, 56).

Nicolai ve ark.'nın (8) yaptıkları retrospektif bir çalışmada cerrahi ve postoperatif radyoterapi ve tek başına cerrahi ile tedavi edilen baş boyun kanserli 281 hasta değerlendirilmiştir. Beş yıllık sağkalım N₀ hastalarda %65, EKY olmayan nod tutulumu olan hastalarda %49 ve EKY olan ve nod

tutulumu olan hastalarda ise %20 olarak bulunmuştur. Sağkalım avantajı konusunda tartışmalar olsa da, EKY postoperatif radyoterapi için endikasyon olarak belirlenmiştir (57).

EKY hastalısız sağkalımı % 50'den daha fazla oranda düşürür. EKY olan hastalar postop dönemde RT aldıklarından dolayı sadece boyun diseksiyonunun sağkalıma etkisi net değerlendirilemez (58).

Boyunda metastatik lenf nodu olan hastaların nüks veya uzak metastaz gelişmesine en etkili prognostik faktör EKY'dır (59).

Oosterkamp ve ark. larenks YEH karsinomlarında metastatik lenf nodlarında EKY olmasının uzak metastaz riskini dokuz kat arttırdığını bulmuşlardır. Sadece metastatik lenf nodu varlığında ise risk 3 kat arttırmıştır (60).

EKY olan hastaların uzak metastaz riski nedeniyle ve survi düşük olduğu için postop dönemde KT alması açısından da değerlendirilmelidirler (61, 62).

Konglomere LAP çalışmamızda ayrı bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiş ve genel sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur. EKY'da olduğu gibi konglomere LAP de uzak metastaz için önemli bir faktör olarak gösterilmiştir (63).Konglomere lenf nodlarındaki kötü prognoz, bu lenf nodlarında EKY olmasına bağlanmıştır (64).

Baş boyun kanserlerinde konglomere LAP yanında vasküler invazyon (Vİ) da bulunması halinde uzak metastaz yapma eğiliminin arttığı, hem hastalığa özgü sağkalımın hem de genel sağkalımın istatistiksel olarak önemli derecede düştüğü gösterilmiştir (63).

Perinöral invazyon (PNİ) çalışmamızda genel ve hastalığa özgü sağkalım üzerinde etkili bir faktör olarak prognozu olumsuz yönde etkilemiştir. Bu durum literatürde de ortaya konulmuştur (65-67). PNİ genellikle lokal ve bölgesel nüks ile ilişkili olarak bulunmuştur (67- 69).

Bazı çalışmalarda ise perinöral invazyonun uzak metastaz riskini artırdığı savunulmuştur (70, 71).

Diğer yönden, Lanzer ve ark. baş boyun karsinomlarında tek değişkenli analizlerde PNI'ü önemli bir değişken olarak bulmuşken, çok değişkenli analizlerde önemsiz olarak tespit etmişlerdir (72).

Bizim çalışmamızda önemli çıkmamış olmakla birlikte, EKY ve PNI harici baş boyun kanserlerinde önemli bir prognostik faktör de VI'dur (73, 74).

VI ile birlikte PNI'nun boyun metastazında artışa neden olarak sağkalımı etkilediği belirtilmiştir (75).

Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği düşük bir oranda gerçekleşse de hastalığa özgü sağkalımı anlamlı derecede azalttığını tespit ettik. Cerrahi sınırın prognostik önemi literatürle uyumludur (76,77). Cerrahi sınır pozitifliğinde kalan rezidüel tümör dokusu nedeniyle boyun metastazı ve nüks oranı artarak sağkalım azalır. Bu yüzden cerrahi sınırdaki negatifliğe ulaşmak önemlidir. Cerrahi sınır pozitifliğinde hastaların erken dönemde RT alması önerilir (53).

Çalışmamızda lokorejyonel nüks %11,9 oranında görülmüş olmakla birlikte nüksler hem hastalığa özgü, hem de genel sağkalım oranlarında olumsuz bir prognostik faktör olarak tespit edilmiştir. Literatürde larenks kanserinde nüks oranları %4,7 ile %21 arasında bildirilmiştir (78, 79).

Hastalarda birinci amaç nüks gelişiminin engellenmesi olmalıdır. Nüks geliştikten sonra kurtarma tedavileri yapılmakla birlikte sonuçlar çok iyi olmamaktadır (80).

Uzak metastaz gelişimi sıklıkla hastalığın kür şansının ortadan kalktığını göstermektedir (80). Bizim çalışmamızda %6,5 oranında uzak metastaz gelişen hastalarda sağkalım oranları anlamlı olarak azalmıştır.

Tümör diferansiyasyonu çalışmamızda önemli bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır. Bu duruma literatürde de rastlanmaktadır (81).

Bir çok çalışma da uzun dönem sigara kullanımı larengeal karsinom için risk faktörü olduğunu belirtilmiştir (82, 83). Bununla birlikte çalışmamızda sigara kullanımı prognostik olarak da önemli bir faktör olarak bulunmuştur. Burada ikinci primer gelişimi riski mevcuttur ve sigarayı bırakmanın yeni larengeal karsinom gelişimini % 90 oranında azalttığını rapor edilmiştir (84).

sigara ayrıca komplikasyon oranında artışa ve komorbid hastalıklara neden olabilir (85).

Tümörlerin prognozunda etkili pek çok faktör bulunması ve bu faktörlerin birbirlerini de etkilemesi nedeniyle asıl önemli faktörlerin belirlenmesi ancak çok değişkenli analizler sonucunda belirlenebilir. Bizim çalışmamızda STİ, hastalığa bağlı ölüm riskini 4,6 kat arttıran en önemli değişken olarak ortaya çıkarken; EKY da hastalıktan ölüm riskini 3,3 kat arttırdığı ortaya konuldu. Bu faktörlerin dışında lokorejyonel nüks ve PNI'un ölüm riskini 2,3 kat arttıran bağımsız risk faktörleri olarak belirlendi. Sarioğlu ve ark.'nın (12) çalışmasında ise STİ varlığının hastalıktan ölüm riskini 3,4 kat arttıran bağımsız bir prognostik gösterge olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmada bakılan diğer prognostik faktörler arasından sadece EKY anlamlı bulunmuş ve ölüm riskini 2,2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Kelder ve ark. (45) çok değişkenli analiz sonucunda STİ'nin kutanöz kanserlerde ölüm riskini 2,91 kat arttırdığını göstermişlerdir. Bu çalışmada metastatik lenf nodu sayısı da ölüm riskini 2,34 kat arttıran bir faktör olarak ortaya konarken, EKY önemli bulunmamıştır.

Literatürde az sayıda yayın bulunmasına rağmen, yumuşak doku depozitleri, yumuşak doku metastazları, yumuşak doku hastalığı, serbest tümör depozitleri, tümör depozitleri ve bizim çalışmamızdaki serbest tümör implantları ifadelerinin aynı patolojik bulguyu işaret ettiğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın retrospektif olması önemli bir dezavantaj olmakla birlikte, sadece larenks kanserlerinin tek merkezde ve sadece primer cerrahi ile tedavi edilmiş seçilmiş bir grup olmasına rağmen yüksek hasta sayısına sahip olması avantajlarıdır. Serbest tümör implantlarının alt grupları olup olmadığı veya bunların farklı prognostik önemlerinin bulunup bulunmadığı, tedavi protokollerindeki yerleri daha ileri prospektif çalışmalar sonucu daha iyi anlaşılacaktır.

SONUÇLAR

1. Boyundaki hastalık ilerledikçe STİ görülme ihtimali de artmaktadır.
2. Primer tümörde perinöral ve vasküler invazyon görülen hastalarda STİ daha sık görülmektedir.
3. STİ görülmesi larenks kanserleri için önemli bir prognostik faktör olup, STİ bulunan hastaların hastalıktan ölme riskleri 4,6 kat artmaktadır.
4. STİ dışında tek yönlü analizlerde pek çok faktör anlamlı bulunmasına rağmen çok yönlü analiz ile sadece STİ, EKY, lokorejyonel nüks ve PNİ bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir.
5. EKY ve PNİ postoperatif adjuvan tedavi endikasyonları olarak belirlenmiş olup, STİ'nin da bu yönde değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak tedavi protokollerinde STİ'nin rolü en iyi prospektif randomize çalışmalar sonucunda belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J Clin* 1990;40:9-26.
2. 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.
3. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp Yay; Ocak 2002; 539–716.
4. Özlügedik S, Ünal A. Baş boyun kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. *KBB Baş Boyun Cerrahisi' nde Güncel Yaklaşım*. 2005;1(3):51–56.
5. Gallo A, Manciocco V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: Univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:620-5.
6. Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willen R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck* 1991;13: 477-87.
7. Stell PM. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13:399-409.
8. Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Tomenzoli D, Barezzani MG, Bertoni F, Bignardi M, et al. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and Cox regression analysis. *Head Neck* 1997;19:323-34.
9. Woo JS, Baek SK, Kwon SY, Jung KY, Lee J. T3 supraglottic cancer: treatment results and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 2003;123:980-6.
10. Violaris NS, O'Neil D, Helliwell TR, Caslin AW, Roland NJ, Jones AS. Soft tissue cervical metastases of squamous carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1994 Oct;19(5):394-9.
11. Jose J, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K (2003) Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits. *Head Neck* 25: 451– 456.
12. Sarioglu S, Akbulut RN, Iplikci S, Aydin B, Dogan E, Unlu M, Ellidokuz H, Ada E, Akman F, Ikiz AO. Tumor Deposits in Head and Neck Carcinomas *Head Neck*. 2014 Dec 24. doi: 10.1002/hed.23981
13. Jose J, Moor JW, Coatesworth AP, Johnston C, MacLennan K. Soft tissue deposits in neck dissections of patients with head and neck squamous cell carcinoma: prospective analysis of prevalence, survival, and its implications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:157–60.

14. Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA: Internal anatomy of the larynx and spread of the cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989 Mar;98(3):228-34.
15. International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumors. 5th edition . New York(NY):Wiley-Liss;1997.
16. Sagel SS, Aufder Heide JF, Aronberg DJ, Stanley RJ, Archer CR. High resolution computed tomography in the staging of carcinoma of larynx. *Laryngoscope.* 1981 Feb;91(2):292-300.
17. Caylan R. Larenks Anatomisi ve Fizyolojisi İç: Koç C. editor. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* Ankara: Güneş Kitabevi 2004;19–57.
18. Ballenger JJ, Snow JB, Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi çev. Şenocak D, 15. Baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2006;422-437.
19. Lee KJ, *Essential Otolaryngology*, McGraw Hill, 2004;596-792.
20. Özüdoğru E, Kaya E. Larenks Kanseri. *Galenos Aylık Tıp Dergisi.* 2006;111(9):38-44.
21. Stevens A, Lowe J. *Pathology.* London: Mosby, 1995;212-7.
22. Basut O, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı. htm 2005(medline).
23. Hoffmann D, Hecht SS, Ornaf RM, Wynder EL, Tso TC. Chemical studies on tobacco smoke. XLII. Nitrosornicotine: presence in tobacco, formation and carcinogenicity. *IARC Sci Publ.*1976;(14):307–320.
24. Kahn HA. The Dorn study of smoking and mortality among U.S. veterans: report on eight and one-half years of observation. *Natl Cancer Inst Monogr.* 1966;19:1–125.
25. Cohen JT, Bach KK, Postma GN, Koufman JA. Clinical manifestations of laryngopharyngeal reflux. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2002 Sep;81(9 Suppl 2):19-23.
26. Öktem F, Toprak M, Ada M, Öztürk Ö: Larinks kanseri etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2000;38(1):28–32).
27. Maier H, Gewelke U, Dietz A, et al. Risk factors of cancer of the larynx: Results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992 Oct;107(4):577 – 582.
28. Demireller A. Larenks kanserleri. Koç C (eds) *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* Güneş Kitapevi Ankara 2004;1183–1187.
29. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of supraglottic larynx; evaluation, current concepts and future trends. *Laryngoscope* 1996 May;106(5 Pt1):599-67.
30. Bailey BJ: glottic carcinoma in BJ Bailey, HF Biler eds. *Surgery of larynx* .WB Saunders Comp Philadelphia 1985,257.
31. Mayer-Breiting E, Burkhardt A. Tumors of the larynx; histopathologic and clinical interferences. New York: Springer-Verlag:1988.

32. Becker M, Zbaren P, Laeng H. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: comparison of MR imaging, CT with histopathologic correlation. *Radiology* 1995 Mar;194(3):661-9.
33. Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, et al. Impact of (18)-2 fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2007 Jul;117(7) :1173-9.
34. Frederick L. Greene. *AJCC Cancer Staging Atlas 6th ed.* Chicago: Springer, 2006
35. İsmet A, Engin Y. Larenks malign neoplazmları. İç: Çelik O, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi.* Asya Tıp Kitabevi 2002;701–703.
36. Piccirillo JF, Lacy PD. Classification and staging of laryngeal cancer. In Ferlito A(ed). *Disease of larynx.* Arnold, London, pp 563-564,574.
37. Başerer N. Larenks malign neoplazmlarında tedavi. İç: Çelik O, ed. *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi* Turgut Yay İstanbul 2002;667–683.
38. Hoffman HT, Buatti J. Update on the endoscopic management of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surgery*. 2004 Dec;12(6):525–531.
39. Erişen L, Yerci Ö, Yalçınkaya U, Koçer N, Albayram S, Engin K, Aran M, Öz F. Baş- boyun kanserlerinde boyuna yaklaşım. İç: Engin K, Erişen L, editör. *Baş Boyun Kanseri* Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 2003;437–502
40. Cabanillas R, Secades P, Rodrigo JP, Astudillo A, Sua´rez C, Chiara MD. Orthotopic murine model of head and neck squamous cell carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005;56:89–95.
41. Vuralkan E, Akın I, Kuran G, Saka C, Akçayöz N, Alicura S, Prognostic factors in larynx cancers *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18(4):221-226.
42. Manni JJ, Terhaard CH, de Boer MF, Croll GA, Hilgers FJ, Annyas AA, et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:682-7.
43. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma- multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:771-8.
44. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol* 1991;48:87-95.
45. Kelder W , Ebrahimi A, Forest VI, Gao K, Murali R, Clark JR Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma with regional metastases: the prognostic importance of soft tissue metastases and extranodal spread. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):274-9. doi: 10.1245/s10434-011-1986-7.
46. Hahn SS, Spaulding CA, Kim JA, Constable WC. The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and

supraglottic cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1143–1147.

47. Coatesworth AP, MacLennan K Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck. *Head Neck*. 2002 Mar;24(3):258-61
48. Markou K, Goudakos J, Triaridis S, Konstantinidis J, Vital V, et al. (2011) The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer. *Hippokratia* 15: 75–80.
49. Gonzalez-Marquez R, Rodrigo JP, Suarez Nieto C (2012) Prognostic significance of postoperative wound infections after total laryngectomy. *Head Neck* 34: 1023–1027.
50. Ferlito A, Robbins KT, Shaha AR, Pellitteri PK, Kowalski LP, Gavilán J, Silver CE, Rinaldo A, Medina JE, Pitman KT, Byers RM. Current considerations in neck dissection. *Acta Otolaryngol* 2002;122:323–9.
51. Matsuo JM, Patel SG, Singh B, et al. Clinical nodal stage is an independently significant predictor of distant failure in patients with squamous cell carcinoma of the larynx. *Ann Surg* 2003;238:412–421.
52. Tomik J, Składzien J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx. *Auris Nasus Larynx*. 2001 Aug;28(3):233-40.
53. Zhang S-Y, Lu Z-M, Luo X-N, Chen L-S, Ge P-J, et al. (2013) Retrospective Analysis of Prognostic Factors in 205 Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Surgical Treatment. *PLoS ONE* 8(4):e60157. doi:10.1371 /journal.pone.0060157.
54. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *Laryngoscope*. 2005 Apr;115(4):629-39.
55. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasona Y, Fujisawa T, Syouno N, Hinohara T, Hirabayashi K. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991; 101:502–6.
56. Morales-Angulo C, Val-Bernal F, Buelta L, Fernandez F, Garcia-Castrillo L, Rama J. Prognostic factors in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:548–53.
57. Alvi A, Johnson JT. Extracapsular spread in the clinically negative neck (N0): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;114:65–70.
58. Gourin CG, Conger BT, Porubsky ES, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA. The effect of occult nodal metastases on survival and regional control in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1191-4. doi: 10.1097/MLG.0b013e31816e2eb7.
59. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN,

- Petruzzelli GJ, Shaha AR, Genden EM, Johnson JT, de Carvalho MB, Myers EN. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral Oncol.* 2002 Dec;38(8):747-51.
60. Oosterkamp S, de Jong JMA, Van Den Ende PL, et al. Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope* 2006;116:2067–2070.
 61. Johnson JT, Wagner RL, Myers EN. A long-term assessment of adjuvant chemotherapy on the outcome of patients with extracapsular spread of cervical metastases from squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1996;77:181–185.
 62. Cooper JS, Patak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350:1937–1944.
 63. Lanzer M, Gander T, Kruse A, Luebbers HT, Reinisch S. Influence of histopathologic factors on pattern of metastasis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2014 May;124(5):E160-6. doi: 10.1002/lary.24458.
 64. Johnson JT, Barnes EL, Myers EN, Schramm VL, Borochovit D, Sigler BA. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1981;107:725–729.
 65. Magnano M, Bongioannini G, Lerda W, Canale G, Tondolo E, Bona M, Viora L, Gabini A, Gabriele P, Lymphnode metastasis in head and neck squamous cells carcinoma: multivariate analysis of prognostic variables, *J Exp Clin Cancer Res*, 1999, 18(1):79–83.
 66. Harrison, Louis B, Roy B, Houng, Waun KI. Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach. In: Smith BD, Haffty BG. *Prognostic Factors in Patients with Head and Neck Cancer.* 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2009; pp: 52-70.
 67. Johannes J. Fagan, FCS(SA), MMed(Otol); Bobby Collins, MD; Leon Barnes, MD; Frank D'Amico, PhD; Eugene N. Myers, MD; Jonas T. Johnson, MD Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(6):637-640. doi:10.1001/archotol.124.6.637.
 68. Carter RL, Pittam MR, Tanner NSB. Pain and dysphagia in patients with squamous carcinomas of the head and neck: the role of perineural spread. *J R Soc Med.* 1982; 75:598-606.
 69. Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoğlu G, Önerci M, Gürsel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1998; 19: 83-8.
 70. Rahima B, Shingaki S, Nagata M, Saito C. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004; 97: 423-31.
 71. Wenzel S, Sagowski C, Kehrl W, Metternich FU. The prognostic impact of metastatic pattern of lymph nodes in patients with oral

- and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261: 270–275.
72. Lanzer M, Kruse A, Lubbers H, Zemmann W, Reinisch S. Lymph node ratio and capsule penetration as independent risk factors in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck Oncol* 2013;4:89.
 73. Jerjes W, Upile T, Petrie A, et al. Clinicopathological parameters, recurrence, locoregional and distant metastasis in 115 T1-T2 oral squamous cell carcinoma patients. *Head Neck Oncol* 2010;2:9.
 74. Gil Z, Fliss DM. Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 2009;11:296–300.
 75. Ozdek A, Sarac S, Akyol U, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:389-92.
 76. Zhao H, Ren J, Zhuo X, Ye H, Zou J, et al. (2008) Prognostic significance of Survivin and CD44v6 in laryngeal cancer surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol* 134: 1051–1058.
 77. Yi H, Zhang B, Liu P, Ni F, Li Y (2008) [Relative factors analysis including carcinoma marker, molecular margin and clinical factors on laryngeal carcinoma recurrence]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 22: 529–531.
 78. Karataş E, Baysal E, Durucu C, Bağlam T, Bayazit YA, Kanlikama M, Evaluation of the treatment results of laryngeal carcinoma: our experience over 10 years, *Turk J Med Sci*, 2012, 42(Suppl 2):1394–1399.
 79. Lee JG, Krause CJ, Radical neck dissection: elective, therapeutic, and secondary, *Arch Otolaryngol*, 1975, 101(11):656–659.
 80. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, Perez CA Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001 Jun;111(6):1079-87.
 81. Vlachtsis K, Nikolaou A, Markou K, Fountzilas G, Daniilidis I, Clinical and molecular prognostic factors in operable laryngeal cancer, *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2005, 262(11):890–898.
 82. Pantel M, Guntinas-Lichius O (2012) Laryngeal carcinoma: epidemiology, risk factors and survival *HNO* 60: 32–40.
 83. Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, Kelsey K, Boffetta P, et al. (2010) Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. *Am J Epidemiol* 171: 1250–1261.
 84. Boyle P, Levin B (2008) (eds). *World Cancer Report 2008*. International Agency for Research on Cancer (IARC). Lyon, France.
 85. Wulff NB, Kristensen CA, Andersen E, Charabi B, Sørensen CH, Homøe P. Risk factors for postoperative complications after

total laryngectomy following radiotherapy or chemoradiation: a 10-year retrospective longitudinal study in Eastern Denmark. *Clin Otolaryngol.* 2015 Apr 17. doi: 10.1111/coa.12443.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında daha iyiye ulaşabilmek için beni yönlendiren, yardımını, bilgisini ve sabrını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ömer Afşin Özmen' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı' nda uzmanlık eğitimim süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. İbrahim Hizalan, Prof. Dr. Selçuk Onart, Prof. Dr. Oğuz Basut, Prof. Dr. Hakan Coşkun, Doç. Dr. Fikret Kasapoğlu ve Yrd. Doç. Dr. Uygur Levent Demir'e şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, anabilim dalımızın hemşire, personel ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Son olarak yaşamımın ve zorlu eğitim sürecimin her aşamasında yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme, babama ve ablama teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

15 Ocak 1985'te Bursa'da doğdum. İlköğretim eğitimimi Bursa Dörtçelik İlköğretim Okulu'nda, ortaokul eğitimimi Bursa Anadolu Lisesi'nde, lise eğitimimi Bursa Ali Osman Sönmez Fen Lisesi ve Bursa Cem Sultan Lisesi'nde tamamladım. 2003 yılında başladığım Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2009 yılında mezun oldum. 2009 yılında Şanlıurfa İli Akçakale İlçesi Ekinyazı Sağlık Ocağı'nda 50 gün süreyle pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2010 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak göreve başladım.