



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

HİPOFARENKS KANSERLERİNDE PRİMER CERRAHİ VE
KEMORADYOTERAPİ VE KURTARMA CERRAHİSİNİN ONKOLOJİK VE
FONKSİYONEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin Barkın YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2021



T.C

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

HİPOFARENKS KANSERLERİNDE PRİMER CERRAHİ VE
KEMORADYOTERAPİ VE KURTARMA CERRAHİSİNİN ONKOLOJİK VE
FONKSİYONEL SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Hüseyin Barkın YAVUZ

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Fikret KASAPOĞLU

Bursa – 2021

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii - iii
İngilizce Özet.....	iv - v
Giriş.....	1 – 2
Farenks Anatomisi.....	2 - 6
Hipofarenks Kanseri Genel Bilgiler.....	6 - 8
Hipofarenks Kanseri Tanısı.....	8 - 13
Hipofarenks Kanseri Tedavisi.....	13 - 17
Gereç ve Yöntem.....	18 - 20
Bulgular.....	21 - 45
Tartışma ve Sonuç.....	46 - 55
Kaynaklar.....	56 - 64
Teşekkür.....	65
Özgeçmiş.....	66

ÖZET

Çalışmanın amacı; hipofarenks kanserinde primer kemoradyoterapi (KRT) ve primer cerrahi ve kurtarma cerrahisi uygulanmış hastaların onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarının karşılaştırılmasıdır.

Retrospektif olarak incelenen, toplamda 69 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalardan 38'i primer KRT grubu, 19'u primer cerrahi grubu ve 12'si kurtarma cerrahisi grubu olarak ayrıldı. Primer KRT grubu 38 hasta ile primer cerrahi grubundaki 19 hastanın tamamı birlikte analiz edildi. Primer cerrahi grubunda 13 hastaya flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış olduğu tespit edildi ve primer cerrahi grubundaki rekonstrüksiyon uygulanmış 13 hasta ile flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış kurtarma cerrahisi grubundaki 12 hasta ayrıca değerlendirildi.

Primer KRT (38 hasta) ve primer cerrahi grupları (19 hasta) arasında hastalısız sağkalım ($p=0,293$) ve genel sağkalım ($p=0,323$) açısından istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı. Lenf nodu metastazı hastalısız sağkalım açısından önemli prognostik faktör olarak saptandı ($p=0,025$).

Flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış kurtarma cerrahisi grubu (12 hasta) ve flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış primer cerrahi grubu (13 hasta) arasında komplikasyon oranları açısından istatistiki anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,202$). Genel sağkalım açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,060$). Hastalısız sağkalım açısından ise; kurtarma cerrahisi grubunda istatistiki anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,036$).

Primer küratif tedavi olarak KRT ve cerrahi arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Primer cerrahi ve kurtarma cerrahisi grupları arasında komplikasyon oranları açısından anlamlı farklılık

saptanmadı. Kurtarma cerrahisinin sağkalıma katkısının oldukça düşük olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Hipofarenks kanseri, kemoradyoterapi, farenjektomi.

SUMMARY

The aim of this study is to compare the oncological and functional results of patients who underwent primary chemoradiotherapy (CRT) and primary surgery and salvage surgery in hypopharyngeal cancer.

Retrospectively examined total of 69 patients were included in the study. Of these patients, 38 were assigned to the primary CRT group, 19 to the primary surgery group and 12 to the salvage surgery group. 38 patients in the primary CRT group and all of 19 patients in the primary surgery group were compared to each other. It was determined that 13 patients in the primary surgery group had undergone flap reconstruction. These 13 patients in the primary surgery group who underwent reconstruction and 12 patients in the salvage surgery group that reconstructed with flap were compared to each other.

There was no statistically significant difference in disease-free survival ($p=0.293$) and overall survival ($p=0.323$) between primary CRT (38 patients) and primary surgery groups (19 patients). Lymph node metastasis was found to be an important prognostic factor for disease-free survival ($p=0.025$).

There was no statistically significant difference in complication rates between the flap-reconstructed salvage surgery group (12 patients) and the flap-reconstructed primary surgery group (13 patients), ($p=0.202$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of overall survival ($p=0.060$). In terms of disease-free survival; it was found to be statistically significantly lower in the salvage surgery group ($p=0.036$).

There was no significant difference in survival between CRT and surgery as primary curative treatment. There was no significant difference in complication rates between primary surgery and salvage surgery groups. It

was determined that the contribution of salvage surgery to survival was quite low.

Keywords: Hypopharyngeal cancer, chemoradiotherapy, pharyngectomy.

GİRİŞ

Baş boyun kanserleri, tüm dünyada görülen kanserler arasında 6. sıklıkta görülmektedir. Her yıl 680.000 yeni vaka tanı almaktadır (tiroid kanserleri dışlandığında) ve yıllık 375.000 ölüme neden olmaktadır (1,2). Baş boyun kanserlerinin büyük çoğunluğu, tiroid kanserleri dışında, üst aerodigestif sistem (oral kavite, farenks, larenks, nazal kavite ve sinüsler) mukozasından kaynaklanan yassı epitel hücreli karsinomdan oluşmaktadır (1,3). Bunun yanı sıra nadir olarak; tükürük bezleri, paratiroid bezler, kemik, yumuşak doku ve cilt tümörleri de görülmektedir.

Hipofarenks karsinomları tüm baş boyun kanserlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır (3,4). Coğrafi olarak insidans açısından farklılık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde insidansı azalmakta iken gelişmekte olan ülkelerde özellikle Asya'da hem kadın hem erkek popülasyonda artış görülmektedir (1,3). Hipofarenks kanseri daha sık ileri evrede tanı almaktadır. %75'den fazla oranda 3 ve üzeri evrede tanı konulmaktadır. Yaklaşık olarak 2/3'ünde; metastatik lenf nodu tanı anında saptanmaktadır (3,5,6). Ortalama tanı yaşı 66 gibi yüksektir. Çoğunlukla sosyoekonomik durumu zayıf, alkol ve tütün kullanım öyküsü olan hastalardan oluşmaktadır (1,3-5). Tanı almış olan hastaların yaklaşık %30'u ilk bir yıl içinde yaşamlarını yitirmektedir. Yüzde 40'dan daha az oranda beş yıllık sağkalım izlenmektedir (3,7). Bu sebeple nadir görülen ancak kötü prognoza sahip bir hastalıktır. Hipofarenks kanseri anatomik olarak sıklıkla piriform sinüs ve posterior duvar kaynaklıdır. Postkrikoid bölge tümörleri daha nadir görülmektedir (5,8,9). Hipofarenkste adenokarsinom, sarkom ve lenfoma gibi maligniteler görülse de, %95 oranında yassı epitel hücreli karsinom gelişmektedir (3).

Hipofarenks kanseri ve tedavisi oldukça kompleks, zorluklar içeren bir süreçtir. Hastaların çoğunlukla ileri evrede tanı alıyor olması, tanı anında genel performans ve beslenme durumlarının kötü olması, ayrıca sigara ve alkol

öykülerinin olması tedavi başarı şansını ve prognozu kötü yönde etkilemektedir. Konuşma, hava yolu ve beslenme fonksiyonlarını da ilgilendiren anatomisi sebebiyle hem onkolojik hem de fonksiyonel açıdan tedavi yönetimi güçtür. Tedavi seçenekleri arasında; cerrahi, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) vardır (10). Genel yaklaşımda erken evre hastalıkta organ koruyucu yöntemler ön planda tercih edilmektedir. Bu yöntemler arasında; tek başına RT olabileceği gibi, KT ve RT birlikte uygulanabilmektedir. Son yıllarda minimal invaziv cerrahi yaklaşımlar (transoral lazer mikrocerrahi ya da transoral robotik cerrahi) özellikle erken evre, T₁₋₂, tümörler için gündeme gelmiştir (11). İleri evre hastalıkta birçok merkezde tedavi tercihi; cerrahi sonrası adjuvan RT ve/veya KT şeklinde olmaktadır.

Bu çalışmanın amacı da primer cerrahi ile organ koruyucu kemoradyoterapi (KRT) tedavi sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Ayrıca primer cerrahi ile kurtarma cerrahisi uyguladığımız hastaların, onkolojik ve fonksiyonel sonuçları ile olası komplikasyonları açısından karşılaştırmayı amaçladık. Böylelikle; hipofarenks kanseri tedavi yöntemlerini bir bütün olarak inceleyen bir çalışma planlandı.

I. Farenks Anatomisi

Farenks; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olmak üzere üç alt bölüme ayrılır. Hipofarenksin sınırları; yukarıda hyoid kemik ve aşağıda krikoid kıkırdak alt kenarıdır (12). Hipofarenks üç alt bölüme ayrılır;

- a. Piriform sinüs, sağ ve sol
- b. Hipofarengeal duvarlar (lateral ve posterior farengeal duvar)
- c. Postkrikoid bölge (farengoözofageal birleşim bölgesi)

Piriform sinüsler; servikal özofagusun üst ucundan farengoepiglottik foldlara kadar uzanır. Lateralden tiroid kartilaj ve medialden ariepiglottik fold yüzü ve aritenoid ve krikoid kıkırdaklar tarafından sınırlanır.

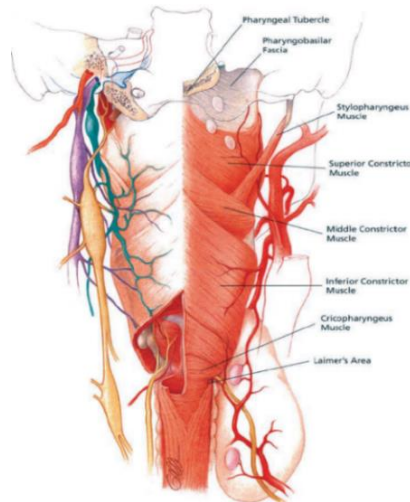
Postkrikoid bölge, aritenoid kıkırdaklardan, krikoid inferior kısmına kadar uzanır. Bu bölge iki piriform sinüsü birleştirerek, hipofarenksin anterior duvarını oluşturur. Piriform sinüs, farengoepiglottik plikalardan servikal özofagusun üst ucuna kadar uzanır ve lateralde tiroid kıkırdak, medialde ariepiglottik plikalar, aritenoid ve krikoid kıkırdaklarla sınırlanır (13).

I.A. Farenksin Kasları

İç ve dış olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Dış kaslar sirküler ve iç kaslar longitudinal dizilim gösterirler.

I.A.a. Dış sirküler kas tabakası: Her bir konstrüktör kas karşı tarafın aynı kası ile birlikte posterior orta hatta hatta farengeal rafeye yapışır. Longitudinal kaslar iç yüzeyde dışarıya doğru yelpaze biçiminde açılarak uzanırlar. Farenksin bütün kasları 10. kafa çifti (nervus vagus) tarafından innerve edilirler. Farengeal pleksus stilofarengeal kas hariç 9. kafa çifti (nervus glossofarengeus) tarafından innerve edilir. Bu kaslar; superior konstrüktör kas, medial konstrüktör kas, inferior konstrüktör kas ve krikofarengeal kastan oluşmaktadır.

I.A.b. İç longitudinal kas tabakası: Palatofarengeal kas, salpingofarengeal kas ve stilofarengeal kastan oluşmaktadır (12).



Şekil-1: Farenks kasları, posterior görünüm (12).

I.B. Farenksin İnnervasyonu

I.B.a. Farengeal Pleksus: Farenkse motor lifleri ve sensorial liflerin çoğunu sağlar. 9. ve 10. kafa çiftlerinin farengeal dalları tarafından oluşturulurlar. Superior servikal gangliondan gelen lifler de pleksusa katılırlar. Östaki borusu seviyesinden aşağıya kadar olan sensorial liflerin çoğunu 9. kafa çifti sağlar. Aksesuar sinirin internal ramusunu da alan 10. kafa çifti istemli hareket eden kasları innerve eder.

I.B.b. Glossofarengeal Sinir: İnternal karotid arter ve juguler ven arasından aşağıya doğru iner. Anterolaterale, karotid artere doğru uzanırken stiloid çıkıntı ve buna bağlanan kasların arkasında seyreder. Stilofarengeal kasın lateralinden geçer. Farenks ve dilin arka bölümünü innerve eder.

I.B.c. Farengeal Dal (nervus glossofarengeus) : İnternal ve eksternal karotid arterleri arasından geçerek farenks posterior yüzeyine doğru seyreder. Tek veya multiple olabilir. 9. kafa çiftinin juguler foramen ve stilofarengeal kas arka yüzü arasındaki superior bölümden kaynaklanır. Aşağıya içeriye ve öne doğru uzanarak 9. kafa çiftinin farengeal dalına katılarak superior konstrüktör kas lateral yüzeyi üzerinde farengeal pleksusu oluşturur. Daha sonra 10. kraniyal sinirin farengeal dalı ile internal karotid arteri veya farenksi çaprazlarken birleşebilir. Tonsiller dallar bu sinirden hipoglossal kasın medialinden geçerken ayrılırlar.

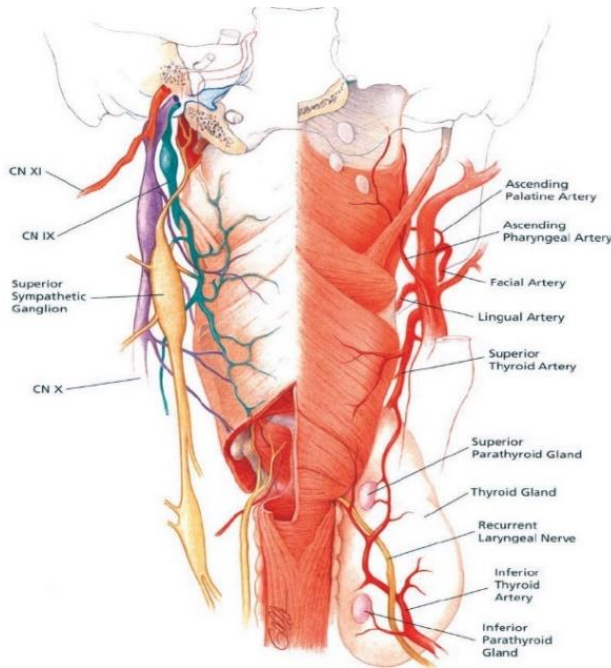
Farengeal pleksusun motor lifleri, farengeal kasları ve yumuşak damak kaslarını innerve etmek üzere beyin sapını alt vagal ve kranial aksesuar köklerle terk eder. Bu kas grubunun istisnası trigeminal sinirin mandibuler dalı tarafından innerve olan tensör veli palatini kasıdır. Stilofarengeal kas, bu kası geçtiği sırada 9. kafa çifti tarafından innerve edilir. İnterferior konstrüktör kasın alt bölümü de 10. kafa çiftinin superior larengeal dalı ve rekürren larengeal sinir tarafından innerve edilir. Östaki borusunun üzerinde kalan küçük bir nazofarenks bölümü de pterigopalatin ganglionun farengeal dalı aracılığı ile maksiller sinir tarafından innerve edilir. 10. kafa çiftinin superior larengeal dalı,

farenksin alt bölümünü innerve eder. 10. kranial sinirin farengeal dalı aynı zamanda sensorial lifler taşır (12).

I.C. Farenksin Kanlanması

Arteriye kanlanması; asendan farengeal arter farenks üst bölümünü besler. İnferior tiroid arter farenksin en alt bölümünü beslerken, superior tiroid arter; tiroid kartilaj üst boynuzunda farenkse giden bir dal verir. Pterigoid kanal arteri; internal maksiller arterin üçüncü bölümünden kaynaklanır ve farenksin forniksini kanlandırır. Sfenopalatin arterden ayrılan bir dal ve tonsiller arterler de kanlanmasına katılırlar.

Venöz dönüşü ise; farengeal venlerin birleşmesiyle farengeal pleksusu oluştururlar. Yukarıda pterigoid venöz pleksus ve aşağıda da superior tiroid ve lingual venlerle ya da doğrudan fasiyal veya internal juguler venlerle bağlantılar oluşturur. İkinci farengeal pleksus ise farenks mukoz membranının yakınında yer almakta olup farenksin anterior ve posterior duvarları arasında dağılmış olan venlerden oluşur. Dilin yüzeysel veni ile bağlantılar yapar ve superior larengeal ve özofageal venlere drene olur (12).



Şekil-2: Farenks ve servikal özofagusun posterior duvarının sinir ve damarları (12).

I.D. Farenks Lenfatikleri

Farenks mukozası özellikle tonsillerin etrafında yoğun lenfatik dolaşıma sahiptir. Farenks tavanından ve posterior duvarından gelen lenfatikler, farenks duvarından geçerek lateral farengeal nodlara doğru seyrederek. Bu lenf nodu, internal karotid arterin tam kafa tabanına girdiği yerde, medialinde yerleşmiş sabit bir lenf nodudur ve farenks lateral duvarının yakınında yer alır. Tonsiller bölgenin lenfatikleri doğrudan derin servikal lenf nodlarına drene olurlar. Farenksin larengeal bölümü ve piriform resesin lenfatikleri ise tirohyoid membranı delerler ve diğer lenfatiklerle de birleşerek derin servikal lenf nodlarına doğru uzanırlar. Farenks posterior duvarının lenfatikleri nazal kavite lenfatiklerinden de afferent dallar alırlar. Östaki borusu ağzının yakınında bazı lenfatik kanallar tonsiller bölgeye drene olmak üzere birbirlerinden ayrılırlar. Farenksin lenfatikleri iki taraftaki lateral farengeal nodlara drene olurlar. Lateral nodlar sabit oluşumlar olmalarına karşın, gerçek retrofarengeal nodlar hem küçüktürler hem de değişken olabilirler (12).

II. Hipofarenks Kanseri

Baş boyun kanserleri içinde hipofarenks kanseri göreceli olarak nadir görülmesine rağmen prognozu en kötü olanların başında gelir. 5 yıllık sağkalım oranı %30-35'dir (14). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2020 yılı küresel kanser verilerinin sonuçlarına göre; Dünya'da 84.254 yeni tanı hipofarenks kanseri saptanmış ve 38.599 ölüme sebep olmuştur (15). Yine GLOBOCAN 2020 sonuçlarına göre ülkemizde ise; 267 hasta yeni tanı alırken, 98 ölüm izlenmiş (16).

Onkoloji alanında tedavi bilgi ve teknolojileri günümüzde oldukça ilerlemiş olmasına rağmen hipofarenks kanseri prognozunda kısıtlı bir iyileşme izlenmektedir (17). Cinsiyet açısından bakıldığında erkek cinsiyet dominant görünmektedir. Tüm Dünya genelinde insidans oranı erkeklerde kadınlara göre 5 kat daha fazladır (1). Bu oran bölgelere ve ülkelere göre

değişebilmektedir. Örneğin; Orta ve Doğu Avrupa'da 23:1 (18), Amerika Bileşik Devletleri ve Danimarka için 4:1 (1,19), İngiltere için 3:1 (20) iken Kuzey Afrika ve Doğu Asya için 1.2:1'dir (18). Cinsiyet ağırlığının farklı bölgelerde farklı olması ve kadın cinsiyet oranının bazı ülkelerde daha fazla artmasının sebebi sosyal alışkanlıklardaki değişim olabileceği belirtilmektedir (1). Tanı yaşı aralığı hipofarenks kanseri için 40-80 arasında değişmektedir. Pik yaş 5. ve 6. dekad olmakla birlikte gelişmiş ülkelerde 40 yaş altında tanı göreceli olarak nadirken (1), gelişmekte olan ülkelerde bu durum nadir değildir (21).

Hipofarenkste adenokarsinom, sarkom ve lenfoma gibi maligniteler görülse de, %95 oranında yassı epitel hücreli karsinom gelişmektedir (3).

II.A. Etiyoloji

Üst aerodigestif sistem kanserlerinde etkenler multifaktöriyeldir. Yıllar öncesi başlayan birçok çevresel ve sosyal-bireysel değişkenlerin (sigara-alkol kullanımı, yetersiz beslenme, genetik) etkisiyle ortaya çıkar (22–27).

Çalışmalar büyük oranda larenks kanseri etiyojisi üzerine olsa da anatomik olarak komşu, birbirine yakın bölgeler olması sebebiyle etkenlerin benzer olduğu düşünülmektedir (28).

II.A.a. Tütün kullanımı: Üst aerodigestif sistem için tütün kullanımı en çok ilişkili olan risk faktörüdür (29,30). Tütün kullanımının bırakılması üst aerodigestif sistemin tüm bölümleri için kanser gelişiminin önlenmesinde fayda sağlar (31).

II.A.b. Betel cevizi/Areca fındığı: Güney ve Güneydoğu Asya ve Asya-Pasifik bölgelerinde uzun zamandır yaygın olarak tüketilmektedir. Ayrıca Afrika, Avrupa ve Kuzey Amerika'daki göç etmiş toplumlarda yaygındır. Dünya genelinde 400-600 milyon insan tarafından tüketilmektedir (32). Özellikle kadın ve çocuk popülasyonda yaygın olarak tüketilmektedir. İçerdiği karsinojenik nitrozaminler sebebiye özellikle; oral kavite, farenks ve özofagus kanserlerine sebep olmaktadır (33,34).

II.A.c. Alkol tüketimi: Alkol tek başına üst aerodigestif sistem kanserleri için risk teşkil eder. Alkol kullanımına bağlı bu risk; sigara içenlerde içmeyenlere göre iki kat daha fazladır (23).

II.A.d. Diğer toksinler: Diğer epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki endüstri çalışanları özellikle; ahşap tozuna, asbeste, asit buharı ve solventlere maruz kalmak veya tekstil ve deri imalatıyla ilgili sektörler artan üst aerodigestif kanser riski ile ilişkilidir (35,36).

II.A.e. Diyet: Diyet alışkanlığı hipofarenks kanseri için risk teşkil eder. Özellikle Hindistan'da yüksek risk teşkil ettiğini gösteren çalışmalar var (37). Yetersiz beslenme, demir, vitamin a ve d eksikliği etiolojide yer alan diğer faktörler. Farenks kanserlerinde meyve-sebze tüketiminin az olduğu diyetlerin de risk teşkil ettiği belirtilmiş (29).

II.A.f. Human Papilloma Virüs (HPV): Orofarenks kanseri ile ilişkisi net olarak ortaya konmuş olmasına rağmen, baş boyunun diğer bölümleriyle olan ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Hipofarenks kanserinde prognostik önemi olduğunu gösteren çalışmalar olsa da daha çok sayıda ve geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır (38).

II.B. Hipofarenks Kanserinde Tanı

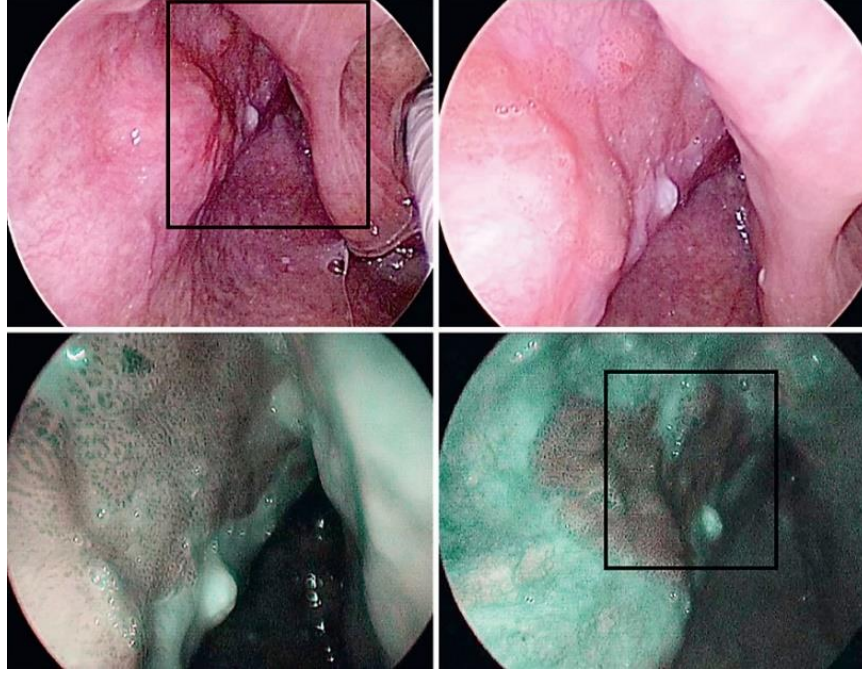
Hastalardan detaylı bir hikaye ve özgeçmiş sorgulanmalı ardından eksiksiz bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi yapılmalıdır.

Hastaların başvuru semptomları oldukça çeşitlidir. Hipofarenks kanseri tanısında hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı alır. İlk tanı aşamasında boyun lenf nodu metastazı da nadir bir durum değildir. Bu durumun sebepleri hastalığın submukozal sessiz ve bir süre semptom vermeden yayılabilmesi, hipofarenksin baş boyunun diğer bölümleri kadar belirgin anatomik sınırlarının olmaması ve zengin bir lenfatik ağa sahip olmasıdır (3,8,39). Erken evrede tespit edilebilen hastaların %37'si asemptomatiktir (3,40). Yaygın olarak görülen şikayetler; boğaz ağrısı, disfaji ve otaljidir (5). Diğer görülen şikayetler arasında; odinofaji, boğazda takılma

hissi ve sürekli boğaz temizleme, ses kısıklığı, nefes darlığı sayılabilir. Öksürük ve hemoptizi de nadir olarak görülen semptomlardan biri olabilir (41). Hastalarda boyunda apse ile de klinik başvuru görülebilmektedir (42).

Poliklinik şartlarında endoskopik muayene rutin muayene şekli haline gelmiştir. Fleksibl endoskopik muayene ile tüm farengeal ve larengeal alanlar ve dil kökü detaylıca değerlendirilerek olası yayılım alanları da değerlendirilmiş olur. Muayene sırasında mukozadaki katlantılar ve çevre dokuların birbirini örtmesi sebebiyle modifiye Valsalva (hipofarenksin şişmesini ve daha detaylı mukoza muayenesi sağlar), Trumpet, Killian (boyun öne gelirken çene göğse değiştirilerek) gibi çeşitli manevralar ya da bu manevraların kombinasyonları yaptırılır (43,44). Ön boyun cildinin çekilmesi ve boyun yapılarının mobilitesi olası derin infiltrasyonlar açısından değerlendirilir.

Şüpheli lezyondan biyopsi poliklinik şartlarında, lokal anestezi altında alınabileceği gibi genel anestezi altında çoğunlukla alınır. Bu sırada videoendoskopik ve mikroskopik aletler ile daha detaylı bir şekilde muayene yapma imkanı elde edilir. Ayrıca; videoendoskopi sırasında dar band görüntüleme (NBI) yöntemleri ile şüpheli alanlar tespit edilebilir. Mavi ve yeşil ışık içeren 415-540 nm dalga boyunda olması ile hemoglobinin pik absorpsiyonu sağlanır ve derin submukozal dokulardaki kapiller ağ bu şekilde değerlendirilebilir. Literatürde bu neoanjiogenez; yeşil-mavi görünen mukoza içinde dağınık, sınırları belirgin kahverengimsi lekeler, artmış mikrovasküler yoğunluk ve sarmallar yapmış yoğun kapiller şeklinde detaylıca tariflenmiştir. Neoanjiogenezin olduğu bu alanlar neoplastik veya premalign lezyonu temsil ettiğinden uygun yerden biyopsi için yönlendirir (43,45).



Şekil-3: üst iki resim: İntraoperatif sol piriform sinüs lateral duvarındaki neoplastik lezyonun videoendoskopik görüntüsü, **alt iki resim:** aynı görüntülerin dar band görüntüleme şeklini, irregüler vasküler patern (43).

Radyolojik değerlendirme günümüzde oldukça gelişmiş ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemleri hastalığın lokal yayılımının, nodal ve uzak metastazlarının belirlenmesi açısından oldukça önemlidir. Tedavi seçiminde hastalığın evresi ve lokorejyonel yayılımının doğru biçimde ortaya konması önem arz eder. Ayrıca tedavi sonrası hastaların takibi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve olası nükslerin saptanması açısından da yararlıdır. Radyografik yöntemler rutin pratikte tercih edilmemektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) eski metotların yerini almıştır. Ayrıca boyun ultrasonografisi de hem boyun metastazlarının değerlendirilmesi hem de görüntüleme eşliğinde biyopsi alınabilmesi açısından yararlıdır.

Birçok merkezde BT yaygın tercih edilen yöntemdir. Kitlenin yayılımı ve karakteri hakkında önemli bilgiler verir. Kıkırdak tutulumu ve rejyonel lenf nodlarının tutulumu hakkında BT oldukça faydalıdır. Kontrast ajan ile çekilen BT lenf nodu metastazını belirlemede oldukça etkilidir. Kemik invazyonunun

ortaya konmasında MRG'ye üstünlüğü vardır. Ayrıca MRG'ye göre kısa sürede çekilebilmesi de diğer bir avantajdır. Hastanın MRG sırasında yaklaşık 40 dakika hiç kıpırdamadan ve yutkunmadan durmasının gerekmesi ya da bazı hastalarda klostrofobi sebebiyle kapalı sistem MRG'ye girememesi; MRG'nin bir başka dezavantajıdır. Kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon riski ve böbrek yetersizliği olan hastalarda rölatif kontrendikedir. BT'nin bir diğer dezavantajı ise dental amalgamlar gibi artefakta neden olabilecek durumlardır. BT mukozal hastalık ile bunu çevreleyen ödemi ayırt edemez ve lezyonu olduğundan büyük gösterebilir. MRG yumuşak dokuyu göstermekte daha yüksek rezolüsyona sahiptir. Teorik olarak MRG incelemede tümör, çevresindeki ödemden T2 incelemede ayırt edilebilir. Ödematöz doku daha fazla su içeriğine sahiptir ve bu nedenle komşu tümörden daha parlak görünür.

Pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi (PET-BT) ile beraber çekildiğinde malign tümörlerin metastazlarını tespit ederek hastalığın evrenlenmesinde, primeri bilinmeyen tümörlerin tanısında ve larenks kanseri nedeniyle KT/RT almış hastaların tedavi cevabını belirlemede kullanılabilir.

II.C. Hipofarenks Kanserinde Evreleme

American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından geliştirilen TNM sınıflamasının 8. versiyonu Aralık 2016'da güncellenmiş ve 2017'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Klinik ve patolojik olarak TNM sınıflaması yapılabilir. Primer tümörün yayılımını (T), bölgesel lenf nodlarının varlığını veya yokluğunu ve yayılımını (N) ve uzak metastaz olup olmadığını (M) göstermektedir.

Tablo-1: Hipofarenks kanseri T evresi

Primer tümör (T)	
T _x	Primer tümör değerlendirilemiyor
T ₀	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
T _{is}	Karsinoma in situ
T ₁	Tümör hipofarenksin bir alt bölgesine sınırlı ve/veya en büyük çapı 2 cm'den küçük

T ₂	Tümör hipofarenksin birden fazla alt bölgesini veya başka bir komşu bölgeyi invaze ediyor; veya 2-4 cm arası (hemilarenks fiksasyonu olmadan)
T ₃	Tümör 4 cm'den büyük veya hemilarenks fiksasyonu var veya özofagus mukozasına uzanım var
T _{4a}	Tümör şunlardan herhangi birine infiltre: tiroid/krikoid kıkırdak, hyoid kemik, tiroid gland, özofagus, santral kompartmandaki yumuşak dokular*
T _{4b}	Tümör prevertebral fasyaya invaze, karotid arteri sarıyor veya mediastinal yapılara invaze

*santral kompartman yumuşak dokular: strep kaslar ve ciltaltı yağ dokusu

Tablo-2: Hipofarenks kanseri N evresi

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
N _x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N ₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N ₁	Tek, ipsilateral lenf nodunda 3 cm veya daha küçük, extranodal yayılımı olmayan metastaz
N _{2a}	Tek, bölgesel lenf nodunda, 3 cm veya daha küçük, extranodal yayılımı olan ya da 3-6 cm arasında, extranodal yayılımı olmayan metastaz
N _{2b}	İpsilateral lenf nodlarında, multiple, 6 cm'den küçük, extranodal yayılımı olmayan metastazlar
N _{2c}	Bilateral veya kontralateral lenf nodlarında, 6 cm'den küçük, extranodal yayılımı olmayan metastazlar
N _{3a}	Bir lenf nodunda, 6 cm'den büyük, extranodal yayılımı olmayan metastaz
N _{3b}	3 cm'den büyük tek lenf nodunda extranodal yayılım veya Multiple, ipsilateral veya kontralateral veya bilateral lenf nod(lar)ında extranodal yayılım ya da Kontralateral, tek lenf nodunda ektranodal yayılım

Tablo-3: Hipofarenks kanseri M evresi

Uzak Metastaz (M)	
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Tablo-4: Hipofarenks kanseri evrelemesi

TNM Sınıflaması			
Evre 0	T _{is}	N ₀	M ₀
Evre 1	T ₁	N ₀	M ₀
Evre 2	T ₂	N ₀	M ₀
Evre 3	T ₃	N ₀	M ₀
	T ₁ , T ₂ veya T ₃	N ₁	M ₀
Evre 4a	T _{4a}	N ₀ , N ₁ , N ₂	M ₀
	T ₁ , T ₂ , T ₃	N ₂	M ₀
Evre 4b	T _{4b}	Herhangi N	M ₀
	Herhangi T	N ₃	M ₀
Evre 4c	Herhangi T	Herhangi N	M ₁

II.D. Hipofarenks Kanserinde Tedavi

Hipofarenks kanseri tedavisinde amaç öncelikle hastalığın kontrol altına alınmasıdır. Diğer önemli tedavi hedefi ise; kür sağlanırken aynı zamanda mümkün olduğunca organ ve fonksiyonlarının korunmasıdır.

Hastalar genellikle ileri evrede olan, yaşlı, ek komorbiditeye sahip ve genel performans durumları orta-düşük durumda olan hastalardır. Aynı zamanda sigara, alkol kullanım öykülerinin olması ve beslenme bakımından yetersiz olmaları da bir diğer olumsuz durumdur. Bu sebeplerden ötürü tedavi seçimi ve yönetimi oldukça zorlayıcı olabilmektedir. Tedavi seçimini yaparken multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir. Gerekirse vaka bazlı, kulak burun boğaz ve baş boyun cerrahisi, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, konuşma ve dil terapisti, fizyoterapist, genel cerrahi, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, göğüs cerrahisi bölümlerinden oluşan baş boyun konseylerinde değerlendirilmeler yapılarak ya da ilgili bölümlere konsültasyonlarla uygun tedavi şekli belirlenmelidir.

Tedavi seçimi yapılırken; tümöral faktörler, boyun ve uzak metastaz durumu, tedavinin verileceği merkezin olanak ve imkanları, hastanın genel performansı, hasta ve yakınlarının sosyoekonomik durumu da gözden geçirilerek karar verilmelidir.

II.D.a. Erken Evre Hipofarenks Kanserinde Tedavi

Larenks kanserinde olduğu gibi hipofarenks için de T₁₋₂ tümörler erken evre hastalık olarak kabul edilmektedir. Hastalar çoğunlukla ileri evrede başvursalar da erken evrede tanı alabilirler ve bu durumda organ koruyucu yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır.

Erken evre hipofarenks kanserinde hala total larengofarenjektomi yapan merkezler vardır ancak günümüzde daha çok cerrahi dışı indüksiyon KT sonrasında RT ya da eşzamanlı KRT tedavileri tercih edilmektedir.

Konvansiyonel cerrahi teknikler; parsiyel farenjektomi, tümörün larenkse olan yakınlığına ve ilişkisine göre parsiyel larengofarenjektomi olabileceği gibi total larengofarenjektomi şeklinde olabilmektedir. Konvansiyonel teknikler dışında minimal invaziv transoral mikrocerrahi, transoral robotik cerrahi ve yeni bir teknik olarak videoendoskopik cerrahi tariflenmiştir (46).

II.D.b. İleri Evre Hipofarenks Kanserinde Tedavi

Hipofarenks kanseri tanısı çoğunlukla ileri evrede konulmaktadır. Primer hastalığın boyutu ve yayılımı yani T evresi düşük olsa da boyunda metastatik lenf nodu ilk tanı anında saptanabilmektedir ve hastalığı ileri evre hale getirebilmektedir.

İleri evre hastalıkta genel kabul gören tedavi yöntemi primer cerrahi ve gerekirse adjuvan RT ya da konkomitan KRT şeklindedir. Larenks kanserinde primer cerrahinin yerine KRT genel sağkalımda yeteri kadar başarılı değilse de hipofarenks kanseri için yapılan çalışmalarda primer KRT'nin cerrahi kadar sağkalım sağlayabildiği yönündedir (10,47).

II.E. Hipofarenks Kanserinde Boyuna Yaklaşım

Hipofarenks kanserinde nodal metastaz varlığı en önemli prognostik faktörlerden birisidir (48). Eğer tanı anında lenf nodu metastazı saptanmışsa selektif veya modifiye radikal boyun diseksiyonu yapılması gerekir.

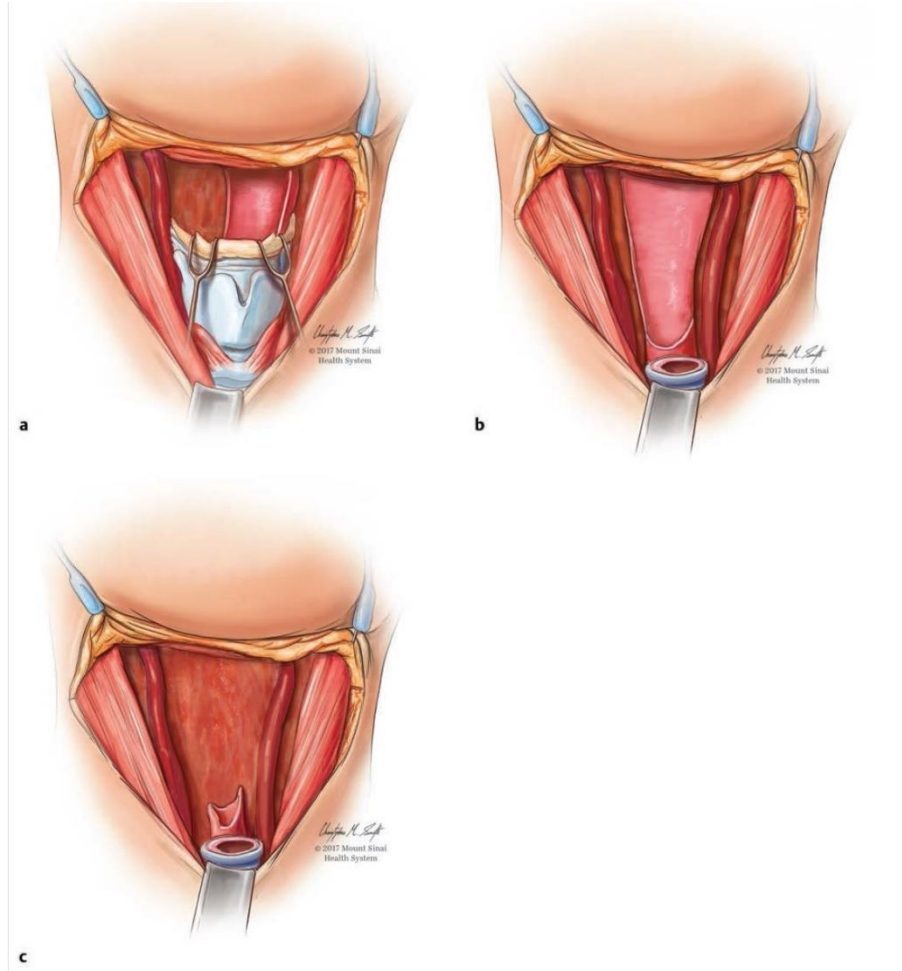
Hipofarenks kanserinde okült metastatik lenf nodu oranı %20'nin üzerindedir (49). Bu sebeple elektif boyun diseksiyonu lokorejyonel kontrolü sağlamak açısından önerilmektedir (50). Boyun diseksiyonu; level 2-4 şeklinde önerilmektedir (51).

Kontralateral boyun diseksiyonu; piriform resesin medial duvarı invaze ise, postkrikoid bölge veya posterior farengeal duvar tutulumu mevcutsa, ipsilateral klinik olarak saptanmış lenf nodu pozitifliği ile evre 4 hastalık durumunda önerilmektedir (52,53).

II.F. Hipofarenks Kanserinde Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Rekonstrüksiyondaki ana amaç; tümörün uygun cerrahi sınırlar ile çıkarılmasının ardından üst aerodigestif sistemin görevleri olan konuşma, yutma ve nefes alma fonksiyonlarının yeniden oluşturulmasıdır. Rekonstrüksiyon primer cerrahi sonrası defekt onarımı için uygulanabileceği gibi, özellikle KRT sonrası oluşan fistül ve yara yeri defektlerinin onarımı amaçlı da uygulanabilmektedir.

Rekonstrüksiyonda uygulanacak yöntem; defektin büyüklüğü ve farenksteki defektin parsiyel mi yoksa total bir defekt mi olduğuna göre seçilir.



Şekil-4: a) parsiyel farenjektomi defekti, intakt larenks, b) total larenjektomi defekti, c) total larengofarenjektomi defekti, sirküferansiyal farenks defekti ile (54).

Parsiyel farenjektomi defektini primer sütürasyon ile kapatmak mümkün olabilmektedir. Farklı sütürasyon tekniklerinin olası fistül ve yara yeri iyileşmesi açısından sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiş (54). Primer rekonstrüksiyon için en az 3,5 cm sağlıklı mukozanın kalmış olması gerekir aksi takdirde ileri rekonstrüksiyon teknikleri planlanmalıdır (55). Eğer hastanın klinik durumu, onkolojik cerrahinin beklenenden uzun sürmesi, rekonstrüksiyonu yapacak ekibin ya da teknik şartlar sebebiyle peroperatif uygun olmaması durumunda hasta trakeotomi, farengostoma ve özofagostomi ile uyandırılabilir ve rekonstrüksiyon ikinci bir cerrahi şeklinde planlanabilir.

Parsiyel farenjektomi defekt onarımı; eğer cilt eksizyonu da yapıldıysa serbest anterolateral uyluk flebi, pektoralis majör kas-deri flebi, deltopektoral flep ve radial ön kol flebi ile onarılabilir. Cilt defekti yoksa pektoralis majör flep ya da serbest fasyakutanöz flepler ile onarılabilir.

Total farenjektomi defektlerinin onarımında; tüp haline getirilebilen flepler, serbest ön kol flebi, serbest jejunal flep, serbest anterolateral uyluk flebi uygulanabilirken gastrik pull-up ve kolonik transpozisyon da uygulanabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 02.06.2021 tarihinde ve 2021-7/58 karar numarası ile alınan etik kurul onayı sonrasında çalışma başlatıldı. 01.01.2010 ile 01.01.2021 tarihleri arasında hipofarenks kanseri tanısı almış ve merkezimizde tedavi ve takibi yapılmış hastalar belirlendi. Hastalar hastanemiz elektronik dosya sisteminde icd c13 ve alt kodlarıyla arandı. Cerrahi grubu hastalarının taranmasında kliniğimizin ameliyat listelerinden ve yine hastanemiz elektronik dosya sisteminden yararlanıldı. Ameliyat listesindeki primer lezyon yeri hipofarenks olmayan (larenksten hipofarenkse uzanımı olan hastalar) ve yassı epitel hücreli karsinom tanısı dışında patolojik tanı almış hastalar dışlandı. Hastaların elektronik verileri incelendiğinde patolojik tanı, ameliyat bilgileri, tedavi protokolleri, klinik/radyolojik hastalık evresi, patolojik evre, poliklinik takipleri, sağkalım ve nüks bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Bu şekilde toplamda 69 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar 3 gruba ayrıldı. Primer küratif tedavi olarak KRT almış olan hastalar primer KRT grubuna dahil edildi ve toplam hasta sayısı; 38'dir. Primer küratif tedavi olarak total/parsiyel farenjektomi +/- larenjektomi +/- boyun diseksiyonu +/- flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış hastalar primer cerrahi grubuna dahil edildi ve toplam hasta sayısı 19'dur. Primer küratif tedavi sonrasında nüks gelişen ve kurtarma cerrahisi olarak total/parsiyel farenjektomi ve flep ile rekonstrüksiyon +/- larenjektomi +/- boyun diseksiyonu uygulanmış hastalar ise kurtarma cerrahisi grubuna dahil edildi ve toplam hasta sayısı 12'dir.

Tedavi modalitelerinin sağkalım üzerine etkisini değerlendirmek amaçlı primer KRT grubu ile primer cerrahi grubu karşılaştırıldı. Tedavi yöntemlerinin etkinliği değerlendirilirken prognoza etkisi olabilecek risk faktörleri de gruplar içinde değerlendirildi. İki grup karşılaştırılırken ana amaç

tedavi modalitelerinin sağkalıma etkisini değerlendirmek olduğundan karşılaştırma yaparken primer cerrahi grubundaki 19 hastanın tamamı ve primer KRT grubundaki 38 hastanın tamamı analize dahil edildi (toplam 57 hasta).

Kurtarma cerrahisi ile primer cerrahi grubunun karşılaştırılmasındaki amaç ise; flep ile rekonstrükte edilmiş hastalarda cerrahi olarak peroperatif ve postoperatif komplikasyon oranlarının ve sağkalım oranlarının karşılaştırılmasıdır. Özellikle genel komplikasyon riski ile birlikte anastomoz kaçağı, büyük damar yaralanması ve oral beslenme durumunun karşılaştırılması amaçlandı. Bu sebeple cerrahi grup hastaları değerlendirilirken; primer cerrahi grubundaki 19 hastadan flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış 13'ü ile kurtarma cerrahisi grubundaki tamamına flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış 12 hasta analiz edildi (toplam 25 hasta). Bundan dolayı rekonstrüksiyon ihtiyacı olmayan hastalar kurtarma cerrahisi grubu ile karşılaştırma yapılırken değerlendirmeye alınmadı. Bu ayırım ile aynı zamanda flep ile rekonstrüksiyon gereken bir hastada ek komorbidite riski ortaya çıkacağından hasta grupları daha homojen dizayn edilerek, metodolojik olarak daha doğru bir analiz yapılması amaçlandı. Ayrıca cerrahi grubu hastalarında prognoza ve sağkalıma etkisi olabilecek risk faktörleri değerlendirildi.

Primer kütatif cerrahi uygulanmış hastalar (13 hasta) ile kurtarma cerrahisi uygulanmış hasta grupları (12 hasta) değerlendirilirken; cinsiyet, yaş, ek hastalık, sigara kullanımı, cerrahi sınır, metastatik lenf nodu, tümör lokalizasyonu, patolojik T evresi, patolojik N evresi, perinöral invazyon, vasküler invazyon, komplikasyon varlığı, oral beslenme durumu, rekonstrüksiyon tekniği verileri retrospektif olarak incelendi.

Primer kütatif kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış hastalar (38 hasta) ile primer kütatif cerrahi uygulanmış hasta grupları (19 hasta) değerlendirilirken (toplam 57 hasta) ; cinsiyet, yaş, ek hastalık, sigara kullanımı, lezyon yeri, radyolojik/klinik T evresi, radyolojik/klinik N evresi verileri retrospektif olarak incelendi.

Tüm hasta grupları (toplam 69 hasta) için lenf nodu evrelemesi dışında, hasta sayısı az olması sebebiyle, lenf nodları Lefebvre ve ark'nın (56) çalışmasında da olduğu gibi grup1; N₀₋₁ ve grup2; N₂₋₃ olarak gruplara ayrılarak da prognoz analizi yapıldı.

Primer KRT grubundaki hastalar için korunmuş larenks ile sağkalım oranı hesaplandı. Buradaki amaç; merkezimizde organ koruyucu tedavi yöntemlerinin kür sağlarken organ koruyuculuğu açısından ne kadar başarılı olduğunun belirlenmesidir. Bu oran; Lefebvre ve ark.'nın (56) çalışmasında bahsedildiği gibi lokal nüks olmadan ve trakeotomi ve/veya beslenme sondası/perkütan endoskopik gastrostomi(PEG)/jejunostomi ihtiyacı olmadan sağkalım oranı olarak hesaplanmıştır.

Hastaların evrelemesinde; AJCC tarafından geliştirilen Ocak 2017'den itibaren kullanılmaya başlanan TNM sınıflamasının 8. versiyonu kullanıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanılmış olup, istatistiksel analizlerde tip I hata düzeyi %5 olarak kabul edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Simirnov testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (minimum: maksimum) veya medyan (minimum: maksimum) değerleri kullanılarak; kategorik değişkenler ise n(%) şeklinde ifade edilmiştir. Normallik testi sonucuna göre, gruplar arası karşılaştırmalarda bağımsız çift örneklem t testi veya Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testi kullanılarak analiz edilmiştir. Genel ve hastalıksız sağkalım süresine göre farklılıkları araştırmak amacıyla Kaplan-Meier analizi yapılmıştır ve yaşam eğrileri log-rank testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım süreleri üzerinde etkili olan risk faktörleri öncelikle tek değişkenli cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir ve p<0,25 olan risk faktörleri çok değişkenli cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi <0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

I. Demografik Veriler ve İstatistik Analizleri

Çalışmaya toplamda 69 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 38 hasta primer küratif kemoterapi/radyoterapi tedavisi almış olanlar, 19 hasta primer cerrahi uygulanmış ve 12 hasta kurtarma cerrahisi uygulanmış olanlardan oluşmaktadır. Tüm hasta grupları içinde kadın hasta sayısı 28 (%40,58) iken, erkek hasta sayısı 41 (%59,42) olarak gözlemlendi. Yaş ortalamasının 57,03 (minimum 25, maksimum 78) olduğu saptandı. Takip süresi ortalama 41,77 ay (minimum 1, maksimum 116) olarak tespit edildi (Tablo-5).

Tablo-5: Demografik veriler

	Primer KRT (n=38)	Primer Cerrahi (n=19)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Toplam (n=69)
Yaş (yıl)	57,89±12,74 (25-77)	55±12,43 (32-78)	57,50±13,76 (33-76)	57,03±12,70 (25-78)
Cinsiyet				
Kadın (n=28)	17(%44,7)	6(%31,58)	5(%41,7)	28(%40,58)
Erkek (n=41)	21(%55,3)	13(%68,42)	7(%58,3)	41(%59,42)
Takip Süresi (ay)	50,07	40,30	17,83	

Veriler ortalama ± standart sapma(minimum:maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

Demografik veriler ikili gruplar halinde istatistik olarak analiz edildi.

Tablo-6: Demografik verilerin; primer KRT (38 hasta) ve primer cerrahi hasta grupları (19 hasta) arasında karşılaştırılması

n=57	Primer KRT (n=38)	Primer Cerrahi (n=19)	p-değeri
Yaş	57,89±12,74 (25-77)	55±12,43 (32-78)	0,338 ^a
Cinsiyet			
Kadın (n=23)	17(%44,7)	6(%31,58)	0,340 ^b
Erkek (n=34)	21(%55,3)	13(%68,42)	
Sigara Öyküsü			
Var (n=29)	19(%50)	10(%52,63)	0,851 ^b
Yok (n=28)	19(%50)	9(%47,37)	
Ek Hastalık			
Var (n=23)	17(%44,74)	6(%31,58)	0,340 ^b
Yok (n=34)	21(%55,26)	13(%68,42)	

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.
a: Mann Whitney U testi, b: Pearson ki-kare testi

Tablo-6 incelendiğinde gruplar arasında demografik karakteristiklere göre anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir (p>0,05).

Tablo-7: Demografik verilerin; kurtarma cerrahisi (12 hasta) ve primer cerrahi hasta grupları (13 hasta) arasında karşılaştırılması

n=25	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Primer Cerrahi (n=13)	p-değeri
Yaş	57,50±13,76 (33-76)	53,08±12,59 (32-71)	0,410 ^a
Cinsiyet			
Kadın (n=11)	5(%41,70)	6(%46,20)	0,821 ^b
Erkek (n=14)	7(%58,30)	7(%53,80)	
Sigara Öyküsü			
Var (n=13)	8(%66,67)	5(%38,46)	0,158 ^b
Yok (n=12)	4(%33,33)	8(%61,54)	
Ek Hastalık			
Var (n=7)	3(%25)	4(%30,77)	>0,99 ^c
Yok (n=18)	9(%75)	9(%69,23)	

Veriler ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.
a:Bağımsız çift örneklem t-testi, b: Pearson ki-kare testi, c:Fisher'in kesin ki-kare testi

Tablo-7 incelendiğinde gruplar arasında demografik karakteristiklere göre anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

II. Klinik ve Cerrahi Komplikasyon Verileri

Primer KRT grubundaki 38 hasta tedavi sonrası hava yolu, konuşma ve yutma fonksiyonları açısından incelendiğinde; konuşma fonksiyonu açısından poliklinik kontrollerinde 30 hastada herhangi bir şikayet/patoloji görülmezken, 6 hastanın ses kısıklığı tariflediği görüldü. Bu 6 hastadan; 2 hastanın yapılan endoskopik muayenesinde RT'ye bağlı doku ödemi ve fibrozisi sebebiyle ve 3 hastanın vokal kordlarında hareket kısıtlılığı sebebiyle ses kısıklığı yaşadıkları izlendi. 1 hastanın ise aritenoid fibrozisi sebebiyle her iki kordu paralitik olduğu ancak trakeotomi ihtiyacı olmadığı ve ses kısıklığı geliştiği izlendi. 4 hastanın trakeotomi ve 1 hastanın kordotomi ihtiyacı olduğu görüldü. Trakeotomi açılan 4 hastadan birisinin daha sonra dekanüle olabildiği izlendi. Yutma fonksiyonları incelendiğinde; 24 hastada şikayet/patoloji gelişmezken, 5 hasta sadece sıvı gıdalarla beslenebildi. Sadece sıvı gıdalarla beslenen hastalardan birinde tat kaybı şikayeti de ortaya çıktığı görüldü. 6 hastada özofagoskopi-dilatasyon ihtiyacı ortaya çıktı ve bu hastalardan 2 tanesine daha sonra peg açılması gerekti. Bu 2 hasta dışında 3 hastaya da doğrudan peg/jejunostomi açılması gerekti. Korunmuş larenks ile sağkalım oranı Lefebvre ve ark.'nın çalışmasında bahsedilen şekilde hesaplandı ve 3 yıllık %46,8, 5 yıllık %44,68 olarak bulundu (56).

Primer KRT grubundaki hastalar (38 hasta) komplikasyon gelişimi açısından incelendiğinde; 1 hastada sensörinöral işitme kaybı, 1 hastada sol taraflı fasiyal paralizi, 1 hastada özofagusta striktür gelişmesi sebebiyle dilatasyon uygulanırken özofagus perforasyonu olduğu, 1 hastada trakeoözofageal fistül geliştiği ve stent uygulandığı ve 1 hastada servikal 5. vertebrada radyonekroz geliştiği gözlemlendi (Tablo-8).

Tablo-8: Primer KRT grubundaki hastaların (38 hasta) komplikasyon verileri

Konuşma Fonksiyonu İlişkili	
Vokal kord paralizisi/hareket kısıtlılığı	4
Trakeotomi	4
Kordotomi	1
Ses kısıklığı	6
Şikayet yok	30
Yutma Fonksiyonu İlişkili	
Sadece sıvı gıdalar ile beslenebilenler	5
Tat kaybı	1
Peg/jejunostomi	5
Özofagoskopi+dilatasyon	6
Şikayet yok	24

Cerrahi grubundaki hastalar (toplam 25 hasta) komplikasyon bakımından incelendiğinde ise; 25 hastanın 18'inde komplikasyon geliştiği, 7'sinde ise herhangi bir komplikasyon olmadığı görüldü (Tablo-9).

Tablo-9: Cerrahi grubundaki hastaların komplikasyon verileri

n=25	Primer Cerrahi (n=13)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Tedavi
Plevral Effüzyon	7	5	Torasentez / Tüp Torakotomi
Pulmoner Emboli	1	0	Medikal
Pnömotoraks	0	1	Tüp Torakotomi
Yara Yeri Enfeksiyonu	1	0	Medikal
Seroma	1	0	Cerrahi eksplorasyon / Pansuman Takibi
Şilöz Kaçak	1	1	Cerrahi Eksplorasyon / Pansuman Takibi
Hematom	1	0	Cerrahi Eksplorasyon
Büyük Damar Yaralanması	1	3	Peroperatif damar onarımı
Anastomoz Kaçağı	3	4	Cerrahi Eksplorasyon
Serbest Flep Arter Trombozu	1	0	Pektoral majör kas-deri flebi ile revizyon

Primer cerrahi (13 hasta) ve kurtarma cerrahisi grupları (12 hasta) ; oral alım ve komplikasyon varlığı açısından istatiki olarak değerlendirildi (Tablo-10).

Tablo-10: Klinik verilerin; cerrahi grubu hastaları arasında karşılaştırılması

n=25	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Primer Cerrahi (n=13)	p-değeri
Oral Alım Varlığı			
Var (n=18)	8(%66,70)	10(%76,90)	0,673 ^a
Yok (n=7)	4(%33,33)	3(%23,10)	
Oral Alım Süresi (Gün)*	15(10-105)	13(4-44)	0,229 ^b
Komplikasyon Varlığı			
Var (n=18)	7(%58,30)	11(%84,60)	0,202 ^a
Yok (n=7)	5(%41,70)	2(%15,40)	
Anastomoz Kaçağı			
Var (n=7)	4(%33,33)	3(%23,10)	0,673 ^a
Yok (n=18)	8(%66,70)	10(%76,90)	
Plevral Effüzyon			
Var (n=12)	5(%41,70)	8(%61,50)	0,320 ^c
Yok (n=13)	7(%58,30)	5(%38,50)	
Büyük Damar Yaralanması			
Var (n=5)	3(%25)	2(%15,40)	0,645 ^a
Yok (n=20)	9(%75)	11(%86,40)	

Veriler ortalama (minimum-maksimum) ve n% olarak ifade edilmiştir.

*: Oral alımın gözlemlendiği hastalar üzerinden hesaplanmıştır.

a:Fisher'in kesin ki-kare testi, b: Mann Whitney U testi, c: Pearson ki-kare testi,

Tablo-10 incelendiğinde gruplar (toplam 25 hasta) arasında oral alım ve komplikasyon varlığı açısından farklılık olmadığı görülmektedir (p>0,05)

III. Histopatolojik Veriler ve İstatistik Analizleri

Primer KRT grubundaki 38 hastanın; 2'si evre 2 hastalık, 9'u evre 3 hastalık ve geri kalan 27 hasta evre 4 hastalık olarak belirlendi. Tanı anında klinik olarak lenf nodu metastazı saptanan hasta sayısı 23'dür. Lenf nodu metastazı açısından hasta grupları grup1 (N₀₋₁) ve grup2 (N₂₋₃) olarak

ayrıldığında; 19 hastanın grup2'ye ve kalan 19 hastanın grup1'e dahil olduğu görüldü (Tablo-11). Dört hastada tanı anında uzak metastaz saptandığı görüldü.

Primer cerrahi grubundaki 19 hastanın 13'üne total larengofarenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu ve flep ile rekonstrüksiyon uygulanmışken, kalan 6 hastaya ise total larenjektomi-parsiyel farenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu ve primer farenks defekti onarımı uygulandı. Bu gruptaki 19 hastanın 3'ü evre 3 hastalık, 16'sının evre 4 hastalık tanısı aldığı saptandı. 10 hastaya bilateral zon 2-4 boyun diseksiyonu uygulanmışken, 3 hastaya bilateral zon 2-5 boyun diseksiyonu ve kalan 6 hastaya tümör tarafına modifiye radikal boyun diseksiyonu, karşı boyuna ise zon 2-4 boyun diseksiyonu uygulanmış olduğu saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan hasta sayısı 15'dir. Lenf nodu metastazı açısından hasta grupları grup1 (N₀₋₁) ve grup2 (N₂₋₃) olarak ayrıldığında; 13 hastanın grup2'ye ve kalan 6 hastanın grup1'e dahil olduğu görüldü (Tablo-11). Tanı anında uzak metastaz saptanan hasta görülmedi.

Kurtarma cerrahisi grubundaki 12 hastadan 9 hastaya; primer küratif tedavi olarak KRT tedavisi uygulanmış olduğu ve kalan 3 hastaya ise total larenjektomi-parsiyel farenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu uygulanmış olduğu görüldü. Hastalık evresi olarak incelendiğinde; 12 hastadan; 3'ü evre 3 hastalık, kalan 9 hasta ise evre 4 hastalık olarak belirlendi. Üç hastaya daha önce total larenjektomi-parsiyel farenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu uygulandığından boyun diseksiyonunun farenjektomi operasyonu sırasında uygulanmadığı görüldü. 5 hastaya bilateral zon 2-4 boyun diseksiyonu, 2 hastaya bilateral zon 2-5 boyun diseksiyonu ve 2 hastaya tümör tarafına modifiye radikal boyun diseksiyonu uygulanmışken, karşı tarafa zon 2-5 boyun diseksiyonu uygulanmış olduğu saptandı. Lenf nodu metastazı saptanan hasta sayısı 5'dir. Lenf nodu metastazı açısından hasta grupları grup1 (N₀₋₁) ve grup2 (N₂₋₃) olarak ayrıldığında; 5 hastanın grup2'ye ve kalan 7 hastanın grup1'e dahil olduğu görüldü (Tablo-11). Tanı anında uzak metastaz saptanan hasta görülmedi.

Lezyonun yeri açısından hastalar 3 alt gruba ayrılmıştır; piriform sinüs, posterior farengeal duvar ve postkrikoid bölge. Primer KRT grubundaki 38 hastadan; 21 hastada piriform sinüste, 9 hastada postkrikoid bölgede ve 8 hastada posterior farengeal duvarda lezyon saptanmıştır. Primer cerrahi grubundaki 19 hastadan ise; 16 hastada piriform sinüste, 2 hastada postkrikoid bölgede ve 1 hastada posterior farengeal duvarda lezyon saptandı. Kurtarma cerrahisi grubundaki 12 hastadan; 3 hastada piriform sinüste, 7 hastada postkrikoid bölgede ve 2 hastada posterior farengeal duvarda lezyon saptandı (Tablo-11).

Tablo-11: Tüm hasta gruplarında histopatolojik veriler

	Primer Cerrahi (n=19)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Primer KRT (n=38)	Toplam (n=69)
Lezyon Yeri				
Piriform Sinüs	16(%84,21)	3(%25)	21(%55,26)	40(%57,97)
Posterior Duvar	1(%5,27)	2(%16,67)	8(%21,05)	11(%15,94)
Postkrikoid	2(%10,52)	7(%58,33)	9(%23,69)	18(%26,09)
Hastalık Evresi				
Evre 2	0	0	2(%5,26)	2(%2,90)
Evre 3	3(%15,79)	3(%25)	9(%23,68)	15(%21,74)
Evre 4	16(%84,21)	9(%75)	27(%71,06)	52(%75,36)
T Evresi				
T ₂	2(%10,52)	1(%8,3)	6(%15,78)	9(%13,04)
T ₃	6(%31,58)	3(%25)	16(%42,11)	25(%36,23)
T ₄	11(%57,90)	8(%66,7)	16(%42,11)	35(%50,72)
Lenf Nodu Metastazı				
Var	15(%78,95)	5(%41,67)	23(%60,53)	43(%62,31)
Yok	4(%21,05)	4(%33,33)*	15(%39,47)	23(%33,33)*
Lenf Nodu Evresi				
N _x	0	3(%25)*	0	3(%4,35)
N ₀	4(%21,05)	4(%33,33)	15(%39,47)	23(%33,33)
N ₁	2(%10,53)	0	4(%10,53)	6(%8,70)
N ₂	9(%47,37)	5(%41,67)	15(%39,47)	29(%42,03)
N ₃	4(%21,05)	0	4(%10,53)	8(%11,59)

Lenf Nodu Grupları				
Grup1 (N ₀₋₁)	6(%31,58)	4(%33,33)*	19(%50)	29(%42,03)
Grup2 (N ₂₋₃)	13(%68,42)	5(%41,67)	19(%50)	37(%61,67)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

* : 3 hastada boyun diseksiyonu uygulanmadı.

Lezyon yeri lenf nodu metastazı ilişkisine baktığımızda (Tablo-12); piriform sinüs lezyonlarının diğer bölgelere göre daha yüksek oranda (%75) lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu görüyoruz. Ancak istatistiki olarak anlamlı bulunmadı (p=0,080).

Tablo-12: Lezyon yeri - lenf nodu metastazı ilişkisi

n=66*	Lenf nodu metastazı (+) (n=43)	Lenf nodu metastazı (-) (n=23)
Piriform Sinüs (n=40)	30(%75)	10(%25)
Posterior Farengeal Duvar (n=11)	4(%36,36)	6(%54,54)
Postkrikoid Bölge (n=18)	9(%50)	7(%38,89)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

*: 3 hastada boyun diseksiyonu uygulanmadı

Lezyon yeri cinsiyet ilişkisini incelediğimizde (Tablo-28) ise; erkek cinsiyette genel popülasyonla uyumlu şekilde piriform sinüs hakim iken, postkrikoid bölge açısından kadın cinsiyet dominansı çalışmamızda ön plana çıkmaktadır. Yapılan alt grup analizlerinde istatistiki olarak da anlamlı olduğu saptanmıştır (p=0,003).

Tablo-13: Lezyon yeri - cinsiyet ilişkisi

n=69	Erkek (n=41)	Kadın (n=28)
Piriform Sinüs (n=40)	30(%75)	10(%25)
Posterior Farengeal Duvar (n=11)	6(%54,55)	5(45,45)
Postkrikoid Bölge (n=18)	5(%27,78)	13(%72,22)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

Hasta grupları histopatolojik verileri açısından ikili gruplar halinde incelendi. Tablo-14'de 13 hastalık primer cerrahi grubu ile 12 hastalık kurtarma cerrahisi grupları arasında yapılan analiz gösterilmektedir. Tablo-15'de ise 38 hastalık primer KRT grubu ile 19 hastalık primer cerrahi grubu hastaları arasında yapılan analiz paylaşılmaktadır.

Tablo-14: Cerrahi grubu hastalarında (toplam 25 hasta) histopatolojik veriler ve istatistik analizleri

n=25	Primer Cerrahi (n=13)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	p-değeri
Lezyon Yeri			
Piriform Sinüs	10(%76,92)	3(%25)	0,024 ^a
Posterior Duvar	1(%7,70)	2(%16,67)	
Postkrikoid	2(%15,38)	7(%58,33)	
Hastalık Evresi			
Evre 3	2(%15,38)	3(%25)	0.645 ^b
Evre 4	11(%84,62)	9(%75)	
T Evresi			
T ₂	2(%15,38)	1(%8,3)	>0,99 ^a
T ₃	3(%23,08)	3(%25)	
T ₄	8(%61,54)	8(%66,7)	
Lenf Nodu Metastazı			
Var	9(%69,23)	5(%41,67)	0,662 ^b
Yok	4(%30,77)	4(%33,33)	
Lenf Nodu Evresi			
N _x	0	3(%25)*	0,417 ^a
N ₀	4(%30,77)	4(%33,33)	
N ₁	1(%7,69)	0	
N ₂	5(%38,46)	5(%41,67)	
N ₃	3(%23,08)	0	
Lenf Nodu Grupları			
Grup1 (N ₀₋₁)	5(%38,46)	4(%33,33)	>0,99 ^b
Grup2 (N ₂₋₃)	8(%61,54)	5(%41,67)	
Cerrahi Sınır			
Pozitif (n=6)	3(%23,10)	3(%25)	>0,99 ^b
Negatif (n=19)	10(%76,90)	9(%75)	
Perinöral İnvazyon			
Var (n=9)	5(%38,46)	4(%33,33)	>0,99 ^b
Yok (n=16)	8(%61,54)	8(%67,67)	

Vasküler İnvazyon			
Var (n=2)	1(%7,70)	1(%8,33)	>0,99 ^b
Yok (n=23)	12(%92,30)	11(%91,67)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

a:Fisher Freeman Halton testi, b:Fisher'in kesin ki-kare testi

*: 3 hastada boyun diseksiyonu uygulanmadı

Tablo-14 incelendiğinde; kurtarma cerrahisi uygulanmış hasta grubu (12 hasta) ile primer cerrahi uygulanmış olan hasta grupları (13 hasta) histopatolojik veriler açısından karşılaştırıldığında sadece lezyon yeri açısından anlamlı farklılık saptandı (p=0,024). Alt grup analizinde piriform sinüs ve postkrikoid bölge açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı. Diğer veriler açısından farklılık bulunmadı.

Tablo-15: Primer KRT (38 hasta) ile primer cerrahi grubu hastalarında (19 hasta) histopatolojik veriler ve istatistik analizleri

n=57	Primer Cerrahi (n=19)	Primer KRT (n=38)	p-değeri
Lezyon Yeri			
Piriform Sinüs	16(%84,21)	21(%55,26)	0,108 ^a
Posterior Duvar	1(%5,27)	8(%21,05)	
Postkrikoid	2(%10,52)	9(%23,69)	
Hastalık Evresi			
Evre 2	0	2(%5,26)	0,558 ^a
Evre 3	3(%15,79)	9(%23,68)	
Evre 4	16(%84,21)	27(%71,06)	
T Evresi			
T ₂	2(%10,52)	6(%15,78)	0,634 ^a
T ₃	6(%31,58)	16(%42,11)	
T ₄	11(%57,90)	16(%42,11)	
Lenf Nodu Metastazı			
Var	15(%78,95)	23(%60,53)	0,164 ^c
Yok	4(%21,05)	15(%39,47)	
Lenf Nodu Evresi			
N ₀	4(%21,05)	15(%39,47)	0,466 ^a
N ₁	2(%10,53)	4(%10,53)	
N ₂	9(%47,37)	15(%39,47)	
N ₃	4(%21,05)	4(%10,53)	

Lenf Nodu Grupları			
Grup1 (N ₀₋₁)	6(%31,58)	19(%50)	0,186 ^c
Grup2 (N ₂₋₃)	13(%68,42)	19(%50)	

Veriler n% olarak ifade edilmiştir

a:Fisher Freeman Halton testi, b:Fisher'in kesin ki-kare testi. c: Pearson ki-kare testi

Tablo-15 incelendiğinde; primer KRT grubundaki hastalar (38 hasta) ile primer cerrahi grubundaki hastalar (19 hasta) arasında histopatolojik veriler açısından farklılık olmadığı görülmektedir ($p>0,05$).

IV. Cerrahi Grubu Hastalarında Uygulanan Adjuvan Tedavi ve Rekonstrüksiyon Yöntemleri

Primer cerrahi grubundaki 19 hasta adjuvan tedavi açısından incelendiğinde; birine takip kararı alındığı (T₃N₁M₀), kalan 18 hastaya adjuvan KRT tedavisi planlandığı ve 1 hasta postoperatif yoğun bakımda ex olması sebebiyle alamazken, diğer hastaların tedavilerini tamamladıkları görüldü. Kurtarma cerrahisi grubundaki 12 hastadan 6 hastaya postoperatif ek tedavi verildi. Bu 6 hastadan; 2 hasta KRT, 1 hasta RT ve 3 hasta KT tedavilerini almış oldukları saptandı. Bir hastaya RT önerilmesine rağmen hasta kendi isteğiyle tedaviyi kabul etmemiş olduğu görüldü. 4 hastaya adjuvan tedavi önerilmiş olmasına rağmen tedavi başlamadan ex oldukları izlendi. Kalan 1 hastaya da herhangi bir tedavi önerilmediği takip kararı alınmış olduğu görüldü.

Flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış 25 hastadan; 4 hastaya jejunal serbest flep, 14 hastaya gastrik pull-up, 4 hastaya pektoralis major kas-deri flebi, 2 hastaya radial ön-kol serbest flebi ve 1 hastaya kolon transpozisyonu uygulandı (Tablo-16).

Tablo-16: Rekonstrüksiyon uygulanmış cerrahi grup hastalar

n=25	Primer Cerrahi (n=13)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)
Serbest Jejunum	2(%15,38)	2(%16,67)
Gastrik pull-up	5(%38,47)	9(%75)
Pectoralis Major kas-deri flebi	4(%30,77)	0
Radial ön-kol serbest flebi	2(%15,38)	0
Kolon Transpozisyonu	0	1(%8,33)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

V. Tüm Hasta Gruplarında Nüks Verileri Ve Tedavi Yöntemleri

Primer cerrahi grubundaki 19 hastadan 3 hastada boyun nüksü, 2 hastada uzak metastaz ve 1 hastada hem lokal hem uzak metastaz nüksü geliştiği görüldü (toplam 6 hasta). Tüm hastalara palyatif KT/RT planlandığı görüldü (Tablo-17).

Kurtarma cerrahisi grubundaki 12 hastadan 2 hastada lokal nüks, 1 hastada uzak metastaz ve 2 hastada boyun nüksü geliştiği saptandı (toplam 5 hasta). Boyun nüksü gelişen 1 hastaya boyundan kitle eksizyonu uygulandı. Uzak metastaz gelişen hastanın akciğer metastazı olduğu ve göğüs cerrahisi tarafından wedge rezeksiyon uygulandığı ve ardından KT planlandığı görüldü. Kalan hastalara ise palyatif KT/RT planlandı (Tablo-17).

Primer KRT grubundaki 38 hastadan 7 hastada lokal nüks geliştiği ve tümüne palyatif KT/RT verildiği, 3 hastada boyun nüksü geliştiği ve tamamına palyatif KT/RT verildiği, 3 hastada akciğer metastazı ile nüks geliştiği saptandı. Uzak metastaz gelişen hastalardan 2'sinin göğüs cerrahi tarafından opere edilip KT verildiği ve kalan 1 hastaya KT verildiği gözlemlendi (toplam 13 hasta),(Tablo-17).

Tablo-17: Tüm hasta gruplarında nüks verileri

n=57	Primer Cerrahi (n=19)	Kurtarma Cerrahisi (n=12)	Primer KRT (n=38)
Lokal	1(%16,67)	2(%40)	7(%53,86)
Rejyonel	3(%50)	2(%40)	3(%23,07)
Uzak	2(%33,33)	1(%20)	3(%23,07)
Toplam	6(%31,57)	5(%41,67)	13(%34,21)

Veriler n% olarak ifade edilmiştir.

VI. Sağkalım Verileri

Çalışmamızda; sağkalım verileri açısından primer KRT grubu (38 hasta) ile primer cerrahi grupları (19 hastanın tümü) karşılaştırıldı. Aynı zamanda cinsiyet, sigara kullanımı, ek hastalık ve histopatolojik veriler değişkenlerinin genel ve hastalısız sağkalım üzerine etkisi olup olmadığı da değerlendirildi.

Rekonstrüksiyon uygulanmış primer cerrahi grubu hastaları (13 hasta) ile kurtarma cerrahisi grubu hastaları (12 hasta) sağkalım verileri karşılaştırıldı. Aynı zamanda bahsedilen gruplarda, hastalısız sağkalım açısından; hasta grubu, cinsiyet, sigara kullanımı ve histopatolojik veri değişkenlerinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi. Genel sağkalım değerlendirmesinde ise; hasta grubu, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanımı, histopatolojik veriler, oral alım varlığı, komplikasyon varlığı, anastomoz kaçağı ve büyük damar yaralanması değişkenlerinin etkisi araştırıldı.

VI.A. Cerrahi Grubu Hastaları Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer cerrahi (13 hasta) ve kurtarma cerrahisi grubundaki hastalar (12 hasta) genel sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından karşılaştırıldı. 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları tespit edildi. Ayrıca sağkalım üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin de tek değişkenli ve çok değişkenli cox analizi yapıldı.

VI.A.a. Cerrahi Grubu Hastalarında Hastaliksız Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer cerrahi grubu (13 hasta) ve kurtarma cerrahisi grubu (12 hasta) hastaliksız sağkalım açısından; hasta grubu, cinsiyet, sigara kullanımı ve histopatolojik veri değişkenlerinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi (Tablo18).

Tablo-18: Cerrahi grubu hastalarında hastaliksız sağkalım süresine etkili olabilecek faktörlere yönelik analizler

n=25	Risk altındaki hasta sayısı (%) [§]	Nüks Sayısı (%) [¶]	Hastaliksız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^c
Hasta Grubu				
Kurtarma Cerrahisi	12(%48)	5(%41,7)	18,81±7,29	0,036
Primer Cerrahi	13(%52)	5(%38,50)	45,65±12,72	
Cinsiyet				
Kadın	11(%44)	6(%54,54)	34,58±11,15	0,498
Erkek	14(%56)	4(%28,57)	26,25±9,35	
Sigara Kullanımı				
Var	13(%52)	5(%38,46)	31,63±11,05	0,853
Yok	12(%48)	5(%41,66)	29,30±9,18	
Cerrahi Sınır				
Var	6(%24)	3(%50)	13,83±7,96	0,284
Yok	19(%76)	7(%36,80)	36,37±9,15	
Lezyon Yeri				
Piriform Sinüs	13(%52)	4(%30,76)	42,72±12,90	0,328
Posterior Duvar	3(%12)	1(%33,33)	20,44±16,41	
Postkrikoid	9(%36)	5(%55,55)	24,02±9,62	
Hastalık Evresi				
Evre 3	5(%20)	2(%40)	43,16±16,41	0,308
Evre 4	20(%80)	8(%40)	29,59±7,88	
T Evresi				
T ₂	3(%12)	1(%33,33)	23,93±15,30	0,328
T ₃	6(%24)	2(%33,33)	53,12±21,22	
T ₄	16(%64)	7(%43,75)	25,68±16,83	

Lenf Nodu Metastazı*				
Var	14(%56)	8(%57,14)	22,03±8,08	0,223
Yok	8(%32)	2(%25)	47,10±17,07	
Lenf Nodu Evresi*				
N ₀	8(%32)	2(%25)	47,10±17,07	0,527
N ₁	1(%4)	1(%100)	6,46±0,01	
N ₂	10(%40)	6(%60)	18,03±6,96	
N ₃	3(%12)	1(%33,33)	32,63±26,32	
Lenf Nodu Grupları*				
Grup1 (N ₀₋₁)	9(%36)	3(%33,33)	42,58±15,76	0,299
Grup2 (N ₂₋₃)	13(%52)	7(%53,84)	23,23±8,64	
Perinöral İnvazyon				
Var	9(%36)	3(%33,33)	35,46±11,74	0,594
Yok	16(%64)	7(%43,75)	33,85±11,39	
Vasküler İnvazyon				
Var	2(%8)	1(%50)	45,05±40,21	0,758
Yok	23(%92)	9(%39,13)	31,32±8,55	

ξ: n=25 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Hastaliksız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

c: Log-rank testi

*: Kurtarma cerrahisi grubundaki 3 hastaya boyun diseksiyonu uygulanmadı.

Tablo-18 incelendiğinde hastaliksız sağkalım süresinin cerrahi grupları arasında istatistiki anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir (p=0,036). Bununla birlikte hastaliksız sağkalım süresinin cinsiyete, sigara kullanımına ve histopatolojik veri değişkenlerine bağlı olarak ise farklılık göstermediği görülmektedir (p>0,05).

Hastaliksız sağkalım oranları açısından baktığımızda; kurtarma cerrahisi grubunda 1 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %33 ve %11 olarak bulundu. Primer cerrahi grubunda ise; %46,2 ve %38,5 olarak tespit edildi (Tablo-19). Kurtarma cerrahisi grubunda ortalama hastaliksız yaşam süresi; 18,81 ay iken primer cerrahi grubunda ise 45,65 ay olarak hesaplandı.

Tablo-19: Cerrahi grubu hastalarında hastalıksız sağkalım oranları

	1 yıl	5 yıl
Kurtarma Cerrahisi	%33	%11
Primer Cerrahi	%46,2	%38,5

Hastalıksız sağkalım üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla izleyen değişkenler öncelikle her biri tek değişkenli cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise; cerrahi grubu, lenf nodu metastazı ve cerrahi sınır verileri olarak belirlenmiş olup ilgili değişkenler çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edilmiştir (Tablo-20).

Tablo-20: Cerrahi grubu hastalarında hastalıksız sağkalım cox regresyon analizi sonuçları

	Wald	HR(%95GA)	p-değeri
Lenf Nodu Metastazı (Ref.Cat:Yok)			
Var	3,8	3,04(1,01:9,27)	0,049
Cerrahi Sınır (Ref.Cat:Negatif)			
Pozitif	2,13	2,42(0,74:7,94)	0,144
Hasta Grubu Ref. Cat:Primer cerrahi)			
Kurtarma cerrahisi	8,10	4,56(1,60:12,96)	0,004

HR: Hazard Oranı

GA: Güven Aralığı

Tablo-20 incelendiğinde; Lenf nodu metastazı gözlenen hasta grubunda lenf nodu metastazı gözlenmeyenlere göre hastalıksız sağkalım süresi üzerinde 3,04 kat risk oluşmaktadır. Kurtarma cerrahisi uygulanan hasta grubunda primer cerrahi uygulanmış hasta grubuna göre hastalıksız sağkalım üzerinde 4,56 kat risk oluşmaktadır. Diğer değişkenler modelde anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$).

VI.A.b. Cerrahi Grubu Hastalarında Genel Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer cerrahi grubu (13 hasta) ile kurtarma cerrahisi grubu (12 hasta) genel sağkalım değerlendirmesinde; hasta grubu, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanımı, histopatolojik veriler, oral alım varlığı, komplikasyon varlığı, anastomoz kaçağı ve büyük damar yaralanması değişkenlerinin etkisi araştırıldı (Tablo-21).

Tablo-21: Cerrahi grubu hastalarında genel sağkalım süresine etkili olabilecek faktörlere yönelik analizler

n=25	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Mortalite Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^c
Hasta Grubu				
Kurtarma Cerrahisi	12(%48)	10(%83,33)	24,57±8,62	0,060
Primer Cerrahi	13(%52)	8(%61,53)	52,34±13,51	
Cinsiyet				
Kadın	11(%44)	8(%72,72)	35,01±11,27	0,921
Erkek	14(%56)	10(%71,42)	40,20±11,89	
Ek Hastalık				
Var	7(%28)	6(%85,71)	32,89±12,52	0,645
Yok	18(%72)	12(%66,67)	43,56±11,48	
Sigara Kullanımı				
Var	13(%52)	10(%76,92)	38,65±11,71	0,877
Yok	12(%48)	8(%66,67)	36,56±11,44	
Cerrahi Sınır				
Var	6(%24)	5(%83,33)	18,02±7,46	0,439
Yok	19(%76)	13(%68,42)	44,98±10,59	
Lezyon Yeri				
Piriform Sinüs	13(%52)	8(%61,53)	49,58±13,38	0,417
Posterior Duvar	3(%12)	3(%100)	21,55±15,97	
Postkrikoid	9(%36)	7(%77,78)	30,82±12,18	
Hastalık Evresi				
Evre 3	5(%20)	3(%60)	43,50±19,54	0,593
Evre 4	20(%80)	15(%75)	38,01±9,97	
T Evresi				
T ₂	3(%12)	2(%66,67)	24,52±15,08	0,726
T ₃	6(%24)	4(%66,67)	53,02±17,56	
T ₄	16(%64)	12(%75)	35,69±11,19	
Lenf Nodu Metastazı*				
Var	14(%56)	11(%78,57)	31,95±9,68	0,717
Yok	8(%32)	5(%62,50)	48,95±16,98	

Lenf Nodu Evresi*				
N ₀	8(%32)	5(%62,50)	48,95±16,98	0,979
N ₁	1(%4)	1(%100)	11±0,99	
N ₂	10(%40)	7(%70)	33,80±12,19	
N ₃	3(%12)	3(%100)	35,12±25,13	
Lenf Nodu Grupları*				
Grup1 (N ₀₋₁)	9(%36)	6(%66,67)	44,74±15,61	0,821
Grup2 (N ₂₋₃)	13(%52)	10(%76,92)	33,56±10,29	
Perinöral İnvazyon				
Var	9(%36)	8(%88,89)	46,76±14,66	0,859
Yok	16(%64)	10(%62,50)	44,60±12,97	
Vasküler İnvazyon				
Var	2(%8)	2(%100)	46,46±38,80	0,968
Yok	23(%92)	16(%69,56)	39,74±9,70	
Komplikasyon				
Var	18(%72)	13(%72,22)	36,72±11,07	0,556
Yok	7(%28)	5(%71,42)	52,40±13,66	
Anastomoz Kaçağı				
Var	7(%28)	6(%85,71)	13,31±6,89	0,049
Yok	18(%72)	12(%66,67)	48,04±10,73	
Oral Alım				
Var	18(%72)	11(%61,11)	53,55±10,81	0,001
Yok	7(%28)	7(%100)	5,04±1,53	
Büyük Damar Yaralanması				
Var	5(%20)	5(%100)	4,93±1,65	0,001
Yok	20	13	48,73±10,26	

ξ: n=25 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

ψ: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

c: Log-rank testi

*: Kurtarma cerrahisi grubundaki 3 hastaya boyun diseksiyonu uygulanmadı.

Tablo-21 incelendiğinde, anastomoz kaçağı gözlenen hastalarda gözlenmeyen hastalara göre genel sağkalım süresinin daha kısa olduğu görülmektedir (p=0,049). Bununla birlikte oral alım gözlenen hastalarda sağkalım süresinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir (p=0,001). Ek olarak büyük damar yaralanması gözlenen hastalarda ise damar yaralanması gözlenmeyen hastalara göre sağkalım süresinin daha kısa olduğu belirlenmiştir (p=0,001). Tablo-19'da yer verilen diğer değişkenlere göre genel sağkalım süresinin farklılık göstermediği görülmüştür (p>0,05).

Genel sağkalım oranları açısından baktığımızda; kurtarma cerrahisi grubunda 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %41,70 ve %15,60 olarak bulundu. Primer cerrahi grubunda ise sırasıyla; %53,80 ve %46,20 olarak tespit edildi (Tablo-22). Kurtarma cerrahisi grubunda ortalama yaşam süresi; 24,57 ay iken primer cerrahi grubunda ise 52,34 ay olarak saptandı.

Tablo-22: Cerrahi grubu hastalarında genel sağkalım oranları

	1 yıl	5 yıl
Kurtarma Cerrahisi	%41,70	%15,60
Primer Cerrahi	%53,80	%46,20

Genel sağkalım üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla izleyen değişkenler öncelikle her biri tek değişkenli cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise; yaş, cerrahi grubu, oral alım varlığı ve büyük damar yaralanması olarak belirlenmiş olup ilgili değişkenler çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edilmiştir (Tablo-23).

Tablo-23: Cerrahi grubu hastalarında genel sağkalım cox regresyon analizi sonuçları

	Wald	HR(%95GA)	p-değeri
Yaş	3,48	1,04(0,98:1,10)	0,062
Cerrahi Grubu (Ref.Cat:Primer Cerrahi)			
Kurtarma Cerrahisi	4,20	3,29(1,05:10,27)	0,040
Oral Alım Varlığı (Ref.Cat:Var)			
Yok	10,10	9,71(2,39:39,47)	0,001
Büyük Damar Yaralanması (Ref.Cat:Var)			
Yok	5,49	6,53(1,36:31,36)	0,019

HR: Hazard Oranı, GA: Güven Aralığı

Tablo-23 incelendiğinde; cerrahi grubunda kurtarma cerrahisi uygulanmış hasta grubunda, primer cerrahi uygulanmış hasta grubuna göre sağkalım süresi üzerinde 3,29 kat risk oluşmaktadır. Oral alım gözlenmeyen hasta grubunda oral alım gözlenenlere göre sağkalım süresi üzerinde 9,71 kat risk oluşmaktadır. Bununla birlikte büyük damar yaralanması gözlenen hasta grubunda, yaralanma gözlenmeyen hasta grubuna göre yine sağkalım süresi üzerinde 6,53 kat risk meydana gelmektedir.

VI.B. Primer KRT ve Primer Cerrahi Grubu Hastaları Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer KRT (38 hasta) ve primer cerrahi grubundaki (19 hasta) hastalar genel sağkalım ve hastalısız sağkalım açısından karşılaştırıldı. 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları tespit edildi. Ayrıca sağkalım üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin de tek değişkenli ve çok değişkenli cox analizi yapıldı.

VI.B.a. Primer KRT ve Primer Cerrahi Grubu Hastalarında Hastalısız Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer KRT (38 hasta) ve primer cerrahi grubu (19 hasta) hastalısız sağkalım açısından; hasta grubu, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanımı ve histopatolojik veri değişkenlerinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi (Tablo-24).

Tablo-24: Primer KRT ve primer cerrahi hasta grupları arasında hastalısız sağkalım süresine etkili olabilecek faktörlere yönelik analizler

n=57	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Nüks Sayısı (%) ^ψ	Hastalısız Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^c
Hasta Grubu				
Primer KRT	38(%66,67)	13(%34,21)	63,50±7,76	0,293
Primer Cerrahi	19(%33,33)	6(%31,57)	50,19±10,49	
Cinsiyet				
Kadın	23(%40,35)	10(%43,47)	54,48±9,47	0,777
Erkek	34(%59,65)	9(%26,47)	61,23±8,26	

Ek Hastalık				
Var	23(%40,35)	8(%34,78)	50,74±10,07	0,365
Yok	34(%59,65)	11(%32,35)	64,11±8,05	
Sigara Kullanımı				
Var	29(%50,88)	9(%31,03)	64,06±8,83	0,449
Yok	28(%49,12)	10(%35,71)	47,91±7,15	
Lezyon Yeri				
Piriform Sinüs	37(%64,91)	10(%29,03)	61,80±8,04	0,873
Posterior Duvar	9(%15,79)	3(%33,33)	45,06±9,68	
Postkrikoid	11(%19,30)	6(%54,54)	53,25±6,38	
Hastalık Evresi				
Evre 2	2(%3,50)	0	47,76±16,38	0,395
Evre 3	12(%21,06)	3(%25)	79,86±12,85	
Evre 4	43(%75,44)	16(%37,21)	53,41±7,18	
T Evresi				
T ₂	8(%14,03)	3(%37,50)	31,71±9,43	0,180
T ₃	22(%35,60)	7(%31,81)	78,24±9,01	
T ₄	27(%47,37)	9(%33,33)	53,41±7,18	
Lenf Nodu Metastazı				
Var	38(%66,67)	15(%39,47)	48,83±6,99	0,025
Yok	19(%33,33)	4(%21,05)	79,93±10,79	
Lenf Nodu Evresi				
N ₀	19(%33,33)	4(%21,05)	79,93±10,79	0,094
N ₁	6(%10,53)	2(%33,33)	58,21±20,45	
N ₂	24(%42,10)	9(%37,5)	48,51±18,75	
N ₃	8(%14,04)	4(%50)	37,73±12,69	
Lenf Nodu Grupları				
Grup1 (N ₀₋₁)	25(%43,86)	6(%24)	75,17±9,75	0,076
Grup2 (N ₂₋₃)	32(%56,14)	13(%40,62)	43,87±6,41	

‡: n=57 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Hastaliksız sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

c: Log-rank testi

Tablo-24 incelendiğinde hastaliksız sağkalım süresinin primer tedavinin KRT ya da cerrahi olarak benimsenmesine göre farklılık göstermediği görülmektedir (p=0,293). Lenf nodu metastazı olmasının; hastaliksız sağkalım süresi üzerinde istatistiki anlamlı farklılık ortaya çıkardığı saptandı (p=0,025). Bununla birlikte hastaliksız sağkalım süresinin cinsiyete, ek hastalık varlığına, sigara kullanımına ve lenf nodu metastazı dışındaki histopatolojik veri değişkenlerine bağlı olarak anlamlı farklılık göstermediği

görülmektedir. Lenf nodu evresi açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmasa da lenf nodu evresi arttıkça hastalısız sağkalım süresinin azaldığını görmekteyiz.

Hastalısız sağkalım oranları açısından baktığımızda; primer KRT grubunda 1 ve 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %76,3 ve %53,3 olarak bulundu. Primer cerrahi grubunda ise; %57,9 ve %39,5 olarak tespit edildi (Tablo-25). Primer KRT grubunda ortalama hastalısız yaşam süresi; 63,5 ay iken primer cerrahi grubunda ise 50,19 olarak tespit edildi.

Tablo-25: Primer KRT ve primer cerrahi hasta grupları hastalısız sağkalım oranları

	1 yıl	5 yıl
Primer KRT	%76,3	%53,3
Primer Cerrahi	%57,9	%39,5

Hastalısız sağkalım süresi üzerinde etkili olan risk faktörlerinin belirlenmesi amacıyla hasta grubu, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanımı ve histopatolojik veri değişkenlerinin her biri öncelikli olarak tek değişkenli cox regresyon modeli ile incelendi. Analiz sonucunda $p < 0,25$ koşulunu sağlayan değişkenler T evresi ve lenf nodu metastazı olarak saptandı. İlgili değişkenler çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edilmiştir (Tablo-26).

Tablo-26: Primer KRT ve primer cerrahi grubu hastalarında hastalısız sağkalım cox regresyon analizi sonuçları

	Wald	HR(%95GA)	p-değeri
Lenf Nodu Metastazı (Ref.Cat:Yok)			
Var	5,83	2,88(1,22:6,80)	0,016
T Evresi (Ref.Cat:T ₂)			
T ₃	2,54	0,406(0,13:1,22)	0,110
T ₄	0,03	0,915(0,33:1,49)	0,862

Tablo-26 incelendiğinde; lenf nodu metastazı varlığı hastaliksız sağkalım üzerinde 2,88 kat risk yaratmaktadır (p=0,016). Diğer değişkenler modelde anlamlı bulunmadı (p<0,05).

VI.B.b Primer KRT ve Primer Cerrahi Grubu Hastalarında Genel Sağkalım Veri ve Analizleri

Primer KRT ve primer cerrahi grubu genel sağkalım açısından; hasta grubu, cinsiyet, ek hastalık, sigara kullanımı ve histopatolojik veri değişkenlerinin etkisinin olup olmadığı değerlendirildi (Tablo-27).

Tablo-27: Primer KRT ve primer cerrahi hasta grupları arasında genel sağkalım süresine etkili olabilecek faktörlere yönelik analizler

n=57	Risk altındaki hasta sayısı (%) ^ξ	Mortalite Sayısı (%) ^ψ	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri ^c
Hasta Grubu				
Primer KRT	38(%66,67)	19(%50)	69,46±15,14	0,323
Primer Cerrahi	19(%33,33)	11(%57,89)	56,16±10,92	
Cinsiyet				
Kadın	23(%40,35)	11(%47,82)	64,31±9,68	0,915
Erkek	34(%59,65)	19(%55,88)	65,20±8,01	
Ek Hastalık				
Var	23(%40,35)	13(%56,52)	54,41±9,83	0,380
Yok	34(%59,65)	17(%50)	70,45±8,04	
Sigara				
Var	29(%50,88)	16(%55,17)	68,50±8,45	0,351
Yok	28(%49,12)	14(%50)	53,75±7,35	
Lezyon Yeri				
Piriform Sinüs	37(%64,91)	20(%54,05)	65,50±7,79	0,964
Posterior Duvar	9(%15,79)	4(%44,44)	46,59±9,10	
Postkrikoid	11(%19,30)	6(%54,54)	66,27±13,70	
Hastalık Evresi				
Evre 2	2(%3,50)	1(%66,66)	47,76±16,38	0,293
Evre 3	12(%21,06)	4(%33,33)	88,77±10,98	
Evre 4	43(%75,44)	25(%57,14)	59,01±6,34	
T Evresi				
T ₂	8(%14,03)	4(%50)	43,07±9,60	0,223
T ₃	22(%35,60)	9(%40,91)	79,49±8,77	
T ₄	27(%47,37)	17(%62,96)	54,87±9,16	

Lenf Nodu Metastazı				
Var	38(%66,67)	23(%60,52)	55,66±7,24	0,063
Yok	19(%33,33)	7(%36,84)	80,98±10,37	
Lenf Nodu Evresi				
N ₀	19(%33,33)	7(%36,84)	80,98±10,37	0,183
N ₁	7(%12,28)	3(%42,85)	75,87±18,71	
N ₂	23(%40,35)	14(%60,86)	51,59±13,32	
N ₃	8(%14,03)	6(%75)	41,55±13,32	
Lenf Nodu Grupları				
Grup1 (N ₀₋₁)	25(%43,86)	10(%40)	79,92±9,23	0,081
Grup2 (N ₂₋₃)	32(%56,14)	20(%62,5)	49,01±6,64	

§: n=57 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

¶: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir.

Genel sağkalım süresi ortalama±standart hata olarak verilmiştir.

c: Log-rank testi

Tablo-27 incelendiğinde; genel sağkalım süresinin tabloda yer verilen değişkenlere göre farklılık göstermediği belirlenmiştir ($p>0,05$). Lenf nodu metastazı varlığında ortalama sağkalım süresi; 55,66 ay iken N₀ hastalarda ise 80,98 ay olarak belirgin farklı saptandı. Ayrıca N evresi arttıkça ortalama yaşam süresinin de korele şekilde azaldığı görülmektedir.

Genel sağkalım oranları açısından baktığımızda; primer KRT grubunda 1 ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %89,50 ve %57,10 olarak bulundu. Primer cerrahi grubunda ise sırasıyla; %63,2 ve %46,1 olarak tespit edildi (Tablo-28). Ortalama yaşam süresi primer KRT grubunda; 69,46 ay iken primer cerrahi grubunda ise 56,16 ay olarak tespit edildi.

Tablo-28: Primer KRT ve primer cerrahi hasta grupları genel sağkalım oranları

	1 yıl	5 yıl
Primer KRT	%89,50	%57,10
Primer Cerrahi	%63,2	%46,1

Genel sağkalım üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla izleyen değişkenler her biri öncelikle tek değişkenli cox

regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında $p < 0,25$ kriterini sağlayan değişkenler ise; T evresi ve lenf nodu metastazı varlığı verileri olarak belirlenmiş olup ilgili değişkenler çok değişkenli cox regresyon modeline dahil edilmiştir (Tablo-29).

Tablo-29: Primer KRT ve primer cerrahi grubu hastalarında genel sağkalım cox regresyon analizi sonuçları

	Wald	HR(%95GA)	p-değeri
Lenf Nodu Metastazı (Ref.Cat:Yok)			
Var	4,32	2,52(1,05:6,03)	0,037
T Evresi (Ref.Cat:T ₂)			
T ₃	0,932	0,55(0,16:1,83)	0,334
T ₄	0,201	1,28(0,42:3,90)	0,654

HR: Hazard Oranı, GA: Güven Aralığı

Tablo-29 incelendiğinde lenf nodu metastazının genel sağkalım üzerinde 2,52 kat risk yarattığı görülmektedir ($p=0,037$). Modeldeki diğer değişkenler anlamlı bulunmadı.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Hipofarenks kanseri baş boyun kanserleri arasında en az görüleni ancak prognozu en kötü olan alt tiplerden bir tanesidir. Larenks kanserinde olduğu gibi tedavi metotlarını karşılaştıran çalışma sayısı yeterli düzeyde değildir (10). Bu sebeple günümüzde halen yönetimi ve tedavi planlaması/uygulaması bakımından zorlayıcı bir süreçtir (57). Total larengofarenjektomi ve boyun diseksiyonu ile adjuvan kemoradyoterapi 1990'lı yıllara kadar standart tedavi protokolü olarak kabul edilse de günümüzde organ-fonksiyon koruyucu yöntemler ön plana gelmektedir (58).

Çalışmamızda yaş ortalaması 57,03, minimum 25, maksimum yaş 78 olarak saptanmıştır. Tanı yaşı ortalaması 5-6. dekad olması ile literatürdeki diğer çalışmalar ile de uyumludur (1). Kadın cinsiyette yaş ortalaması; 52,14 iken, erkek cinsiyette ise 60,37 olarak tespit edildi. Erkek cinsiyetin kadın cinsiyete oranına baktığımızda çalışmamızda E:K=1.46 olarak hesaplanmıştır. Shield ve ark.'nın (18) GLOBOCAN verilerini kullanarak yaptığı insidans çalışmasında; Kuzey Afrika ve Doğu Asya oranları ile benzer cinsiyet dağılımını elde ettiğimizi gördük. Bölgelere hatta ülkelere göre insidans oranları ve cinsiyet dağılımı değişmekle birlikte Dünya genelinde bu oran E:K=5:1 olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Lezyon yeri cinsiyet ilişkisini incelediğimizde (Tablo-13) ise; erkek cinsiyette genel popülasyonla uyumlu şekilde piriform sinüs hakim iken, postkrikoid bölge açısından kadın cinsiyet dominansı literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda da ön plana çıkmaktadır (9,59). Yaptığımız alt grup analizlerinde istatistiki olarak da anlamlı olduğu saptandı ($p=0,003$).

Tanı aşamasında hastaların %75,4'ü evre 4, %21,7'si evre 3 hastalık olarak saptandı, toplamda tanı anındaki ileri evre hastalık oranı %97,1 olarak tespit edildi. Genel literatürden (%75 düzeyinde) daha yüksek olduğunu

belirledik. Primer KRT grubundaki 2 hastanın (%2,9) evre 2 hastalık olarak tanı almış olduğunu gördük. Tanı anındaki lenf nodu metastazı oranı %62,3 ve diğer çalışmalar ile benzer (%50-75) bulunmuştur. Lezyon yeri dağılımına baktığımızda; piriform sinüs %58, posterior farengeal duvar %15,9 ve postkrikoid bölge %26,1 olarak belirlendi. Piriform sinüs lokasyonu genel literatürle uyumlu şekilde daha fazla oranda tümörün kaynaklandığı bölge olarak saptandı. Asya kıtasına benzer şekilde lezyon gelişimi postkrikoid bölgede posterior farengeal duvardan daha yüksek saptandı. Avrupa ve Amerika kıtalarında ise; piriform sinüsten sonra en sık posterior farengeal duvarda lezyon gelişimi saptanmaktadır (41).

Lezyon yeri lenf nodu metastazı ilişkisine baktığımızda (Tablo-12); piriform sinüs lezyonlarının diğer çalışmalarda olduğu gibi daha yüksek oranda (%75) lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu görüyoruz (5,9,60,61).

1990'lı yıllara kadar larenks kanserlerinde cerrahi tek tedavi modalitesi olarak görülürken, o yıllarda larenks kanseri hastalarında yapılan ve sonrasında sayısı giderek artan küratif radyoterapi/kemoterapi ile primer cerrahi tedaviyi karşılaştıran çalışmalarla birlikte günümüzde; kemoradyoterapi baş boyun bölgesindeki diğer bölgeler için de ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaya başlandı (62). Larenks kanseri için organ koruyucu tedavi yöntemlerinin etkinliği net olarak ortaya konmuş olsa da hipofarenks kanseri için yapılan çalışma sayısı yeterli olmadığı gibi, geniş hasta sayıları içeren, randomize çalışmalar da yeterli düzeyde değildir. Literatür taramasında; birçok çalışma primer cerrahinin organ koruyucu kemoradyoterapi protokollerine üstünlüğünden bahsederken, bazı çalışmalar tam aksini ortaya koymuştur. Tartışmanın ilerleyen kısımlarında anlatılacağı üzere birçok başka çalışmada ise, bizim sonuçlarımızla benzer şekilde, her iki tedavi modalitesinin de birbirine üstünlüğü olmadığı ve benzer sağkalım oranlarının saptandığından bahsedilmektedir.

Tartışma iki bölüm halinde planlandı. Primer tedavi modalitelerinin analizinin tartışılacağı ilk kısımda; 38 hastalık primer KRT grubu ile primer cerrahi grubundaki 19 hastanın tamamının sonuçlarının değerlendirilmesi

planlandı. Flep ile rekonstrüksiyon uygulanmış primer cerrahi grubundaki 13 hasta ile flep ile rekonstrükte edilmiş kurtarma cerrahisindeki 12 hastanın analiz sonuçlarına ise tartışmanın ikinci kısmında değinilmesi planlandı.

Primer KRT (38 hasta) ve primer cerrahi hasta grupları (19 hasta) arasında tedavi modalitelerinin sağkalım üzerine etkisini inceledik. Hasta grupları arasındaki sağkalım verileri analizimizde; primer KRT grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı; %57,1 ve hastalısız sağkalım oranı %53,3 olarak tespit edilmiştir. Primer cerrahi grubunda ise; 5 yıllık genel sağkalım oranı; %46,1 ve hastalısız sağkalım oranı %39,5 olarak ortaya konmuştur. Çalışmamızda ortaya konan 5 yıllık sağkalım oranlarının genel literatür ile benzer olduğunu gördük. Primer KRT ile primer cerrahi tedavi modalitelerinin genel sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine istatistiki anlamlı üstünlüklerinin olmadığı görüldü. Ortalama yaşam süresi; primer cerrahi grubu için; 56,16 ay, primer KRT grubunda 69,46 ay olarak tespit edildi. Primer cerrahi grubuyla yakın bir sonuç elde edildiği gibi, istatistiki olarak da anlamlı fark tespit edilmedi.

The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Head and Neck Cancer Group adına Lefebvre ve ark. (56) hipofarenks kanserine yönelik tedavi protokollerini değerlendiren, literatürdeki tek randomize kontrollü çalışmanın sonuçlarını ilk olarak 1996 yılında yayınladılar. 2012 yılında devam eden çalışmanın 10 yıllık sonuçları yayınlandı. 194 hastanın dahil olduğu çalışmada; 94 hasta cerrahi grubuna ve 100 hasta KT grubuna dahil edilmiş. KT grubundaki 60 hasta tedavi yanıtına göre RT alırken, 34 hasta cerrahi tedavi almış. Cerrahi grubunda genel sağkalım oranı 5 yıllık; %32,6 ve 10 yıllık %13,8 olarak saptanmışken, KT grubunda 5 yıllık sağkalım; %38 ve 10 yıllık sağkalım; %13,1 olarak benzer bulunmuş. KT grubunda; korunmuş larenks ile sağkalım oranı 5 yıllık; %21,9 ve 10 yıllık; %8,7 olarak tespit edilmiş. Çalışmada; bu oran lokal nüks olmadan ve trakeotomi ve/veya beslenme sondası ihtiyacı olmadan sağkalım oranı olarak tariflenmiş. Bizim çalışmamızda bu oran 3 yıllık; %46,80 ve 5 yıllık; %44,68 olarak hesaplandı.

Bizim çalışmamızla benzer şekilde; Su ve ark.'nın (63) yaptığı 366 hastalık larenks ve hipofarenks kanserlerinden oluşan çalışmada; tüm hastalar evre 3-4 hastalardan oluşmaktaydı. İndüksiyon kemoterapi cevabına göre hastaların cerrahi ya da KRT tedavisi uygulandığı belirtilen çalışmada; KRT ve cerrahi grup arasında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım oranları açısından istatistiki anlamlı fark bulunmamış. Bununla birlikte olası prognostik faktörlerin, yaş, cinsiyet, sigara, alkol tüketimi, lezyon yeri, hastalık evresi ve T evresi faktörlerinin sağkalım verileri üzerine etkili olmadığı belirtilmiş. N evresi ve tedavi seçiminde indüksiyon kemoterapi verilerek tedavi yöntemine karar verilmesinin sağkalım verileri üzerinde etkili olduğu belirtilmiş. N₂ evresi progresyon açısından risk oluşturduğu ve genel sağkalımı negatif yönde etkilediği belirtilmiş. Merkezimizde de tedavi seçiminde indüksiyon kemoterapi yanıtına göre tedavi yöntemlerine baş boyun konseyleri ile karar vermekteyiz. Bizim çalışmamızda da geniş hasta popülasyonu olan, bahsi geçen çalışmada olduğu gibi primer cerrahi ve larenks koruyucu KRT tedavi modalitelerinin sağkalım üzerine etkisinin olmadığı görüldü (p=0,323). Cinsiyet, sigara kullanımı, lezyon yeri, hastalık ve T evresi bizim çalışmamızda da benzer şekilde sağkalım üzerine etkili olmadığını gördük (p değerleri sırasıyla; 0,915 – 0,351 – 0,964 – 0,293 – 0,223). Su ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde; çalışmamızda lenf nodu metastazını hastaliksız sağkalım açısından istatistiki anlamlı bulduk (p=0,025). Ayrıca lenf nodu evresi arttıkça hastaliksız sağkalım süresinin de korele şekilde azaldığını gözledik (N₀: 79,93 ay, N₁: 58,21 ay, N₂: 46,82 ay, N₃: 37,73 ay). Yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde de lenf nodu metastazı hastaliksız sağkalım üzerine 2,88 kat risk oluşturduğunu belirledik (p=0,016).

Yine benzer şekilde Matsuzuka ve ark.'nın (64) çalışmada; hipofarenks kanseri ile tanı almış 26 hastanın tedavi yöntemi indüksiyon kemoterapi cevabına göre belirlenmiş ve komplet yanıt görülen 12 hastaya KRT uygulanmışken, geri kalan 14 hastaya cerrahi uygulanmış. Genel sağkalım her iki tedavi grubunda da benzer bulunmuş, %75 KRT grubunda ve %84 primer cerrahi grubunda, istatistiki olarak anlamlı fark tespit edilmemiş. Matsuzuka ve ark.'nın yaptığı çalışmada larenks korunması oranı

(laryngectomy free survival-LFS), Su ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmasıyla (larynx function preservation-LFP) aynı şekilde; KRT tedavisinin başlangıcından itibaren larenjektomi yapılmasına kadar geçen süre ya da hastanın kansere bağlı ölümüne kadar geçen süre olarak tarif edilmiş. Matsuzuka ve ark.'nın çalışmasında bu oran 3 yıllık %40 olarak tespit edilmişken, Su ve ark.'nın (63) çalışmasında ise; 3 yıllık %60 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise; 3 yıllık %50 olarak hesaplandı.

Tassler ve ark.'nın (62) yapmış olduğu 137 hastalık çalışmasında ise primer cerrahi tedavinin KRT'ye üstünlüğü Kaplan-Meier testinde istatistiki anlamlı farklılık bulunmasa da yapılan çok değişkenli analizlerde; primer cerrahi ile KRT'ye göre ölüm riskinin %48 daha az olduğu ortaya konmuş. Hastalık spesifik sağkalım açısından ise istatistiki anlamlı farklılık tespit edildiği ve primer cerrahinin üstünlüğü olduğundan bahsedilmiştir. Çalışmamızdaki verilerle yaptığımız cox analizlerinde tedavi modaliteleri arasında sağkalım üzerine anlamlı farklılık saptamadık. Bizim çalışmamızla benzer şekilde; cinsiyet, yaş, sigara öyküsü açısından ise farklılık olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada; primer tedavinin seçiminde hastanın başvuru sırasında larenks/farenksin fonksiyonel durumunun (hastanın gastrostomisinin ya da trakeotomisinin olup olmaması vb.) primer tedavi olarak cerrahiye seçmelerinde son derece etkili olduğu belirtilmiştir. Tanı esnasında afonksiyone bir larenksin küratif KRT ile fonksiyonlarının geri kazanılmasının pek mümkün olmadığı vurgulanmıştır.

Donnadieu ve ark.'nın (65) yapmış olduğu 122 hastalık piriform sinüs kanseri olgusunu kapsayan çalışmasında; 46 hasta cerrahi grubunda ve 76 hasta kemoterapi/radyoterapi grubunda yer almış. Her iki grup arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık tespit edilmemiş. Lenf nodu metastazı N₀₋₁ ve N₂₋₃ şeklinde gruplanarak yapılan analizde; N₂₋₃ grubunda istatistiki olarak anlamlı şekilde daha düşük sağkalım oranları tespit edilmiş. Çalışmamızda lenf nodu grupları açısından istatistiki anlamlı farklılık saptanmasa da, N₀₋₁ grubunda ortalama yaşam süresi; 79,92 ay iken N₂₋₃ grubunda ise 49,01 ay olarak hesaplandı (p=0,081). Lenf nodu metastazı olan

ve N₀ hastalar karşılaştırıldığında ise ortalama yaşam süresi sırasıyla; 55,66 ay ve 80,98 ay olarak tespit edildi. N₁ için 75,87, N₂; 51,59 ve N₃ hastalar için 41,55 ay olarak görüldü. Ayrıca çalışmamızda yapmış olduğumuz çok değişkenli cox regresyon analizinde lenf nodu metastazı varlığının genel sağkalım üzerinde 2,52 kat risk yarattığını saptadık (p=0,037). Bahsi geçen çalışmada negatif cerrahi sınırlara ulaşıp ulaşılmaması sağkalım açısından istatistiki anlamlı olarak bulunmuş. Cerrahi sınır açısından çalışmamızda istatistiki anlamlı sonuç elde edilemedi ancak kalıcı cerrahi sınır pozitif olan hasta grubunda ortalama yaşam süresi 31,34 ay ve negatif cerrahi sınırlara ulaşılmış hasta grubunda ise 45,93 ay olarak hesaplandı.

Kliniğimizde 2011 yılında hipofarenks kanseri tanısı ile primer kütatif tedavi olarak KRT almış ve primer kütatif tedavi olarak cerrahi uygulanmış hastaların onkolojik sonuçlarını değerlendiren çalışma yapıldı (66). Toplam 48 hastalık çalışmada; hastaların 31'i erkek ve 17'si kadındı. Yaş ortalaması; 55,5'di (minimum: 29, maksimum: 84). 48 hastanın 17'si primer kütatif tedavi olarak cerrahi, kalan 31'i KRT almıştı. Yapılan analizde ileri ve erken evre hastaların tamamı birlikte değerlendirildiğinde primer cerrahi tedavi ile primer KRT tedavileri arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Sadece ileri evre hastalığa sahip hastalar değerlendirmeye alındığında ise; genel sağkalım oranları primer cerrahi tedavi alan grupta istatistiki anlamlı olarak daha yüksek bulundu. 2010 ve 2021 Ocak tarihleri arasındaki hastaları kapsayan çalışmamızda ise primer KRT grubundaki 2 hasta (evre 2) dışında tüm hastalar ileri evredeydi ve tedavi modaliteleri arasında sağkalım üzerine anlamlı farklılık tespit edilmedi. Kliniğimizin önceki çalışmasında hastaların nüks oranı; cerrahi grubunda %35,3 ve KRT grubunda %41,4 olarak tespit edildi. Güncel çalışmamızda ise bu oran cerrahi grubunda; primer cerrahi grubunda (19 hasta) %31,58 ve primer KRT grubunda (38 hasta) %34,21 olarak hesaplandı.

Cerrahi grubu hastalarını (toplam 25 hasta) incelediğimizde; kurtarma cerrahisi grubunda (12 hasta) ; 5 yıllık genel sağkalım %15,6 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım %11 olarak hesaplandı. Primer cerrahi grubunda (13

hasta) ise 5 yıllık genel sağkalım; %46,2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım %38,5 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında hastaliksız sağkalım açısından istatistiki anlamlı farklılık saptandı ($p=0,036$). Hastaliksız sağkalım süresi kurtarma cerrahisi grubunda 18,81 ay iken, primer cerrahi grubunda 45,65 ay olarak görüldü.

Clark ve ark.'nın (67) 138 hastalık çalışmasında; 72 hastaya kurtarma cerrahisi ve 66 hastaya primer farenjektomi uygulanmış. 5 yıllık genel sağkalım ve hastalık spesifik sağkalım oranları kurtarma cerrahisi grubunda sırasıyla; %31 ve %40 olarak hesaplanmışken, primer cerrahi grubunda sırasıyla; %38 ve %45 olarak hesaplanmış. Ekstrakapsüler yayılım ve nodal metastaz lokorejyonel hastalık kontrolü ve sağkalım üzerinde negatif prediktör olarak anlamlı bulunmuş. Bizim çalışmamızda da hastaliksız sağkalım açısından kurtarma cerrahisi ve lenf nodu metastazı negatif prediktör olarak saptandı. Farengokutanöz fistül oranı %31 olarak tespit edilmiş ve kurtarma cerrahisi grubunda daha yüksek oranda olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda ise fistül oranımız; %28 olarak saptandı. Primer onarılan hasta grubunda (6 hasta) ise fistül görülmediğini gözledik. Rekonstrüksiyon uygulanmamış primer cerrahi hastalarını da (6 hasta) dahil ettiğimizde fistül oranımız %22,6 olarak hesaplandı.

Tsou ve ark.'nın (68) çalışmasında primer ve kurtarma cerrahisi uygulanmış ileri evre hipofarenks kanseri hastalarında farengokutanöz fistül riski araştırılmış. Çalışmada hipoalbuminemi, anemi ve daha önce radyoterapi almış olmak istatistiki anlamlı risk faktörleri olarak bulunmuş. Özellikle hipoalbuminemi ve daha önce radyoterapi almış olmanın tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde daha güçlü istatistiki anlamlı olduğu belirtilmiş ($p<0,001$). Bizim çalışmamızda ise; farengokutanöz fistül açısından cerrahi gruplarını değerlendirdiğimizde primer cerrahi grubunda (13 hasta) bu oran; %23,1 iken kurtarma cerrahisi grubunda %33,3 olarak hesaplandı. Farenks oranımı primer kapatma ile yapılmış olan hastalar da (6 hasta) dahil edildiğinde primer cerrahi grubunda (19 hastanın tümü) bu oran %15,8 olarak izlendi.

Çalışmamızda fistül kaçağı dışında her iki grup; komplikasyon oranları, plevral efüzyon, peroperatif büyük damar yaralanması ve postoperatif oral beslenme açısından karşılaştırıldı. Hasta grupları arasında bahsedilen değişkenler açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Rodrigues ve ark.'nın (69) yaptığı 87 hastalık çalışmasında; cerrahi olarak tedavi edilmiş ileri evre hipofarenks kanseri hastalarında; primer cerrahi grubunda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı; %35,8 ve kurtarma cerrahisi grubunda ise %11,7 olarak istatistiki olarak anlamlı bulunmuş. Bizim çalışmamızda bu oran; primer cerrahi grubu için %38,5 ve kurtarma cerrahisi grubu için; %11 olarak hesaplandı ve istatistiki olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$). Hastaliksız sağkalım süresi primer cerrahi grubunda; 45,65 ay iken, kurtarma cerrahisi grubunda 18,81 ay olarak tespit edildi. Rodrigues ve ark.'nın çalışmasında; 5 yıllık genel sağkalım oranları; primer cerrahi grubunda %36,1 ve kurtarma cerrahisi grubunda %12,2 olarak hesaplanmış. Bizim çalışmamızda ise; 5 yıllık genel sağkalım oranı primer cerrahi grubunda %46,2 ve kurtarma cerrahisi grubunda ise %15,6 olarak hesaplandı. Ortalama yaşam süresi primer cerrahi grubunda 52,34 ay iken kurtarma cerrahisi grubunda 24,57 ay olarak ortaya kondu ($p=0,06$). Bizim çalışmamızda Kaplan-Meier testinde istatistiki olarak anlamlılık saptamasak da sağkalım oranları ve ortalama yaşam sürelerinin primer cerrahi grubunda daha iyi olduğunu görmekteyiz. Ayrıca yapılan önce tek değişkenli ve sonrasında çok değişkenli analizlerde kurtarma cerrahisi genel sağkalım açısından negatif prediktör olarak istatistiki anlamlı bulundu ($p=0,04$). Genel sağkalım üzerinde kurtarma cerrahisininin 3,29 kat risk oluşturduğu hesaplandı.

Rodrigues ve ark.'nın (69) çalışmasında vasküler invazyon ve ekstrakapsüler yayılım; hastaliksız sağkalım açısından istatistiki anlamlı saptanmış. Diğer patolojik değişkenler; T evresi, pozitif cerrahi sınır, lenf nodu metastazı, lenf nodu grupları (N_{0-1}, N_{2-3}) ve perinöral invazyon açısından ise istatistiki anlamlı sonuç elde edilmemiş. Bizim çalışmamızda ise lenf nodu metastazı hastaliksız sağkalım açısından negatif prediktör olarak istatistiki anlamlı bulundu ($p=0,025$). Olası risk faktörlerini ortaya çıkarmak amaçlı

yapılan çok değişkenli cox regresyon analizinde ise, lenf nodu metastazının olmasının hastalısız sağkalım üzerinde 2,88 kat risk oluşturduğu saptandı (p=0,016). T evresi, cerrahi sınır pozitifliği, perinöral invazyon ve vasküler invazyon bizim çalışmamızda da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda hasta sayısının diğer çalışmalara göre az olmasını; sağkalım üzerine etkili olabilecek risk faktörleri açısından sonuçların istatistiki olarak anlamlı çıkmasında en büyük kısıtlayıcı faktör olarak düşünmekteyiz. Diğer çalışmalarda olduğu gibi primer cerrahi ve primer KRT grupları arasında sağkalım üzerine anlamlı farklılık saptanmaması geniş hasta popölasyonlarıyla yapılmış olan çalışmalarla benzer sonuçlar elde edilmesi ile literatüre bu anlamda katkı sunduğunu düşünmekteyiz.

Hipofarenks kanseri; teknolojik imkanların günümüzde oldukça gelişmiş olması ve hastaların sağlık merkezlerine daha kolay ulaşabilme şansları olmasına rağmen günümüzde hala prognozu kötü bir hastalık konumundadır. Erken evre tedavi seçiminde organ koruyucu tedaviler ön planda seçilirken, ileri evre hastalıkta tedavi seçimi klinisyen açısından zorlayıcı bir süreçtir. Bu sebeple tedavi seçiminde multidisipliner yaklaşımın önemini vurgulamaktayız. Hasta değerlendirilmesi, tedavi seçimi ve takibinin yapılması için baş boyun konseyleri oluşturulmasının daha efektif olacağını düşünmekteyiz. Tedavi seçiminde hastanın tercihinin birinci derece önemli olduğu açıktır. Aynı zamanda tanı aşamasında hastanın genel kondisyonu, komorbidite varlığı, larenks ve farenks fonksiyonlarının ve hastalığın yaygınlığının da detaylıca değerlendirilmesinin tedavi seçiminde, özellikle organ koruyucu bir yaklaşımın mı benimseneceği ya da cerrahi mi tercih edileceğinin kararında, önemli olduğunu düşünüyoruz.

Lenf nodu metastazı varlığının olması önemli bir prognostik faktör olarak bizim çalışmamızda tüm hasta gruplarında ön plana çıkmaktadır. Lenf nodu evresinin yükseldikçe sağkalım sürelerinin azalması da önemli bir diğer sonuç olarak gözlendi. Tanı anında lenf nodu metastazı saptanması oranının yüksek olması; hastalığın prognozunun kötü olmasının önemli nedenlerinden biri olduğu düşünülebilir.

Kurtarma cerrahisi; sağkalıma katkısının oldukça düşük olması ve ek morbidite yaratmasına rağmen nüks gelişmiş hastalarda tedavi seçeneği olarak hastalara sunulmalıdır. Primer cerrahi grubu ile oransal olarak fistül kaçağı açısından fark olsa da istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. Bu durumun hasta sayısının az olması sebebiyle anlamlı sonuç elde edilemediğini düşünmekteyiz. Diğer komplikasyonlar açısından ise fark gözlenmedi.

Çalışmamızda primer tedavi modalitelerinin sağkalım üzerine benzer sonuçlar vermesi ile tedavi tercihinde iki yöntemin de tercih edilebileceğini belirtebiliriz. Hastaya tedavi yöntemlerinin etkinliği ve olası yan etki ile komplikasyonlar anlatılarak tedavi kararı verilebilir. Tedavi seçiminde primer tedavi modaliteleri arasından seçim yaparken tanı aşamasındaki muayenesi ile konuşma, beslenme yetilerinin değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Hastanın tanı aşamasında, trakeotomi ihtiyacının olması ya da kord paralizisinin olması gibi, afonksiyone larenks durumlarında fonksiyonun KRT ile geri kazandırılmayacağı düşünülerek cerrahi daha ön planda tercih edilebilir. Korunmuş larenks ile sağkalım oranının da %50 düzeyinde olmasının tedavi kararında etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Primer KRT başarısını azaltan bulgular varlığında, nüks durumunda yapılacak kurtarma cerrahilerinde de sağkalımın oldukça düşük olması nedeniyle hastayı primer cerrahi tedaviye yönlendirmenin daha uygun olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bradley PJ. Epidemiology of hypopharyngeal cancer. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;83:1-14.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J. Global cancer statistics , 2012. 2015;65(2):87-108.
3. Spector ME, Uppaluri R. Neoplasms of the hypopharynx and cervical esophagus. In: Flint PW, Francis HW, Haughey BH, et al., eds. *Cummings Otolaryngology–Head and Neck Surgery, Seventh Edition.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021:1503-18.
4. Hall SF, Groome PA, Irish J, Sullivan BO. The Natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope.* 2008;118(8):1362-71.
5. Koç C. Servikal özofagus ve hipofarenks kanserleri. In: *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi.* 3rd ed. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2019:975-89.
6. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The national cancer data base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124:951-62.
7. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National cancer database report on cancer of the head and neck 10-year update. *Head Neck.* 2009;31(6):748-58.
8. Shah JP, Patel SG, Singh B, Wong R, eds. Pharynx and esophagus. In: *Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology.* 5th ed. New York: Elsevier; 2020:299-364.

9. Samip PN, Gullane PJ, Goldstein DP. Hypopharynx cancer. In: Sataloff RT, Gullane PJ, Goldstein DP, eds. *Sataloff's Comprehensive Textbook of Otolaryngology: Head and Neck Surgery: Head and Neck Surgery (Vol. 5)*. ; 2016:727-42.
10. Eckel HE, Bradley J. Treatment options for hypopharyngeal cancer. 2019;83:47-53.
11. Meulemans J, Delaere P, Poorten V Vander. Primary treatment of t1 – t2 hypopharyngeal cancer : changing paradigms. *Adv Otorhinolaryngol*. 2019;83:54-65.
12. Janfaza P, Fabian RL. Pharynx. In: Janfaza P, Nadol JB, Galla RJ, Fabian RL, Montgomery WW, eds. *Surgical Anatomy of the Head and Neck*. ; 2011:367-92.
13. Cohen MA, Wong RJ. Tumors of the oral cavity, pharynx, and esophagus. In: Chan Y, Goddard JC, eds. *K. J. Lee's Essential Otolaryngology*. 12th ed. ; 2019:798-804.
14. Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: a state of the art review. *Oral Oncol*. 2018;86(September):244-50.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020 : Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
16. Globocan. Turkey fact sheets 2020. International Agency for Research on Cancer,
17. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, et al. Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population-based review. *Laryngoscope*. 2015;125(3):624-29.

18. Shield KD, Ferlay J, Jemal A, et al. The global incidence of lip, oral cavity, and pharyngeal cancers by subsite in 2012. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(1):51-64.
19. Blomberg M, Nielsen A, Munk C, Kjaer SK. Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. *Int J Cancer.* 2011;129(3):733-41.
20. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P. Trends in head and neck cancers in England from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral Oncol.* 2015;51(4):341-48.
21. Tangjaturonrasme N, Vatanasapt P, Bychkov A. Epidemiology of head and neck cancer in Thailand. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2018;14(1):16-22.
22. Bhattacharjee A, Chakraborty A, Purkaystha P. Prevalence of head and neck cancers in the north east - An institutional study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;58(1):15-19.
23. Anantharaman D, Marron M, Laggiou P, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(8):725-31.
24. Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: Existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Heal.* 2015;48(1):1-9.
25. Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2011;22(9):1217-31.

26. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev.* 2004;13(3):165-72.
27. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Lifestyle habits as prognostic factors in survival of laryngeal and hypopharyngeal cancer: A multicentric European study. *Int J Cancer.* 2005;117(6):992-95.
28. De Souza DLB, Pérez MMB, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(4):328-33.
29. Mishra A, Meherotra R. Head and neck cancer: global burden and regional trends in India. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(152):537-50.
30. Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, et al. Smokeless tobacco and increased risk of hypopharyngeal and laryngeal cancers: A multicentric case-control study from India. *Int J Cancer.* 2007;121(8):1793-98.
31. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):182-96.
32. Lee KW, Kuo WR, Tsai SM, et al. Different impact from betel quid, alcohol and cigarette: Risk factors for pharyngeal and laryngeal cancer. *Int J Cancer.* 2005;117(5):831-36.
33. Secretan B, Straif K, Baan R, et al. A review of human carcinogens-Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;10(11):1033-

34.

34. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100.; 2012.
35. Boffetta P, Richiardi L, Berrino F, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer : An international case – control. 2003;14:203-12.
36. Berrino F, Richiardi L, Boffetta P, et al. Occupation and larynx and hypopharynx cancer: A job-exposure matrix approach in an international case-control study in France, Italy, Spain and Switzerland. Cancer Causes Control. 2003;14(3):213-23.
37. Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, et al. Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India. Cancer Causes Control. 2008;19(10):1329-37.
38. Marshall DC, Kao DD, Bakst R, et al. Prognostic role of human papilloma virus status in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2020;5:860-67.
39. Eckel HE, Bradley PJ. Natural history of treated and untreated hypopharyngeal cancer. Adv Otorhinolaryngol. 2019;83:27-34.
40. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. Laryngoscope. 1997;107:1005-17.
41. Bradley PJ. Symptoms and signs , staging and co-morbidity of hypopharyngeal cancer. Adv Otorhinolaryngol. 2019;83:15-26.
42. Soon SR, Kanagalingam J, Johari S, Yuen HW. Head and

neck cancers masquerading as deep neck abscesses. Singapore Med J. 2012;53(12):840-42.

43. Piazza C, Paderno A, Ravanelli M, Pessina C. Clinical and radiological evaluation of hypopharyngeal carcinoma. Adv Otorhinolaryngol. 2019;83:35-46.
44. Murono S, Tsuji A, Endo K, et al. Evaluation of modified Killian's method: A technique to expose the hypopharyngeal space. Laryngoscope. 2014;124:2526-30.
45. Garofolo S, Piazza C, Bon F Del, et al. Intraoperative narrow band imaging better delineates superficial resection margins during transoral laser microsurgery for early glottic cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(4).
46. Pai PS, Nair D, Laskar SG, Prabbash K. Management of hypopharyngeal cancer. In: Watkinson JC, Clarke RW, eds. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery Volume 3*. 8th ed. Crc press; 2019:273-93.
47. Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: A 20-year population-based study in the Netherlands. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2018;275(1):181-89.
48. Wei WI, Chan JYW. Surgical treatment of advanced staged hypopharyngeal cancer. Adv Otorhinolaryngol. 2019;83:66-75.
49. Santoro R, Franchi A, Gallo O, Burali G, De'Campora E. Nodal metastases at level IIb during neck dissection for head and neck cancer: Clinical and pathologic evaluation. Head Neck. 2008;30:1483-87.

50. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol.* 2006;42:14-25.
51. Schmitz S, MacHiels JP, Weynand B, Gregoire V, Hamoir M. Results of selective neck dissection in the primary management of head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2009;266(3):437-43.
52. Koo BS, Lim YC, Lee JS, et al. Management of contralateral N0 neck in pyriform sinus carcinoma. *Laryngoscope.* 2006;116(7):1268-72.
53. Amar A, Aparecido Dedivitis R, Rapoport A, Luiz Quarteiro A. Indication of elective contralateral neck dissection in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(4):493-96.
54. Zhang H, Goldstein DP, Almeida JR de. Reconstruction of laryngeal and hypopharyngeal defects. In: Genden EM, ed. *Head and Neck Cancer Management and Reconstruction.* 2nd ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2020:217-29.
55. Pracy P, Loughran S, Good J, Parmar S, Goranova R. Hypopharyngeal cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016;130:104-10.
56. Lefebvre J, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol.* 2012;23:2708-14.
57. Siddiq S, Paleri V. Outcomes of tumour control from

- primary treatment of hypopharyngeal cancer. *Adv Otorhinolaryngol.* 2019;83:90-108.
58. Harris BN, Biron VL, Donald P, et al. Primary surgery vs chemoradiation treatment of advanced-stage hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2015;141(7):636-40.
 59. Bradley PJ, Beasley N. Hypopharyngeal cancer. In: Watkinson JC, Gilbert RW, eds. *Stell and Maran's Textbook of Head and Neck Surgery and Oncology.* 5th ed. ; 2012:629-44.
 60. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Yuen PW, Lam LK. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx—analysis of treatment results. *Head Neck.* 1993;15(5):405-12.
 61. Lefebvre JL, Castelain B, De La Torre JC, Delobelle-Deroide A, Vankemmel B. Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epiglarynx carcinoma: A prognostic factor. *Head Neck Surg.* 1987;10:14-18.
 62. Tassler AB, Gooding WE, Ferris RL. Hypopharyngeal cancer treatment: Does initial surgery confer survival benefit? *Head Neck.* 2019;41:2167-73.
 63. Su X, He H, Ye Z, et al. A 10-year study on larynx preservation compared with surgical resection in patients with locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Front Oncol.* 2020;10:1-12.
 64. Matsuzuka T, Sato H, Suzuki R, et al. Chemoselection combined with alternating chemoradiotherapy or surgery for hypopharyngeal cancer. *Laryngoscope.* 2016;126:1349-53.

65. Donnadieu J, Klopp-Dutote N, Biet-Hornstein A, et al. Therapeutic management of pyriform sinus cancer: Results of a single-center study of 122 patients. *Otolaryngol - Head Neck Surg (United States)*. 2017;156(3):498-503.
66. Demirci U, Özmen ÖA, Demiröz C, et al. An evaluation of the results of chemoradiotherapy and surgical treatment for hypopharyngeal cancer. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*. 2013;23(5):275-81.
67. Clark JR, Almeida J de, Gilbert R, et al. Primary and salvage (hypo)pharyngectomy analysis and outcome. *Head Neck*. 2006;28:671-77.
68. Tsou Y-A, Hua C-H, Lin M-H, et al. Comparison of pharyngocutaneous fistula between patients followed by primary laryngopharyngectomy and salvage laryngopharyngectomy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head Neck*. 2010;32:1494-1500.
69. Rodrigues J, Breda E, Monteiro E. Surgically-treated locoregionally advanced hypopharyngeal cancer: Outcomes. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2018;22(4):443-48.

TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca desteğini her zaman hissettiğim, cerrahi nosyonu ile bizlere örnek olan ve benim için bir hocadan daha fazlasını ifade eden, bir ağabey olarak gördüğüm Prof.Dr.Fikret Kasapoğlu'na, bana sadece mesleki anlamda değil her anlamda yol gösterici olan Prof.Dr.Oğuz Basut'a, engin tecrübesini bizlerle paylaşan Prof.Dr.H.Hakan Coşkun'a, bilgisi ve sabrıyla bize her zaman doğruyu değil en doğruyu aramamızda yol gösterici olan Doç.Dr.Ö.Afşın Özmen'e, hem mesleki hem de hayat felsefesi anlamında bana kattıklarını her zaman minnetle hatırlayacağım, hocalıktan öte ağabeyim gibi hissettiğim Doç.Dr.Uygar Levent Demir'e teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, cerrahi tecrübelerini bizlerle sabırla paylaşan ağabeyim Uzm.Dr.Mustafa Aslıer'e teşekkürlerimi iletirim.

Tezimin istatistiklerinin yapılmasında benden desteğini esirgemeyen Biyoistatistik Ana Bilim Dalı'ndan Doç.Dr.Gökhan Ocakoğlu'na teşekkür ederim.

İş arkadaşından öte aile gibi olduğumuz, el birliğiyle çalıştığımız asistan doktor arkadaşlarıma, uzun süre hem klinik hem de polikliniği beraber takip ettiğim dönem boyunca; benden yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen tüm hemşire ve hastane personeline teşekkürlerimi sunarım.

Hayattaki en büyük şanslarım, bu günlere gelmemde en büyük destekçilerim annem Perihan Yavuz, babam Arif Yavuz ve kardeşim Duygu Mine Yavuz'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

■■■■ yılında■■■■ da mühendis bir baba ve öğretmen bir annenin ilk evladı olarak doğdum. İlk ve orta öğretimimi farklı okullarda Burdur'da tamamladım. Liselere giriş sınavında Antalya Yusuf Ziya Öner Fen Lisesi'ni kazandım ve ilk iki yıl bu lisede eğitim aldım. Son 2 yılımı ise tam burslu olarak Antalya Koleji Fen Lisesi'nde tamamladım. 2007 yılında dereceyle girdiğim Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni 2013 yılında tamamladım. Mecburi hizmetimde pratisyen hekim olarak Bayburt 112 komuta kontrol merkezinde çalıştım. 2014 Nisan'da girmiş olduğum Tıpta Uzmanlık Sınavında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünü kazandım ve burada 1,5 yıl çalıştıktan sonra yeniden yerleştirme sonucunda Bursa Uludağ Üniversitesi Kulak Burun ve Boğaz Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım.