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

LARİNKS KANSERLİ HASTALARDA KEMORADYOTERAPİNİN TÜMÖR REGRESYONUNA ETKİNLİĞİNİN CAVELİERİ YÖNTEMİ KULLANILARAK BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE HESAPLANMASI

Dr. Fatih BİNGÖL

TEZ YÖNETİCİSİ
Doç. Dr. Özgür YÖRÜK

Uzmanlık Tezi
Erzurum- 2012

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ÖZET ..... **V**
SUMMARY ..... **VI**
TABLO DİZİNİ ..... **VII**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **VIII**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **IX**
GİRİŞ **1**
1. GENEL BİLGİLER **3**
1.1. Larinks Anatomisi 3
1.1.1 Larinks kıkırdakları 4
1.1.2. Larinksin eklemleri 6
1.1.3. Larinksin ligaman ve membranları 6
1.1.4. membranları 6
1.1.5. Larinksin kasları 7
1.1.6. Larinksin inervasyonu 7
1.1.7. Larinksin kanlanması 8
1.1.8. Larinks Boşluğu (Endolarinks) 8
1.2. Larinks Karsinomu 9
1.2.1. Larinks kanserlerinde patoloji 9
1.2.2. Larinks kanserlerinde semptomlar 10
1.2.3. Larinks kanserlerinde tanı 10
1.2.4. Larinks kanserlerinde evrelendirme 11
1.3. Larinks Kanserlerinde Tedavi 14
1.3.1. Glottik kanserler 14
1.3.2. Subglottik kanser 15
1.3.3. Supraglottik kanser 18
1.4. Larinks Kanserlerinde Radyoterapi 21
1.5. Larinks Kanserlerinde Kemoterapi 24
1.6. Steroloji 25

2. BİREYLER VE YÖNTEM 27
3. BULGULAR 29
4. TARTIŞMA 34
5. SONUÇ 41
KAYNAKLAR 42

ONAY

‘Larinks Kanserli Hastalarda Kemoradyoterapinin Tümör Regresyonuna Etkinliğinin Cavelieri Yöntemi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi İle Hesaplanması’ isimli çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı’nın 09.07.2009 tarih ve 113 sayılı Kararı yazısına istinaden, Ataürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığı’nın 15.05.2009 tarih ve 4 no’lu oturum, 159 no’lu toplantı kararı, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı’nın 19.08.2009 tarih ve 2 sayılı oturum, 40 no’lu kararı itez çalışması kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Ana Bilimdalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Enver ALTAŞ'a;

Tüm uzmanlık eğitimim süresince her zaman yakın ilgi ve desteklerini hissettiğim bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Bülent AKTAN, Ve Prof. Dr. Harun ÜÇÜNCÜ'ye

Uzmanlık tezimi hazırlamamda ve tüm uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Özgür YÖRÜK'e;

Tezimin hazırlama sürecinde büyük desteği olan sevgili eşim Dr. Buket ÖZEL BİNGÖL'e, yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Burak ERDEMLİ'ye, Dr. Yahyahan MEMİŞ'e, tüm çalışma arkadaşlarıma, bugünlere gelmemde emeği olan hocalarıma ve bana her türlü eğitim ve öğrenim olanağı sunan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Fatih BİNGÖL

ÖZET

Çalışmamızda tedavi olarak radyopterapi veya radyokemoterapi uygulanan hastaların tedavi öncesi tümör hacimi ile tedavi sonrası tümör hacmini sterolojik bir yöntem olan Cavelieri prensibi ile hesaplayıp tümör regresyon oranlarını istatiksel olarak değerlendirmek amaçladık.

Atatürk Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde Eylül 2009 ve Aralık 2011 tarihleri arasında kriterlere uygun özelliklere sahip Larinks LYH'lu hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Hastalara tedavi öncesi ve tedavi sonrası aksiyel planda Bilgisayarlı Tomografi (BT) çekildi. BT görüntüleri kullanlarak tedavi öncesi tümörhacmi ile tedavi sonrası tümör hacmi hesaplanarak karşılaştırıldı.

Evrelere göre tedavi öncesi ve etdavi sonrası tümör hacimlari karşılaştırıldı. T1 deki tedavi öncesi ortalama hacim 0,97 cm^3 iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,13 cm^3 olarak bulundu (p=0,008). Tedavi sonrası sadece iki hastanın ölçülebilir düzeyde tümör olduğu görüldü. T2 deki tedavi öncesi ortalama hacim 5,64 cm^3 iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,78 cm^3 olarak bulundu (p=0,008). T3 deki hastalarda tedavi öncesi ortala 10,12 cm^3 hacim iken tedavi sonrası ortalama hacim 1,33 cm^3 olarak bulundu (p=0,008). T4 deki hastalarda tedavi öncesi ortalama hacim 11,92 cm^3 iken tedavi sonrası ortalama hacim 2,17 cm^3 olarak bulundu (p=0,008). Yapılan istatiksel çalışmada tüm evrelerde tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimleri karşılaştırıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulundu (p>0.08).

Larinks tümörlerinde önemli bir prognostik faktör olan tümör hacmi, tedavi öncesi ve sonrası Cavalieri yöntemi kullanılarak hesaplanabilir ve bu sayade tedavi optimunize edilipradyoterapi yan etkileri minimalize etmeye yardımcı olabilir.

SUMMARY

In our study, we aimed to statisticallyevaluate the tumor regression proportion before and after treatment in patientswho are treated with radiotherapy or radio-chemotherapy, calculating the tumor volume by Cavelieri principal which is a stereological method.

Between September 2009 and December 2011 thepatients diagnosed with laryngeal squamous cell carcinoma in Ataturk Universityear nose throat clinic fitting the criteria are included in this study. Computerized Tomography (CT) of the patients in axial plan are taken before and aftertreatment. Pretreatment and after treatment tumor volume were compared by calculatingfrom CT images.

According to the stages, pretreatment and after treatment tumor volumes were compared. Pretreatment mean volume in T1 was 0,97cm^3 while after treatment mean volume was 0,13 cm^3 (p=0,008).There were measurable tumor only in two patients. Pretreatment mean volume in T2was 5,64 cm^3 while it was 0.78 cm^3 after treatment (p=0,008).Pretreatment mean volume was 10,12 cm^3 in patient at T3 while posttreatment mean volume was found as 1,33 cm^3 (p=0,008). Pretreatment meanvolume was 11,92 cm^3 in patient at T4 while post treatment mean volume was found as 2,17 cm3 (p=0,008).

When tumor volumes were compared, there werestatistically significant differences between pretreatment and after treatmenttumor volumes in all stages (p>0,08). Tumor volume is an importantprognostic factor in larynx tumors. The treatment may be optimized by usingCavaliyeri method and the side effects of radio therapy can be minimized.

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Farklı Anatomik lokalizasyonlardaki tümörlerin tariflemesi 12
Tablo 2. Lenf nodu ve metastatik klasifikasyon ve tümörün evrelemesi 13
Tablo 3. Araştırmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı 29
Tablo 4. Tümörün yerleşim yeri dağılımı (%) 29
Tablo 5. Tedavi öncesi tümör hacim ve Tedavi sonrası tümör hacmikarşılaştırılması .. 30
Tablo 6. Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimlerinin karşılaştırılması. .. 33
Tablo 7. Bazı ülkelerdeki laringeal tümörün yerleşim yerleri 35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Larinksin içtenten görünümü 3
Şekil 2. Larinksin dıştan görünümü 5
Şekil 3. Larinksin Kompartmanları 9
Şekil 4. Cavelieri prensibinde noktalama cetvelinin Aksiyel BT görüntüleri üzerindeki görüntüsü..... 28
Şekil 5. Cinsiyete göre evre gözetmeksizin tümör hacimlerindeki değişim 30
Şekil 6. Tedavi öncesi hacim dağılımı 31
Şekil 7. Tedavi sonrası hacim dağılımı 32
Şekil 8. Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimleri..... 33

KISALTMALAR DİZİNİ

RT	: :Radyoterapi
RKT	: Radyokemoterapi
KT	: Kemoterapi
BT	: Bilgisyarlı Tomografi
MR	: Magnetik Rezonans
5-FU	: 5-fluorourasil
SKL	: Parsiyel suprakrikoid larinjektomi
DNA	: Deoksiribonükleik asit
Gy	: Gray

GİRİŞ

Laringeal karsinom baş-boyun bölgesinin en sık kanseridir ve bu bölgedeki tümörlerin %30 ile %40'ını oluşturur(1). En sık 50 yaş üzerinde görülürler. Etyolojisinde sigara da dahil olmak üzere birçok etken rol oynamaktadır(2). Diğer organ maligniteleri ile prognoz yönünden kıyaslandığında nispeten daha iyi tümörlerdir. Bunun en önemli nedenlerinden biri de bu hastalığa erken tanı konma şansının yüksek olmasıdır(2). Larinks kanseri yönetimi geleneksel radyasyon ve cerrahi müdahaledir, ancak şu anda, giderek daha ileri evre tümörler için organ koruma stratejileri üzerine odaklanmıştır(3).

Evre I-II larinks kanserli hastalarda tedavi seçeneği RT ya da cerrahidir. Önerilen yaklaşım, yalnızca bir tedavi modalitesinin kullanımıdır. Evre III-IV hastalarda ise primer tümör lokalizasyonu ve yüküne göre tedavi kararı verilmelidir. Cerrahi sonrası lokal-bölgesel başarısızlık riski yüksek olan hastalara uygulanan postoperatif RT ile lokal kontrol ve sağkalım artışı sağlanabilir.

Tanı klinik şüphe ile genel anestezi altında yapılacak direk laringoskopi ile alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konur(4). Endoskopik olarak mukozal lezyonlar değerlendirilebilir ancak derin invazyon değerlendirilemez(5). Radyolojik olarak derin dokuların değerlendirilmesi, erken tanı doğru evreleme ile tedavi seçiminde belirgin fayda sağlar(6).

Herhangi bir yapının ilgi hacimleri, doku veya organ histolojik dilimleri, MR(Magnetik Rezonans) ve BT(Bilgisyarlı Tomografi) görüntüleri veya başka uygun bir görüntüleme tekniği ardışık seri kesitler ile hacim ölçümü Cavelieri prensibi kullanarak, önyargısız tahmin edilebilir(7-10).

Bu yaklaşım ile hacimleri tahmin etmek için birkaç basit koşullar gereklidir;

I. İki görüntü arasındaki dilimlerin birbirine parelel olması
II. Görüntüler arası mesafenin bilinir olması
III. Örnekler sistematik tesadüfi kuralı kullanarak seçilmeli
IV. Çalışmaya başlamadan önce hem hata ve varyasyon katsayısıhem de set ve stereolojik ilkelerine görüntüleme tekniklerinin kullanımını modifiye etmek için bir pilot çalışma yapılmalıdır(10-13).

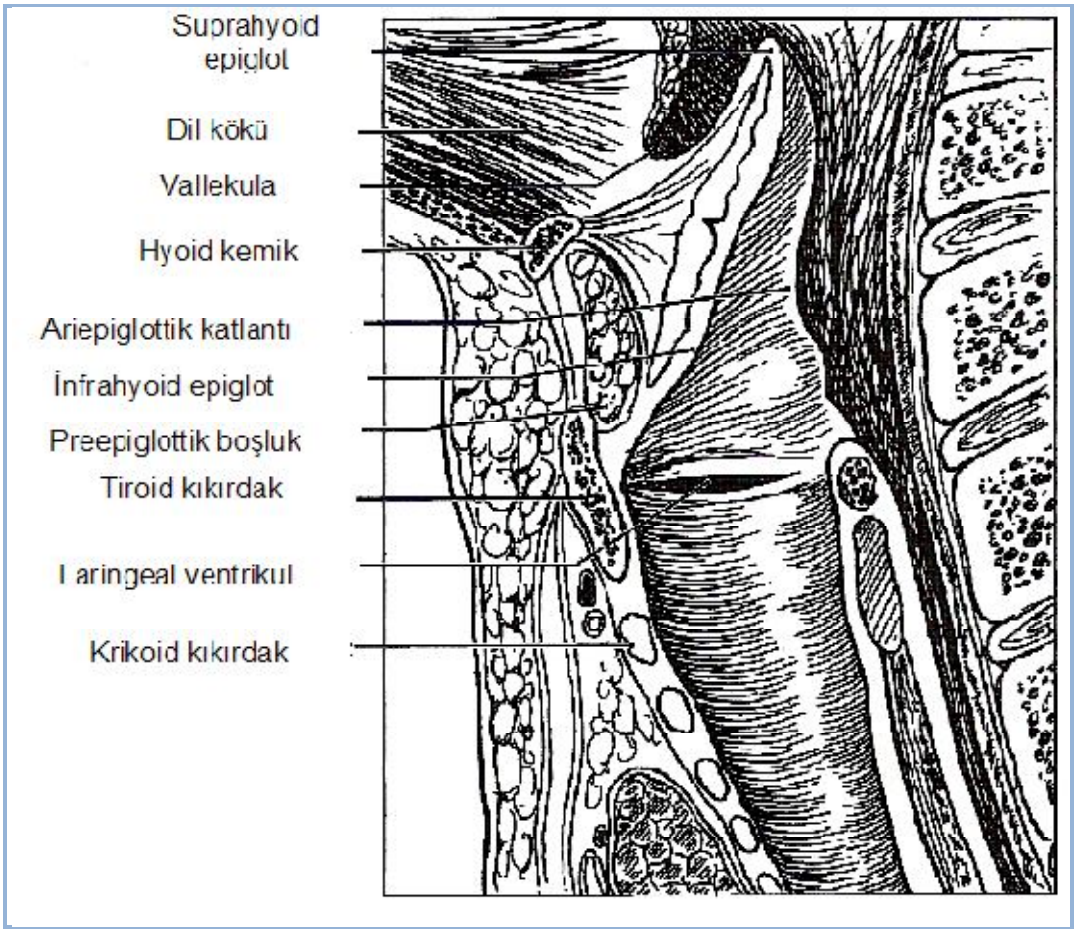
Cavelieri metodu kullanılarak BT görüntüleri üzerinden farklı tümör volümlerini tahmin eden birkaç çalışma vardır(9, 14, 15).

Bu tezin amacı radyoterapi ve radyokemoterapi öncesi tümör hacim ile,tedavi sonrası tümör hacminin BT görüntüleri kullanılarak Cavelieri prensibi ile hesaplamak ve tedavinin etkinliğini karşılaştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Larinks Anatomisi

Larinks boyunda, dil köküyle trakea arasında yer alan kıkırdak çatı üzerine membranlar, ligamanlar ve kasların oturması ile oluşmuş bir organdır. Konuşma solunum ve yutma gibi temel fonksiyonları vardır. Larinks boyun damar sinir paketi arasında ve 3.-6. boyun omurları seviyesinde bulunur. Fakat çocuklarda ve kadınlarda biraz daha yukarıda yer alır. Yenidoğanda atlasın alt kenarı ile 4. boyun omurunun alt kenarı arasında uzanır. Daha sonra yavaş yavaş aşağı inerek pupertede erişkinlerdeki posizyonunu alır(16, 17).



Şekil 1. Larinksin içtenten görünümü

1.1.1. Larinks kıkırdakları

Tiroid kıkırdak: Larinksin en büyük kıkırdağıdır. Sağlı sollu dört köşeli kıkırdaktan oluşur. Laminanın orta hatta birleşmesi, erkeklerde 90 derece ve kadınlarda 120 dereceye kadar olan bir açı oluşturur. Birleşim hattının hemen üst kısmında insisura troidea süperior adı verilen bir çentik vardır ve bunun önünde erkeklerde daha belirgin olmak üzere, subkutan olarak hissedilen adem elması adı verilen çıkıntı gözlenir. Laminanın arka kenarları, yukarı ve aşağı doğru birer çıkıntı şeklinde uzanır, Üstteki çıkıntıya kornu süperior, alttaki çıkıntıya ise kornu inferior denir. Laminanın dış yüzünde bulunan ve öne aşağı doğru uzanan çıkıntıya linea obliqua denir.

Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü perikondrium ile örtülüdür. Kıkırdağın iç yüzü oldukça düzdür. İç yüz tiroid notch ile alt kener arasındaki mesafenin yaklaşık ortasında küçük bir kabartı vardır. Buraya ön komissür tendonu (Broyle's ligamanı) yapışır. Perikondrium içermeyen bu bölge kanser invazyonu açısından önemlidir. Tiroid kıkırdağın üst kenarına trohiyoid membran, alt kenarına krikoid membran ve ligaman yapışır(16, 17).

Krikoid Kıkırdak: Larinks kıkırdaklarından en sağlam ve kalın olanıdır. Larinksin en alt bölümünde bulunan bu kıkırdak, şekil itibariyle bir yüzüğe benzer. Ön kısmı dardır ve arkuskrikoidea adını alır. Yakalaşık 5-7 mm yüksekliğindedir. Laminanın ön-üst yüzeyinde aritenoid kıkırdak ile eklem yapan iki eklem yüzü bulunur. Kıkırdağın her iki arka-yan yüzeyinde tiroidin inferior kornularıyla eklem yapan yüzey mevcuttur. Laminanın arka yüzeyinde özafagusun longitudinal liflerinin yapıştığı çıkıntı vardır. Arkus alt kenarı yanlarda krikotrakeal ligaman vasıtasıyla 1. trakeal halkayla birleşir(16, 17).

Epiglot: Yaprak şeklinde olup, dil kökünün ve os hyoideum'un arkasında ve vestibulum larinksin önünde yer alır. Yukarı kısmı geniş olan cartilago epiglotica, aşağı indikçe daralır ve petiolus denilen sapla sonlanır. Petiolus, ön komissürün üzerinde tiroid laminaya yapışır. Epiglotun ön-orta kısmı dile, bir adet median ve iki adet lateral glossoepiglottik plika ile tutunur. Bu plika ile dil kökü arasında kalan çöküklük vallekula olarak adlandırılır. Epiglot hiyoide ön alt yüzeyinde hyoepiglottik ligaman ile bağlanır. Epiglottun lateralinde farinks lateral duvarına uzanan kıvrıma farengoepigottik

plika adı verilir. Yutkunma esnasında epiglot yukarı ve öne doğru hareket ederek larinks girişini kapatıp, bolus geşmesini sağlar(16, 17).

Aritenoid kıkırdak: Bu kıkırdaklar çifttir ve larinksin arka tarafında kirikoid kartilajın üst kenarlarının yan taraflarına oturur. Fonksiyon olarak krikoidle beraber larinksin en önemli yapısal elemanı olarak kabul edilir. Posterior yüzeyi konkav olup transvers aritenoid kasa yapışır. Anterolateral yüzeyde apekse yakın, öncelikle geriye doğru gidip sonra öne vokal proçese doğru kıvrım yapan, arkuat bir çıkıntı vardır. Bu çıkıntı anterolateral yüzeydeki çukuru oluşturur. Üstte yer alan üçgenimsi çukura ventriküler plika alttaki oblongoid çukura ise vokal adele ve lateral krikoiaritenoid kas yapışır. Aritenoidlerin medial yüzü larinks mukozası ile örtülüdür ve alt kenarı ile rima glottisin interkartilejinöz bölümünün lateral sınırını oluşturur(16, 17).

Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkrdakları): Aritenoid kıkırdağın tepesiyle eklem yapan iki küçük kıkırdaktır. Fibroelastik yapıda olup, arkaya ve mediale doğru uzanır (16, 17).

Küneiform kıkırdaklar (Morgagani ve Wirsberg kıkırdaklar): Ariepiglottik plika içinde, fibroelastik kıkırdak yapısındadır. Her zaman bulunmayabilir(16, 17).



Şekil 2. Larinksin dıştan görünümü(14).

1.1.2. Larinksin eklemleri

Krikotiroid eklem: Tiroid ve krikoid kıkırdaklar arasında yer alır. Eklemin hertarafını saran, iç yüzeyi ince bir sinovyal zarla kaplı kapsülü vardır. Her iki tiroid korpusun üzerinden geçen transvers bir hat üzerinden rotasyon hareketi ile kornu üzerinde öne ve arkaya sınırlı kayma hareketi yapar(16, 17).

Krikoaritenoid eklem: Aritenoid kıkırdaklar ve krikoid kıkırdak arasında yeralır. Bu eklemde yapılan hareketlerin en önemlisi aritenoid kıkırdağın vertikal eksen etrafında yaptığı rotasyon hareketleridir. Rotasyon sırasında vokal kordlar abduksiyon ve adduksiyon hareketini yaparlar prosesus vokalisler içe yada dışa doğru hareket ederler.

1.1.3. Larinksin ligaman ve membranları

Larengeal iskeletin bir arada tutunması çeşitli ligaman ve membranlarla sağlanır. Larinksin ligamentleri, katmanları ve kıkırdakları birbirine bağlarken, düz müköz membran daha çok larinksin medial yüzünü kaplar. Larinkstebulunan Tirohyoid, Kuadrangüler, Krikovokal Membranlar ve Krikotiroid, Krikotrakeal, Tiroepiglottik ve Hyoepiglottik ligamentler önemli anatomikyapılardandır(16-18)

1.1.4. membranları

Tirohyoid membran: Tiroid kıkırdak ile hyoid kemik arasında uzanır. Bumembranın lateralindeki boşluktan arter, ven ve sinirler geçer.

Konus elastikus: Krikoid kıkırdaktan vokal ligamente uzanan elastik birmembrandır. Glottik ve subglottik alanı paraglottik mesafeden ayırır.

Kuadrangüler membran: Aritenoid kıkırdak ve epiglot arasında uzanan incesubmukozal bağ dokusundan oluşur.

Krikotiroid membran*:* Tiroid kıkırdak alt kenarından krikoid kıkırdak üstkısmına uzanır (16-19).

1.1.5. Larinksin kasları

Larinksin kasları intrinksik ve ekstrinksik olarak iki gruba ayrılabilir.

Larinksin intrinksik kasları:

Krikotroid kas: Krikoid kıkırdağın dış yüzünden başlayarak lifler iki demete ayrılarak krikoid ve tiroid kıkırdak arasını doludurur. Oblik olarak seyreden medial kısmı aritenoidlerin geriye gitmesini sağlar ve vokal kordları uzatarak gerer. İkinci kısım tiroid kıkırdağın alt kenarından posteriora doğru uzanarak, süperior ve laterale yönlenir.

Posterior krikoaritenoid kas (m. Postikus): Kasılmayla aritenoid kıkırdaklar laterale döndürülerek, vokal kordların abdüksiyonu sağlanır. Vokal kord abdüksiyonu yaptıran tekkastır.

Lateral krikoaritenoid kas: Aritenoid kıkırdağa rotasyon yaptırarak, vokal kord addüksiyonunu sağlar. Rekürren larengeal sinirin ön dalı tarafından inerve edilir.

Tiroaritenoid kas: İki parçadan oluşur. Alt ve derin lifler vokal kas olarak adlandırılır. Bu kas aritenoidin kıkırdaları tiroid kıkırdaklara doğru çekerek, vokal ligamentleri gevşetir ve kısaltır. Bu hareketle krikotroid kasın antagonisti olarak çalışır. Aynı zamanda aritenoid kıkırdakları medial rotasyon yaptırarak vokal kordlara addüksiyon yaptırır.

1.1.6. Larinksin inervasyonu

Larinks, nervus vagusun dalları olan süperior ve inferior laringeal sinir tarafından inerve edilir.

N. larengeus süperior: N. laringeus süperior sempatik ganglionları anteriordan, internal karotid arteri posteriordan çaprazlar. Mediale doğru ilerledikçe eksternal ve internal olarak iki dala ayrılır. Süperior tiroid arterin dalı olan süperior laringeal arterle tiriod membranı delerek içeri girerler. Eksternal dalı süperior tiroid arterin dalı olan krikotroid arter ile birlikte ilerleyerek krikotiroid kasa ulaşır.

N. larengeus inferior: Krikotroid kas haricindeki kasların inervasyonunu sağlar. Sağ inferior laringeal sinir subklavian arterin hemen üzerinde vagustan ayrılır. Karotis kommünisi anteriortan çaprazlayarak trakeoözefagial oluğa girere. Sol inferior laringeal

sinir vagusun toraksa girdiği karotis kommünis ve arterin ayrılma noktasının önünden vagustan ayrılır.

1.1.7. Larinksin kanlanması

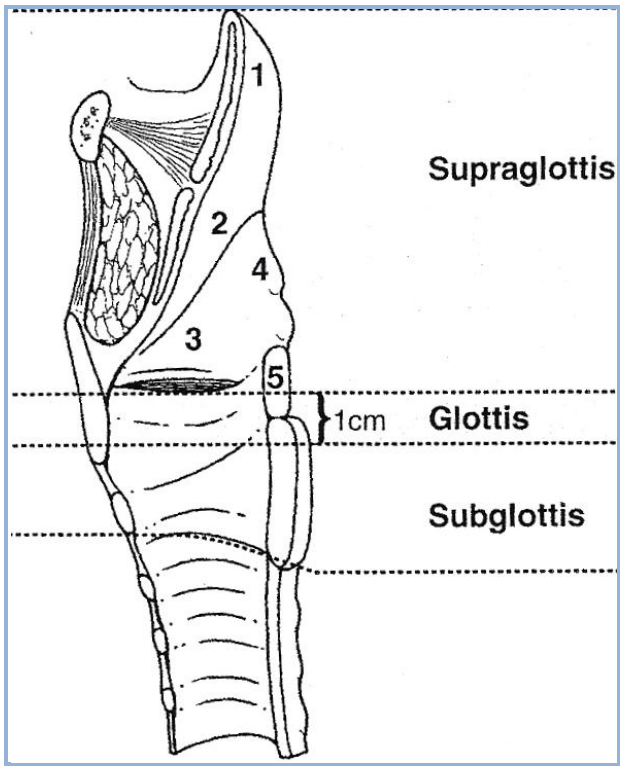
Larinksin ana arterleri süperior ve inferior tiroid arterlerin larengeal dallarıdır. Süperior tiroid arterden ayrılan süperior larengeal arter, larinkse tirohiyoid membranı delerek girer. Vokal kordlara kadar olan larinksi ve piriform sinüsü besler. İnferio laringeal arter ise inferior tiroid arterden ayrılır. İnferior laringeal sinirle larinksi giren arter aritenoide tutunan kasları, ventriküler banda komşu mukozayı ve ventrikülü besler. İki arterin dalları arasında anastomoz vardır.

Süperiorlaringeal ven, süperior laringeal arteri izleyerek internel juguler vene boşalır. İnferior larengeal ven ise subklavian venin tiroservikal turunkusuna boşalır.

Lenfatik drenaj çift taraflı kan akımına paralellik gösterir. Vokal kordlar lenfatiklerden fakirdir, supraglottik ve infraglottik bölgeler arasında doğal bir bariyer oluşturur.

1.1.8. Larinks Boşluğu (Endolarinks)

Larinks kavitesi, fareksle ilişkili olan ve larengeal girişten, trekea ile devam eden krikoid kıkırdak alt kenarına kadar devam eder. Larinks supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölümdenmeydana gelir. Supraglottik larinks yalancı vokal kordlar, ventriküller, aritenoidler, ariepiglottik katlantılar, suprahyoid ve infrahyoid epiglottanoluşmaktadır. Glottik larinks, gerçek vokal kordların üst ve alt yüzleri ile ön vearka komissürleri içerir. Subglottik larinks ise vokal kordların altındakibölümdür. Subglottik larinks vokal kordların serbest kenarının 1 mm altındanbaşlayarak krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanan bölgeyi temsil eder(20).



Şekil 3. Larinksin Kompartmanları (21).

1.2. Larinks Karsinomu

Larinks kanserleri, tüm baş-boyun kanserlerininyaklaşık %45'ini oluşturmaktadır(22). Larinks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Tüm kanserlerin erkeklerde %2,2'sini,kadınlarda %0,4'ünü oluşturur. Çoğunlukla hayatın 6. ve 7. Dekatlarıarasında görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek: kadın oranı 5:1'tir. Larengeal kanserlerin %90'dan fazlasını yassı hücreli karsinom oluşturur(17, 23-25).

1.2.1. Larinks kanserlerinde patoloji

Larinks tümörlerinin %5 den azı bening tümörlerdir. Bunlar papillomlar, kondromlar, miyoplastomlar, lipomlar, hemanjiomlar ve nörofibromlardır(17, 25).

Tümörlerin büyük bir kısmı ise epidermoid karsinom (%90) histopatolojisinde görülmektedir. Ayrıca, %30'unun supraglottik,%65'inin glottik ve %5'inin ise subglottik yerleşimlidir(26).

Yassı hücreli kanser dışındaki tümörler adenokistik, adenokanser, nöroendokrin tümörler ve karsinoidlerdir. Sarkomlarda larinksde rastlanır. En sık rastlanan kondromlar dışında psödosarkom, fibröz histiyositom, leiyomyosarkom, liposarkom, sinovial sarkom diğer rastlanan türlerdir(4).

1.2.2. Larinks kanserlerinde semptomlar

Glottik lezyonlarda ses kısıklığı erken bir belirtidir. Daha ileri glottik lezyonlarda ise boğaz ağrısı, refere otalji ve solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir. Larinks kanserinde en sık semptom ses kısıklığıdır. Vokal kord sınırındaki küçük irregülaritelerde bile sesin kalitesi etkilenebilir ve glottik kanserler erken dönemde semptomatik olurlar.

Subraglotik tümörlerde ise odinofaji ses kısıklığından daha sık rastlanan bir belirtidir. Hasta uzun süre boğaz ağrısından yakınabilir ve kronik farenjitdiye oyalanabilir. Subraglottik tümörlerde her kulağa yansıyan ağrı larinksdeki uyarının her iki organı inerve eden n. vagus aracılığı ile kulakta hissedilmesidir. Bazen tek yakınma boyunda kitledir. Disfaji, hemoptizi, kilo kaybı ve hava yolu obstrüksiyonu subraglottik tümörlerde çok geç belirtilerdir.

Subglottik tümörler larengeal hava yolu tıkanması ortaya çıkıncaya kadar hiçbir belirti vermeyebilir. Krikoid halkanın bütünlüğü tümörün lümen içerisine büyümesine neden olur(4).

1.2.3. Larinks kanserlerinde tanı

Ses kısıklığı yada belli belirsiz boğaz yakınmaları olan hastada vokal kordların, larengeal kıkırdakların, dil kökünün, piriform sinüslerin ve postkrikoid bölgenin üst kısmının üzerindeki mukoza dikkatli şekilde incelenmelidir. Bu muayene ayna veya fiberobtik endoskop ile yapılabilir. Özellikle tuzak bölgeler olan vallekulanın, piriform sinüslerin ve subglottisin dikkatli bir şekilde incelenmesi çok önemlidir. Bu bölgenin en sağlıklı şekilde değerlendirilmesi genel anestezi altında mümkün olmaktadır.

Klinik muayenenin diğer aşaması boyun palpasyonudur. Bu şekilde servikal lenfadenopati varlığı, larinks dışına taşmış tümör varlığı ya da preepiglottik boşluk tutulumu saptanabilir.

Klinik muayene genel anestezi altında yapılacak direk laringoskopi ile tamamlanır. Tümörün nekrotik olmayan kısımlarından biopsi alınır(20).BT klinik ve endoskopik olarak tesbit edilenin dışındaki tümör yayılımını, preepiglottik ve paraglottik boşluklara yayılımı ve kartilaj erozyonunu gösterebilir. Tiroid kartilaj harabiyeti en iyi BT ile değerlendirilebilir (27). BT tümörün hacmi, uzanımı, kıkrdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler veriri. Manyetik rezonans ise submukozal tümör uzanımını tomoğrafiden daha iyi gösterir. BT' nin daha ucuz olması ve boyun metestazlarını göstermekte MR'ın üstünlüğünün olmaması nedeniyle tercih edilir(28).

1.2.4. Larinks kanserlerinde evrelendirme

Larinks kanserleri evrelemesi, American Joint Committee on Cancer(AJCC, 6. baskı, 2002) ve AJCC ile aynı olan International Union againstCancer (UICC, 6. baskı, 2002) evreleme sistemine göre yapılmaktadır(29)

Evreleme ile ortak bir dil oluşturulmakta ve çalışma sonuçları karşılaştırılabilmektedir. Tümör-Nod-Metastaz (TNM) Evrelendirme sistemi Tablo-1 ve 2'de belirtilmiştir. Tablo-1, bu anatomik lokalizasyondaki tümörlerin tümörtanımlamasının detaylarını göstermektedir. Tablo-2 ise lenf nodu ve metastatikklasifikasyonu ve önerilen evreleme gruplarını(30, 31).

Tablo 1. Farklı Anatomik lokalizasyonlardaki tümörlerin tariflemesi

Primer tümör(T): Tx Primer tümör değerlendirmesi yapılamamış T0 Primer tümör kanıtı yok Tis Karsinoma in situ
Supraglottis*:* T1 Tümör supraglottisin bir bölümünde sınırlı ve vokal kord hareketleri normal T2 Larinks fiksasyonu olmaksızın supraglottisi saran bölgelerden birden fazlasında mukoza invazyonu ya da glottis ya da subglottisin dış bölgesinin invazyonu (örneğin; dil tabanı mukozası, vallekula, priform sinüsün medial duvarı) T3 Tümör larinkste sınırlı ve vokal kord fiksasyonu var ve/veya postkrikoid bölge veya preepiglottik dokulardan birine invazyon var T4a Tiroid kartilajına tümör invazyonu ve/veya boyun yumuşak dokularına (tiroid ve/veya özofagus) invazyon T4b Prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu
Glottis*:* T1 Tümör vokal kordlarda sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir), vokal kord hareketleri normaldir T1a Tümör bir vokal kordda sınırlıdır T1b Tümör her iki vokal kordu da tutar T2 Tümör, supraglottis ve/veya subglottise yayılır veya bozulmuş vokal kordhareketleri söz konusudur T3 Vokal kord fiksedir, tümör larinkse sınırlıdır T4a Tümör tiroid kartilajına invazedir ve/veya trakeaya, boyun yumuşak dokularına (tiroid, farinks gibi) invazyon vardır T4b Prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu
Subglottis: T1 Tümör subglottise sınırlıdır T2 Tümör vokal kordlara yayılır, kord hareketleri normal ya da bozulmuştur T3 Tümör larinkse sınırlıdır ancak vokal kord fiksedir T4a Tümör krikoid ya da tiroid kartilajını invaze eder ve/veya diğer (örn: trakea, tiroid ve larinksi içeren boyun yumuşak dokularında) bölgelerde invazyon T4b prevertebral aralık, karotisler yada mediastene tümör invazyonu

Tablo 2. Lenf nodu ve metastatik klasifikasyon ve tümörün evrelemesi

Bölgesel Lenf Nodları (N): Nx Değerlendirme yapılamamış N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Büyük çapı 3 cm'nin altında ipsilateral tek lenf nodu metastazı N2 Büyük çapı 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya büyük çapı 6 cm'den fazla olmayan multipl ipsilateral lenf nodları ya da büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları N2a Büyük çapı 3 cm'den büyük, 6 cm'den küçük ipsilateral tek lenf nodu metastazı N2b Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan multipl ipsilateral lenf nodları N2c Büyük çapı 6 cm'den büyük olmayan bilateral ya da kontralateral lenf nodları N3 Büyük çapı 6 cm'den büyük lenf nodu metastazı varlığında
Uzak metastaz (M): Mx Değerlendirme yapılamamış M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var
Evrelendirme: Evre 0 Tis N0 M0 Evre I T1 N0 M0 Evre II T2 N0 M0 Evre III T3 N0 M0 T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0 Evre IVA T4 N0 M0
T4 N1 M0 Herhangi T N2 M0 Stage IVB Herhangi T N3 M0 Stage IVC Herhangi T Herhangi N M1

1.3. Larinks Kanserlerinde Tedavi

1.3.1. Glottik kanserler

Glottik karsinom genellikle supraglottik YHK göre daha az agresiftir. Histolojik olarak iyiden orta dereceya kadar diferansiye olup, erken hastaklık boyun meteztazı olmaksızın uzun süre glottik mesafede sınırlı kalır. Bunun olası nedenleri vokal korddaki seyrek submukozal lenfatik ağ ve iyi diferansiye bir karsinomun biyolojik davranışıdır(4, 20).

Erken evre glottik kanserlerde (T1N0) kabul gören tedavi şekilleri lazerile eksizyon, laringofissür, parsiyel larinjektomi ya da RT'dir(32, 33).Semptomlar çoğu tümörün vokal kord serbest kenarının ön üçte birlik kısmından köken alması ve ses kısıklığına neden olması nedeniyle erken dönemde başlar. Erken evrehastalık konservatif cerrahi yada radyoterapi ile elektif boyun tedavisine ihtiyaç olmaksızın başarı ile tedavi edilebilir(34). Erken evre glottik larinks kanserlerinde küratif RT ile beş yıllık lokal kontrol oranları; T1 olgulariçin %80-95, T2 olgular içinse %50-85 arasındabildirilmektedir(35-38).Sıklıkla total larenjektomi ile sağlanan kurtarma cerrahisi eşit oranda maliyet ve morbidite oranına sahiptir. Nadiren seskoruyucu parsiyel larinjektomi yapılabilmektedir(39, 40).

Tedavi seçimini değiştiren tümör anatomisi ile ilgili önemli bulgular azalan önem sırasında olacak şekilde vokal kord hareketliliğinin azalması, subglottik uzanın, ön komissür tutulumu, ve aritenoid kartilaj invazyonudur. Bu durumlarda parsiyel larenjektomiye başvurulmuştur. Radyoterapi ile ilgili seriler analiz edildiğinde en sık başarısızlık olunan bölgeler olarak tesbit edilmişlerdir. Vokal kord mobilitesi tiroaritenoid kasyada, krikotroid eklem tutulumu nedeniyle bozulabilir; budurum da paraglottik bölge invazyonuyla sonuçlanabilir(4).

Radyoterapi için ön komissür her zaman endişeye açıktır. Eski çalışmalar düşük kür oranı bildirmişlerdir; ancak tek modalite olarak T1 lezyonlarda radyoterapi ile %92 kür bildiren çalışmalarda vardır(41).Rothfield ve ark T1 glottik kanserlerdeki radyoterapi başarısızlıkların %50 sinin ön komissürde olduğu saptanmıştır(42).

Erken evre glottik larinks kanserlerinde küratifRT ile beş yıllık lokal kontrol oranları; T1 olgulariçin %80-95, T2 olgular içinse %50-85 arasındabildirilmektedir(35-

38).T_3 glottik kanser değişik tedavi protokoleriyle istatiksel olarak benzer sağ kalım oranı sergiler. Beş yıllık toplam sağ kalım %67'dir.

1.3.2. Subglottik kanser

Bunlar, vokal kordun alt yüzünün kanserleri ile krikoid kıkırdağın iç yüzükanserlerini olusturur ve ender görülür. Bazı çalışmalarda larinks kanserinin sadece %1' inin lokalizasyonu vokal kordun 1 cm altındadır(43). Klinik sıklıkla hava yolu obstrüksiyonu ile ortaya çıkar; çoğu hasta kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisine yanıt vermeyen semptomatik alt solunum yolu hastası olarak kabul edilir.

Hastaların hava yolu yetersizliği olup entübasyon sonrası hemen rahatlama gözlenir. Gerçek Sublottik lezyonlar konus elastikusun (gerçek vokal kordun serbest kenarının 1 cm altı) altından başlar. Lokal olarak yayılarak kartilaj ve tiroid bezini tutar; alt derin juguler, delphian nodu ve paratrakeal lenf nodlarına yayılır(44).

Laringeal çatının sıklıkla invaze olmasında dolayı tedavi total larinjektonomiyi gerektirir. İpsilateral tiroidektomi ve paratrekeal lenf modu diseksiyonu gereklidir. Pozitif nodu ya da derin invazyonu olan vakalara üst mediasteni içerecek şekilde radyoterapi stomal rekürrensi önlemek için gereklidir.

T_4 ya da T_3 evreli ileri glottik karsinomlarda çoğu hastada ipsilateral nodlara dikkat ederek, çünkü % 20 lateral metastaz riski mevcuttur- total larinjektomi gereklidir. Bir buçuk cm'den büyük tümörler, Sublottik uzanım lateral paratrakeal yada anterior pretrakeal lenf nodlarına metastaz supraklavikuler bölge tutulumuna işaret edebilir(45).Kirchner ve Som transglotik kanserli 52 total larinjektomi spesmeninden 31 tanesinin kartilaj invazyonu gösterdiğini ve genellikle klinik olarak gerçek vokal kord paralizisine neden olduğunu göstermiştir(46). İnvaze kartilaj genellikle ossifiyedir.

Tek başına radyoterapiyle lokal kontrol oranları yalnızca %40'a yaklaşabilmektedir; total larinjektomiyi önlemek için yapılan girişimler katkı sağlamasına karşın, belirgin lokal destrüksiyon ve persistan ödem, korunmuş ancak ciddi şekilde fonksiyonları bozulmuş bir organla kısıtlı hava yolu ve ses kısıklığıyla sonuçlanır. Total larinjektomi ve primer trakeoözefagial şantla birlikte uygun boyun diseksiyonu ve postoperatif radyoterapi T_4 laringeal kanser için tercih edilen tedavidir. T_3 tümörler tek başına larinjektomiye daha uygundur. Çünkü hareketsiz volkan kord ile

radyoterapi tecrübesi oldukça azdır. Literatör bu konuda yüksek rekürrens riskini yansıtmaktadır. Radyoterapi sonrası yaklaşık %40(4, 41, 47).

İleri Evre Hastalık: Organ koruyucu tedavi yaklaşımlarına uygun olmayan, larinksi aşmışileri evre hastalıkta ve koruyucu tedavi sonrası başarısızlıklarda totallarinjektomi gündeme gelmektedir. Geç hastalığa zemin hazırlayan genel ihmalkarlık sıklıkla kronik alkolizim ile birlikte kalp ve karaciğer hastalığı ve ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi sosyal ve medikal hastalıklar ile karakterizedir. Tümör disfajiye neden olur! ciddi kilo kaybı değerlendirip geri döndürülmelidir(48).Tedavi öncesi baryum ile pasaj grafisi yararlı olabilir. BT ileri boyun hastalığını gösteren elektif boyun cerrahisinden önce karotis oklüzyununa işaret edebilir. Laringeal tümörlerden ziyade hipofaringeal tümörler için geçerli olmak üzere derin posterior invazyon cerrahide sağlam sınırları imkansız kılabilir.

Osbtrüktif laringeal lezyonlar artmış lokal yada stomal rekürrens riskine rağmen trakeotomi ile tedavi edilirler. Endoskopi esnasında lazer yada direkt olarak cerrahi forsepsle yapılan kitle küçültücü girişim geçici olarak hava yolunu açabilir, aynı zamanda nihai tedaviye karar vermeden önce çalışma ve tartışmaya olanak tanır. Trakeostomi gerekliyse, literatür bilgileri 48 saat içinde ve trakeostomi bölgesini çıkararak bilateral paratrakeal lenf nodu diseksiyonuyla birlikte cerrahiyi önermektedir. Bu tedavi biçimi glottik kanserlerde lokal stomal rekürrensi %3'ün altına indirmektedir. Daha sonraki rezeksiyon planlanarak, onkolojik prensiplere uygun olacak şekilde, yüksek bir trakeostomi tercih edilmelidir.

Cerrahi dışı yaklaşımların temeli 1991 yılında Veterans Affairs (VA)Larinks Kanserleri Çalışma Grubu'nun yapmış olduğu çalışmayadayanmaktadır (104). Bu çalışmada evre III ve IV larinks kanserli olgularda, standart tedavi olan cerrahi ile, KT (sisplatin-5-FU) sonrası cevap verenhastalarda RT uygulanan kol ve vermeyen hastalarda ise cerrahi uygulanankol karşılaştırılmıştır. Sıklıkla tümör supraglottik yerleşimlidir. Cerrahi dışıyöntem uygulanan tedavi kolunda hastaların %64'ünde larinkskorunabilmiştir. Her iki kolda da iki yıllık sağkalım oranı % 68'dir. Her ikitedavi kolunda da 10 yıllık izlem süresinde sağkalım açısından anlamlıfarklılık yoktur.

Larenjektomi sonrası stomal rekürrens ciddi bir sorundur. Rekürrens oluşumu paratrakeal nod tutulumu, tiroid bezi tutulumu veya preoperatif trakeostomomide

olduğu gibi taze stomaya tümör implantasyonu gibi yollarla açıklanır. Bazı yazarlar trakeostomi gerekliliğinde acil larinjektomi yapılmasını önermektedir(49). Diğer yazarlar bu teze karşı çıkmaktadır, ancak geniş seriler delphian nodu ve paratrakeal drenaj yoluyla rekürrense olanak sağlaması nedeniyle subglottik kanserin stomal rekürrensle en sık ilişkili olduğunu göstermiştir(50).

Stomal rekürrensin agresif tedavisinin dahi morbiditesi yüksek bir girişim olması ve sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanmasından dolayı rekürrensin önlenmesi esastır. İnfiltrasyon riski yüksek olduğunda tiroid bezi en azından ipsilateral olarak çıkartılır ve bilateral paratrakeal lenf nodu diseksiyonu postoperatif radyoterapi ile birlikte uygulanır. Geniş larinejektomi serilerindeki 15 stomal rekürrensin 12 tanesi başlangıç subbglottik bölgededir(51). Tedavi öncesinde trakeostomi açılmayanlarda reküürrens riski %24 iken açılanlarda bu oran % 30'dur. Glottik ve subglottik hava yolunu daraltan yeni tanı almış bir karsinomla karşılaşan cerrah larinjektomiye yönelmeden önce skuamoz hücreli karsinom tanısını doğrulayan patoloji sonucunu beklemelidir. Nadir olmasına rağmen frozen yanıltıcı olabilir, hasta entübe yada trakeostomili olarak biyopsi değerlendirilmesi 48 saat içinde tamamlanacak şekilde bekletilmeli ve larinjektomi hasta kabul ediyorsa yapılmalıdır.

Palpabl lezyonu olan, subglottik tümörü bulunan, 1 cm'den fazla subglottik uzanımlı glottik tümörü olan ya T4 glottik ya da T4 priform sinüs tümörlü hastalarda hemitiroidektomi veya subtotal tiroidektomi önerilmektedir. Bu tiroid spesmenlerinin %3 ile %8 'inde kanser saptanmaktadır. Pozitif Delphian nodu veya kartilaj destrüksiyonu durumunda gland tutulumu akla gelir.

Geniş laringeal ve tiroid cerrahisiyle birlikte radyoterapi alan hastalarda tiroid fonksiyonları azalır. Tedaviden aylar sonra laterjik veya depresif görünen hastanın hipotirodisi olabilir; bu durum geç ortaya çıkabilir(52, 53). Takip döneminde labaratuar çalışmaları altıncı ayda, birinci yılda ve klinik olarak gerekli olduğunda önerilmelidir. Hipotiroidizm riski, radyoterapiden sonra %20, larinjektomi ve ipsilateral tiroid lobektomiden sonra %50, cerrahi ile radyoterapinin birlikte uygulanmasından sonra %65'den fazladır(14, 54).

1.3.3. Supraglottik kanser

Supraglottik kanserin tedavisi açıktır; ancak her zaman boyun hastalığı göz önünde bulundurulmalıdır. Erken evrelerde dahi hastaların 1/3'ünde palpableservikal lenf nodu metastazı varlığı ya da 1/3'ünde elektif boyundiseksiyonunda subklinik nodal tutulum olması nedeniyle primer tümöre ekolarak boyun lenfatiklerinin tedavisi gereklidir(55-57). Erken supraglottik (epiglottik tümörler) tümörler suprahiyoiddirler ve endoskopik olarak eksize edilebilir. Bu durumda elektrokoter yada karbondioksit lazer kullanılabilir. Suprahiyoid lezyonlarda bu tekniğin güvenilirliği en üst seviyededir; çünkü preepiglottik bölge tutulumu yok gibidir.

Erken ya da orta evre supraglottik larinks kanserlerinde ses koruyucutedavi seçenekleri supraglottik larinjektomi ya da RT'dir(55, 57, 58). Lokal kontroloranları cerrahi serilerde %80 ile %90 aralığında değişmektedir ancakhastaların büyük bir kısmı cerrahi sonrası RT almışlardır (58).

Glottikbölge ve aritenoid tutulumu olmayan T2 ve T3 tümörlerde standart tedavişekli horizontal supraglottik larinjektomidir. Avrupa'dan çıkan çalışmalar da, seçilmiş supraglottik kanserlerin endoskopik olarak lazerle tedavilerinde çok iyi sonuçlar bildirmiştir. Ancak infrahiyoid tümörlerde sadece lazer rezeksiyonuyla o kadar iyi sonuçlar alınamaz. Endoskopik lazer parsiyel larinjektomi prosedürü bu amaç için dizayn edilmiş çift valvli laringoskop gerektirir ve genel kanser cerrahisi prensiplerinin tersine suprahiyoid epiglotun sagital olarak kesilmesi ve kesi sonrası infrahiyoid supraglottisin bölünmesi ve bu şekilde tümör invazyonunun değerlendirilmesiyle uygulanır. Spesmen çıkartılarak frozena gönderilir. Preepiglottik boşlukta spesimene katılır ve sıklıkla (%50) bu bölge makroskopik ya da mikroskopik olarak infiltredir. Rezeksiyon tiroid kartilaj perikondriumu ve tirohiyoid membran dahil bütün dokuyu çıkarmayı gerektirebilir. Endike olduğunda yalancı kordlarda rezeke edilir

Lazer supraglottik larinjektomi ile ilgili Amerikada tecrübe artmıştır. Bu tekniğin oral diyete daha çabuk dönülüp dönülmediği, trakeostomiye gerek duyulup duyulmaması, boyun tedavisine ayrıca dikkat edilme fırsatı sunması, postoperatif küçük alanlı radyoterapinin daha iyi sonuçlar vermesi, eşit tedavi oranları ve supraglottik

larinjektomi ve boyun diseksiyonuna göre daha ekonomik sonuçlara sahip olup olmadığı hakkında daha geniş seriler ile yapılacak değerlendirmelere ihtiyaç vardır(4).

Glottik (tiroidkıkırdak iç korteks erezyonu dahil) ya da paraglottik boşluk tutulumu olan, enaz bir aritenoid kıkırdağı korunmuş ve subglottik uzanımı olmayan T3supraglottik kanserlerde kriko-hyoido-peksi ya da kriko-hyoido-epiglotto-peksiile birlikte parsiyel suprakrikoid larinjektomi (SKL) yapılması düşünülebilir.

Supraglottisten öteye lokal uzanım preepiglottik bölgeyi bir çatı gibi kapatan hiyoepiglottik ligaman tarafından engellenir. Kanser hücrelerinin kollajen liflerini ayırarak en güçlü membran bağlantılarının olduğu bölgelerin perikondiriumundan bir yol buldukları düşünülmektedir. Ön komissür ve krikotiroid membrandan ekstralaringeal yayılım bu teoriyi desteklemektedir(4).

Larinks ventrikülünden mokozal uzanımınkısıtlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bazen paraglottik boşluğa uzanan tümörde yayılım mukozal hastalık olmadanda görülebilir(4).

Bu durum görüntüleme ile de gösterilebilir, bu da en iyi şartlarda larinks tümörüne giriş yapmadan önce uygulanmalıdır. Bazı yazarlar paraglottik bölge invazyonu ile ilgili tecrübelerine dayanarak, mukozal hastalık olmadan görülen vokal kard paralizisinin bu invazyonun habercisi olduğunu belirtir. Bu tarz bir paraglottik invazyon parsiyel laringeal cerrahi şansını azaltır aynı zamanda tek başına radyoterapiyi de güçleştirir.

T_1'den T_3'e kadar tanımlanan (preepiglottik bölge invazyonu cerrahi rezeksiyonu değiştirmez ancak lezyonun evresini artırır) sınırlı supraglottik tümörler vokal kordlar mobil ise sıklıkla supraglottik larinjektomi ile tedavi edilirler. Som dilkökü kaslarını tiroid bir kartilaj perikondriumuna süture etmenin fistülsüz primer kapanma için yeterli olduğunun öne sürmüştür. Sompreepiglottik bölgenin tüm onkolojik sınırlarının rezeksiyona dahil edilmesi gerektiği konusunda ısrarlı olmuştur (59).

Supraglottik larinjektomi için hasta seçimi önemlidir. Genç, güçlü, iyi motivasyonu olan, rekürren pnömoniyi önleyecek ve tatminkar şekilde beslenebilecek, iyi akciğer rezervine sahip hastalar en iyileridir. Hastalar postoperatif erken dönemde ortaya çıkabilecek hafif orta şiddetli olan ve hayatları boyunca bir şekilde meydana

gelebilecek aspirasyonu tolere edebilmelidir. Pulmoner yetmezlik larinjektomiye dahi gidebilir. FEV1 değerinin ve FEC değerinin %50 ve altında olmasının aspirasyon için uyarıcı olduğu tespit etmelerine karşın çoğu cerrah pulmoner testlerin değerine inanmamaktadır. Hatasnın günlük yaşamı ile ilgili tüm fonksiyonlarını değerlendiren iyi bir anemnez ve merdiven çıkmak gibi basit klinik testler daha iyi bilgi ve öngörü sağlarlar(60).

Supraglottik lezyonu olan tam kür radyoterapi almayan hastalar atlanmış submukozal tümör yayılımı nedeni ile de yüksek risk altındadır. Bazen asıl tümörün tüm yapısı anlaşıldığında ve rekürren lezyon için yapılan planlama dikkatli olduğunda, iyi bir görüntüleme ile parsiyel laringeal cerrahi mümkündür. Radyoterapi sonrası yara iyileşmesi daha kötüdür, persistan ödeme bağlı morbidite ve radyasyon fibrozisine bağlı faringeal disfonksiyon primer supraglottik larinjektomiye göre daha fazladır(61, 62). Subraglottik larınjektominin limitleri arasında tiroid kartilaj invazyonu veya ön komisür tutulumu yer alır; her ikisi de tümörün önde iç perikondiral kılıfı geçtiğini ve tümör bariyerinin zarar gördüğünü gösterir. Bu yüzden parsiyel cerrahi için yapılan standart cerrahi yüksek risklidir.

Paraglottik boşluk invazyonlarından başka nedenle glottik tutulum ve vokal kord fiksasyonu parsiyel cerrahiye rölatif kontrendikasyon teşkil eder. Bu durumda parsiyel cerrahi öncesi kord paralizisin nedeni bulunmalıdır. Krikoid kartilaj invazyonu açık şekilde supraglottik larinjektomiye kontrentikasyon teşkil eder, çünkü krikoid kartilaj rezeksiyonu ile birlikte larinkisin kısmen korunması ciddi yutma bozukluğuna neden olur. Bilateral aritenoid kartilaj tutulumu supraklottik larinjektomi için kesin kontrendikasyondur.

Supraglottik larinjektomiye göre radyoterapi daha az kontrol sağlar ve daha az fonksiyonel laringeal yapının kalmasına neden olur. Parsiyel cerrahi mümkün ise çoğu kurum supraglottik tümörler için cerrahi önermektedir ve yine çoğu supraglottik lezyonun uzanımı için gerekir ise total larenjektomiyi bile mantıklı bulmaktadır(63, 64).

Supraglottik larenjektomi için %73'lük 5 yıllık sağ kalım bildiren cerrahiseriler vardır(65).Marks ve ark.[164] 4 yıllık sağ kalım için % 50 ve kansersiz sağ kalım için % 74 oranlarını bildirmişlerdir(66). Supraglottik larinjektomiden sonra lokal rekürrens riski % 2-5 olup, klasik subraglottik larinjektomi endikasyonları aynı kalmıştır.

Tümörün ventrikülü geçmeyip petiola uzanmadığı ve vokal kord paralizisine yol açmadığı durumda lokal kontrol beklentisi yüksektir.

1.4. Larinks Kanserlerinde Radyoterapi

Radyasyon enerjisinin tarihi hakkındaki ilk bilgiler 1895 yılında Roentgen isimliarastırmacının bulduğu X ısını ile baslamıs, bunu Curie'lerin 1898'de radyumu keşfi takip etmistir. Radyoterapi iyonizan radyasyon ışınlarının ya da atom partiküllerinin kullanılarak kanser ve bazen de kanser dışı hastalıkların tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Amacı yaşam süresini uzatmak ve hayat kalitesini arttırmak için malign hücrelerin tamamını öldürmek veya onların ileri hücre bölünmelerini veya çoğalmalarını, tümörün etrafındaki sağlam dokulara fazla zarar vermeksizin belirlenen tümör volümüne hesaplanan radyasyon dozunu uygulamaktır(67-69).

Radyoterapide kullanılan radyasyonun yeterli enerjisi varsa atomdan bir ya dadaha fazla elektron kopmasını sağlayabilir. Bu duruma iyonizasyon, bunu yapabilen radyasyona da iyonizan radyasyon adı verilir. İyonlastırıcı radyasyonların canlıda biyolojik bir etkiye neden olabilmesi için buenerjinin canlıyı olusturan hücreler ve dokular tarafından absorblanması ve dokulara dağılması sarttır (70).

İyonizan radyasyonun hücreleri öldürücü etkisinin temel mekanizması hücreiçindeki hayati yapıları etkilemesi, özellikle de DNA'da kopma, kırılma şeklinde hasar meydana getirmesidir. Biyolojik ortamdan geçen radyasyonun DNA üzerinde oluşturduğu etkil doğrudan ve dolaylı yollardan meydana gelir. Doğrudan etkide fırlatılan elektron veya yüklü parçacıklar yolu üzerindeki DNA'da kopma ve kırılmalara sebep olurken dolaylı etkide ise iyonizasyon yapan ışın DNA hasarı oluştururken nükleus içinde de bazı kimyasal yapıları meydana getirir. Bunlara serbest radikaller adı verilir. Dolaylı etki majör doku kısmı olan su (H2O) ile etkileşmesiyle olur. Bu etkileşim sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin (oksidasyon yapan radikal => -OH; redüksiyon yapan radikal => -H) etkilerini oksijen kuvvetle arttırır. Oksijen kaybı ile ortaya çıkanlokal asidik çevre ve serbest radikal temizleyicilerinin (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ortamda bulunuşu dokuyu radyasyondan koruyan en önemli faktördür. Hücreler iyonizan radyasyona genellikle hücre bölünme fazlarından G2 ve mitoz fazında duyarlı olurlar. Dolayısı ile hızlı hücre bölünmesi gösteren dokular

radyasyondan daha fazla, daha yavaş bölünen dokular daha az etkilenirken hiç bölünmeyen dokular ise etkilenmezler(67, 69, 71-73).

Radyasyonun hücre ölümüne yol açtığı mekanizma DNA'da yaptığı hasarabağlıdır ve DNA'daki letal hasar DNA molekülünün fırlatılmıs bir elektron ile direk iyonizasyonu sonucu meydana gelebilir. Radyasyonun bu direk iyonizan etkisi hasarın bir bölümünden sorumlu olup asıl hasar yapan olaylar indirek bir mekanizma ile ortaya çıkmaktadır ve bu mekanizmada, ortamdaki suyun iyonizasyonuna bağlı olarak gelişen serbest radikal olusumu DNA'daki letal hasardan sorumludur(74).

Böylece radyasyon kanserli hücrelerin yok edilmesini sağlarken normal hücreler için de toksik etkilere neden olmaktadır. Dokularda ortaya çıkan radyasyon hasarları ve tipleri, dokuyu olusturan hücrelerin kinetik özelliklerine bağlıdır. Hızlı yenilenen dokularda radyasyon hasarı erken dönemde ortaya çıkarken yavas yenilenen veya hemen hemen hiç yenilenmeyen dokularda radyasyon hasarları geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Hücre yanıtını etkileyen diğer önemli faktörler ise doku duyarlılığı (en az normal doku hasarı ile en fazla tümör kontrolünü sağlayabilen tedavi dozu), zamanla iliskili iyilesme faktörleri (hücre bölünmelerine bağlı olarak sağ kalan hücrelerde ortaya çıkan artıs) ve volum etkisi (tedavi alanında kalan doku kompartmanlarının hacmi)'dir(75).

Radyoterapi esas olarak iki hedefe yöneliktir. Birincisi hastalığı tedavi etmekamacıyla küratif, ikincisi hastalığı tümden yok etmenin mümkün olmadığı durumlarda palyatif olarak kullanılır. Küratif radyoterapi primer radyoterapi, kombine tedavi ve adjuvan tedavi olarak kullanılır. Primer radyoterapi özellikle radyokürabl tümörlerde ana tedavinin radyoterapi ile yapıldığı bir tedavi şeklidir. Amaç kür sağlamaktır. Kombine tedavi iki veya daha fazla tedavi yönteminin birlikte kullanımıyla kür şansının sağlanabildiği tedavi kombinasyonudur.

Genellikle ileri evre kanserli hastalarda cerrahive kemoterapi ile birlikte kullanılır. Adjuvan radyoterapi lokal ve bölgesel nüksü azaltmak için uygulanır. Radikal bir cerrahi operasyonu takip eden ışınlama en sık kullanım biçimidir. Amaç lokal kontrolü sağlamaktır. Palyatif radyoterapi kür şansı olmayan kanserli hastalarda primer tümör ve metastazların lokal veya sistemik etkileri sonucu gelişen birçok semptom ve

bulguların giderilmesinde uygulanan bir radyoterapi çeşididir. Amaç palyasyonu sağlayarak hayat kalitesini arttırmaktır(67, 68).

Radyoterapi baş boyun kanserlerinin hemen hemen tüm evrelerinde tedavi yöntemi olarak önemli rol oynamaktadır. Kanserin erken evrelerinde tek başına tedavi yöntemi olabileceği gibi daha ilerlemiş vakalarda cerrahi, kemoterapi gibi diğer tedavilerle birlikte kullanılmaktadır. Tedavi şansını kaybeden çok ilerlemiş vakalarda ise palyatif olarak kitleyi küçültmek, ağrıyı azaltmak, başka yapılara olan basıyı azaltmak için de radyoterapi uygulanmaktadır (76). Üst solunum ve sindirim yolunun epidermoid kanserlerinde T1 ve T2 evrelerinde yüksek kür oranı ile radyoterapi tek başına tedavi yöntemi olabilmektedir. T3 ve T4 tümörleri eğer cerrahi mümkünse en iyi tedavi şekli cerrahi ve sonrasında radyoterapidir (77).

Supraglottik kanserlerde lenf nodu tutulum riski yüksek olduğundan primer bölge ile birlikte üst, orta ve alt juguler posterior spinal zincir ve supraklavikuler lenf nod alanları da tedavi edilmektedir. Ancak klinik olarak T1 ve T2 tümörlerde klinik ve radyolojik olarak lenf nod tutulumu yoksa sadece lokal radyoterapi yeterli olabilir(78, 79).

İleri T3,T4 lezyonlar, performansı düşük olan ve parsiyel cerrahi sonrası olası solunum sistemi komplikasyonlarını tolere edemeyecek olan hastalar için total larinjektomi ± RT, yalnız RT ya da kemoradyoterapi (KRT) seçenekleri gündeme gelmektedir.

Üst boyun ve tümör bölgesi karşılıklı paralel lateral alanlarla, alt boyun ve supraklavikuler bölge ön alanla tedavi edilir. Lateral alanların üst sınırı dış kulak yolu, alt sınırı larinksi kapsayacak şekilde C5 vertebra altına, arka sınır ise vertebraların spinal çıkıntılarının 1 cm arkasına ve ön sınırda mandibula korpusunun ½ sine kadar uzatılır. Priform sinüs, farenks ve dil köküne yayılımı olanlarda üst sınır retrofarengeal alanı kapsayacak Şekilde kafa tabanına kadar uzatılır. Supraklavikuler alanın üst sınırı lateral alanların alt sınırına, alt sınır sternoklavikuler eklem altına ve yan sınırda supraklavikuler boşluğu içerecek şekilde belirlenir. Subglottik yayılımı olanlarda alt sınır üst mediasteni kapsayacak şekilde karinaya kadar uzatılır(80).

Yan Etkiler: Baş boyun kanserlerinin tedavisinde uygulanan radyoterapiye bağlı gelişenkomplikasyonlar radyasyon hastalığı (iştahsızlık, bulantı, kusma ve letarji), ciltreaksiyonları, uygulandığı bölge cildi ve altındaki dokularda fibrozis, mukozit, tatduyusu kaybı, beslenme problemleri, yüz ve boyunda ödem, kıl dökülmesi, dentalproblemler ve tükürük bezlerinin etkilenmesine bağlı ağız kuruluğu ile kendini gösterenkserostomi olarak sayılabilir. Baş boyun kanserli hastalarda eksternal boyun ışınlaması sonrası hipotiroidizm beklenilmelidir. Bu komplikasyonlar hastalar için büyükmorbiditelere neden olur. Baş boyun radyoterapisine bağlı gelişen komplikasyonlarınönlenebilmesi için birçok ajan denenmiş (antioksidan, antiinflamatuar, sitoprotektan, hematolojik büyüme faktörleri vb.) ne yazık ki, günümüzde halen bu komplikasyonlarıngelişmesini kesin olarak engelleyecek veya tedavi edecek spesifik bir tedavi yöntemibulunamamıştır (21, 81-84).

1.5. Larinks Kanserlerinde Kemoterapi

Larinks kanserlerinde kemoterapinin önemi son yıllarda artmıştır. Larinkskanserlerinde KT tek başına küratif değildir. Bu yüzden primer kullanımalanlarından biri metastatik hastalığın semptomlarının palyasyonu amacıyladır. Bu durumda kemoterapinin sağkalıma katkısı olmamakla birlikte ağrılı lezyonların kısa süre de olsa kontrol altına alması hastanın hayat kalitesini arttırmaktadır. Sisplatin ve 5-fluorourasil (5-FU) kemoterapi kombinasyonu ileri evre larinks kanserlerinde en sık kullanılan rejimdir. Bu rejime toplam cevap oranı % 30-35 olup metastatik hastalıkta genel sağkalım 6 aydır(85, 86). Larinks kanserlerinin medikal tedavisindeki en ilginç bulgu antineoplastik ajanlara karşı relatif duyarlılıktır. Cerrahi ve radyoterapi sonrası lokorejyonel rekürrens gösteren ve performans statüsü kötü olan hastalarda bile tek ajan kemoterapi ile yapılan tedaviyle anlamlı cevaplar alınmıştır(85).

Bu durum küçük hücreli dışı akciğer kanserleri, gastriontestinal malignensiler veya prostat kanseri gibi sık görülen diğer epitelyal neoplazmlardan farklılık gösterir. Daha önceden tedavi edilmemiş hastalarda kemoterapi ile alınan yüksek cevap oranları, bu hastaların tedavilerinde kemoterapinin de yer alması gerekliliğini ortaya koymuştur (87, 88).

Baş-boyun kanserlerinde, tedaviye KT eklenmesi çok yüksek düzeylerde olmasa da genel sağkalım avantajı sağlamaktadır(88, 89). Son zamanlarda kemoterapi, radyoterapi ile beraber ardışık veya konkomitan olarak organ prezervasyonu sağlamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca radyoterapi ile beraber kullanıldığında rezektabl olmayan hastalardaki lokal kontrol oranlarını artırmıştır. Yeni kemoterapötik ajanlar da larinks kanserlerinde kullanılmaktadır. Bunlar taksanlar (paklitaksel ve docetaksel), gemsitabin, topotekan, vinorelbin'dir. Son zamanlarda epidermal büyüme faktör reseptör (EGFR) inhibitörleri ile yapılan çalışmalarda ümit verici sonuçlar bildirilmektedir. Daha önceden platin içeren kemoterapi almış nüks vakalarda tek ajan gefitinib, erlotinib 14 yada cetuximab ile yapılan çalışmalarda %5 ile 15 arasında değişen yanıt oranları rapor edilmiştir(90).

1.6. Steroloji

Düzenli yada simetrik bir şekle sahip nesnelerin hacimleri aşağıdaki matematik formulu yardımı ile kolayca hesaplanır.

V=t x a (1) Formuldeki (V) nesnenin hacmini, (t) nesnenin yuksekliğini ve (a) ise nesnenin taban alanını tanımlar.

Düzensiz şekilli nesnelerin hacimlerini hesaplamak icin değişik yontemler geliştirilmiştir. Düzensiz bir şekle sahip nesnelerin hacmini hesaplamaya yarayacak bir yontem Bonoventura Cavalieri tarafından geliştirilmiştir. Cavalieri, duzenli bir geometrik şekle sahip olmayan üç boyutlu nesnelerin hacimlerinin birbirine paralel dilimlere ayırarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur(91, 92).

Cavalieri yöntemi, canlı organizmalarda ilgilenilen herhangi bir yapı ya da organın hacminin hesaplanması amacıyla son zamanlarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmış bir yöntemdir. Bu yöntem ile önce hacmi hesaplanacak yapı eşit kalınlıkta ve paralel dilimlere ayrılır, her bir dilimin kesit yüzey alanı bulunup, kesit kalınlığı ile çarpılarak ilgili dilimin hacmi hesaplanır vedilimlerin hacimleri toplanarak yapının toplam hacmi hesaplanır. Örneklemede taraflılığı ortadan kaldırmak için ilk kesit, kesit kalınlığı mesafesindeki herhangi bir noktadan alınmaya başlanmalı ve sistematik olarak eşit aralıklı kesitler alınmalıdır. Bu şekilde, kesitler yardımı ile ilgilenilen nesnenin hacminin hesaplanması aşağıdaki formül ile ifade edilir.

hesap1 V = t x (a(+ a(+.....+ an) cm3 (2)

Formüldeki (a(+ a(+.....+ an) ifadesi, n sayıdaki dilimlerin ya da kesitlerin kesit yüzey alanlarını cm^2 cinsinden (t) ise n sayıdaki ardışık kesitlerin cm cinsinden kesit kalınlığını ifade eder (13).

Mikroskobik kesitler veya makroskobik dilimler üzerinde uygulayabileceğimiz Cavalieri hacim hesaplama yöntemi için ilk aşama, ilgilendiğimiz bölgenin izdüşümlerinin (kesitlerdeki görüntülerinin) alanlarını hesaplamaktır.

Stereolojide en sık kullanılan izdüşüm alanı hesaplama yolu, "noktalı alan ölçüm cetvelleri"ni kullanmaktır. Noktalı alan ölçüm cetvelleri birbirlerinden eşit aralıklarla ayrılmış noktalardan oluşan sistematik nokta dizgeleridir.

Böyle bir dizgede, her bir artı işaretinin orta noktası, cetveldeki bir noktayı temsil eder. Bu noktalardan her biri ise, dört adet noktanın arasında kalan bir birim cetvel alanını temsil etmektedir (P(a)). Aralarındaki sabit mesafesi bilinen böyle bir noktalı alan ölçüm cetveli, alanı hesaplanmak istenen herhangi bir kesit görüntüsü üzerine rasgele biçimde atılırsa, yapının kesitteki izdüşümü üzerine isabet edecek noktaların sayısı, bu izdüşümün kesitte temsil ettiği alan miktarıyla doğru orantılı olacaktır. Yani, izdüşüm ne kadar büyükse, içine o kadar fazla sayıda nokta isabet edecektir. Bu noktaların her biri belli bir birimalanı (P(a)) temsil ettiğinden, ilgilendiğimiz izdüşümün sınırları içine düşen toplam nokta sayısının (SPi) bu birim alan değeriyle çarpımı, bize o kesitteki izdüşümün toplam alanının (Ai) tarafsız bir hesaplamasını verecektir (12, 92).

$$Ai = Pi.\ P(a)$$

Kesitlerde ilgilendiğimiz bölgenin izdüşümlerinintoplam alanını hesapladıktan sonra, toplam hacmi elde etmekiçin, bu toplam alan değerini, dilimleri veya kesitlerielde ederken kullandığımız ortalama kesit kalınlığıdeğeriyle çarpmamız yeterli olacaktır. Bu şekilde yapınıntoplam hacminin tarafsız bir hesaplamasını elde edebilmekteyiz (12, 93).

2. BİREYLER VE YÖNTEM

Eylül 2009 ve aralık 2011 tarihleri arasında kriterlere uygun özelliklere sahip Atatürk Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda tanı almış ve takibi yapılmış olan Larinks YHK tanısı alan hastalar çalışma grubuna alınmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edilmiştir, tüm katılımcılara bilgilendirme formu verilmiştir.

Çalışma Grubuna Alınma Kriterleri: Atatürk Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda Larinks YHK tanısı almış, kemoterapi, RT veya cerrahi tedavilerinden herhangi birisi henüz uygulanmamış, larink kanseri nedeni ile opere edilemeyecek (inoperabl hastalar), lariks kanseri tanısı almış ancak operasyonu kabul etmeyen hastalar, ölçülebilir lezyonu olan hastalar ve RT ve RKT alabilmesini engelleyecek, hepatik, renal, hematolojik ve pulmoner hastalığı olmayan hastalar çalışma grubuna alınmıştır.

Çalışma Grubuna Alınmama Kriterleri: Larinks kanseri nedeni ile opere olmuş hastalar, daha önce RT veya RKT alan hastalar RT ve RKT alabilmesini engelleyecek, hepatik, renal, hematolojik ve pulmoner hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

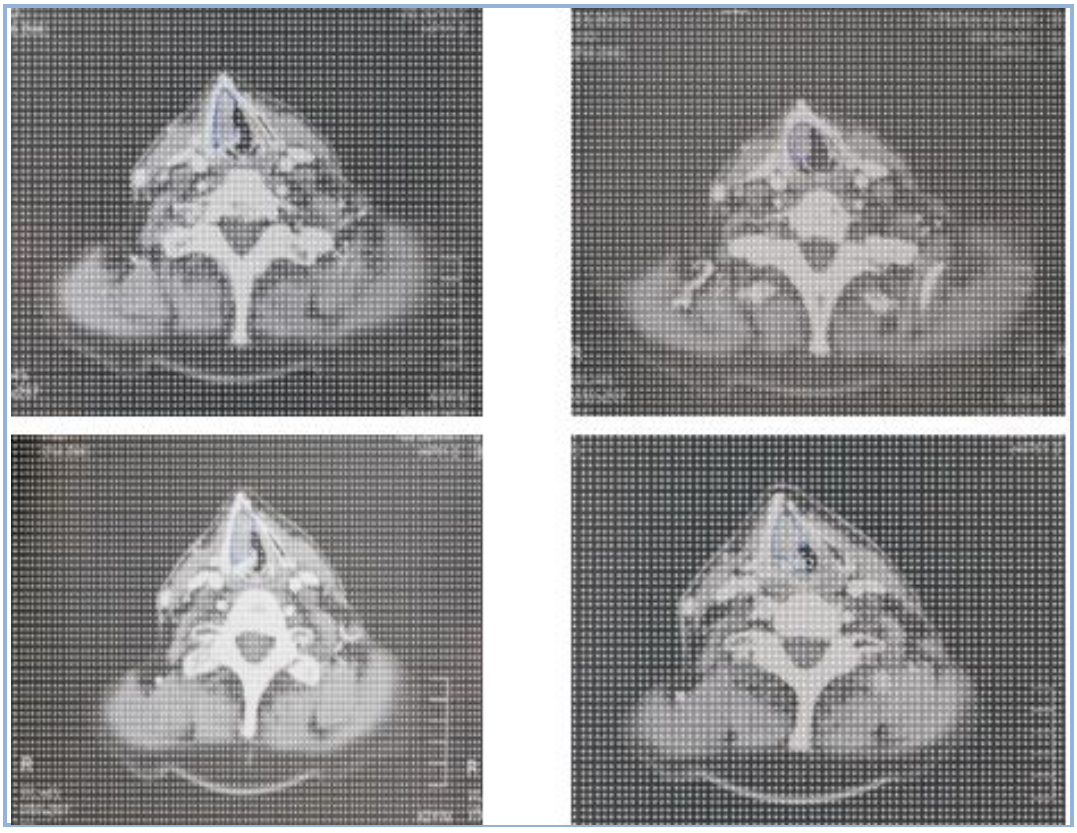
Radyoterapi: RT multilif kolimatörlü lineer akseleratör (LINAC MLC, Siemens) cihazı ile 2 Gy dozluk fraksiyonlarda haftada 5 gün olarak 7 haftada uygulandı. RT başlamadan önce tüm hastalarda termoplastik maskeyle immobilizasyon sağlandı, belli noktalara kurşun belirteçler yerleştirilerek planlama amaçlı BT çekildi, elde edilen görüntüler kliniğimizin 3 boyutlu planlama sistemine aktarıldı. Bu görüntüler üzerinden her hastaya en uygun olacak RT alanları planlandı. Hastalar planlanan RT alanına uygun konformal RT tekniğiyle tedaviye alındı.

Kemoterapi: Hepatik, renal, hematolojik ve pulmoner hastalığı olmayan ileri evre (T3-T4) larinks YHK' lu hastalara Radyoterapiye ek olarak, radyoterapi süresince 5-6 kür 40 miligram/ metrakare'den cispilatin verildi.

Evrelendirme ve Takip: Hastalar 2002'de American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından belirlenen evreleme kriterlerine göre değerlendirildi. Kriterlere uygun hastalara tedavi öncesi T1 ve T2 tümörlere 2 mm, T3 ve T4 tümörlere

5 mm aralıklarla aksiyel planda bilgisayarlı tomoğrafi çekildi. Hastalar RT veya RKT tamamladıktan 2 ay sonra tekrar T1 ve T2 tümörlere 1 mm, T3 ve T4 tümörlere 2 mm aralılarla aksiyel planda bilgisayarlı tomoğrafi çekilerek değerlendirilmeye alındı.

Tümör Hacminin Ölçülmesi: Tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimleri aksiyel planda bilgisayarlı tomoğrafi görüntüleri kullanılarak sterolojik yöntem olan cavelieri prensibine göre hesaplandı ve tümör hacmindeki regresyon evre- evre karşılaştırıldı.



Şekil 4. Cavelieri prensibinde noktalama cetvelinin Aksiyel BT görüntüleri üzerindeki görüntüsü

İstatistiksel analiz: Veriler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak verildi. Verilerin analizinde SPSS 20 bilgisayar programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelendi. Öncesi ve sonrası tümör hacimlerinin karşılaştırılmasında bağımlı örneklemde t testi, evrelere göre önce ve sonraki tümör hacimlerin karşılaştırılmasında wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi $p<0,05$ alındı**.**

3. BULGULAR

Toplam 36 hasta değerlendirilmeye alındı. Çalışmaya alınan hastaların 34'ü (%94,4) erkek, 2'si (%5,6)bayandı (Tablo 3).

Tablo 3. Araştırmaya alınan hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı	Yüzde
Erkek	34	94,4
Kadın	2	5,6
Toplam	36	100,0

Çalışmaya alınan hastaların en düşük yaş 46, en yüksek yaş 85 ve ortalama yaş 64 idi. Her evreden eşit sayıda hasta çalışmaya alındı ve her evrede 9 hasta vardı. Tümörün yerleşim yerleri 22(%61,1) hasta glottik, 10(%27,8) hasta supraglottik ve 4 (%11,1) hasta supglottik idi (Tablo 4). Hastaların hepsinde sigara içme öyküsü pozitifti.

Tablo 4. Tümörün yerleşim yeri dağılımı (%)

Lokalizasyon	Sayı	Yüzde
Glottik	22	61,1
Supraglottik	10	27,8
Subglottik	4	11,1
Toplam	36	100,0

Kliniğimizde larinks YHK tanısı alan ve kriterlere uygun hastalara tedavi öncesi T1 ve T2 tümörlere 1 mm, T3 ve T4 tümörlere 2-5 mm aralıklarla aksiyel planda BT çekildi. T1 ve T2 deki hastalara RT ve ileri evre (T3-T4) RKT verildikten iki ay sonra T1 ve T2 tümörlere 1 mm, T3 ve T4 tümörlere 2mm aralılarla aksiyel planda BT çekilerek değerlendirilmeye alındı.

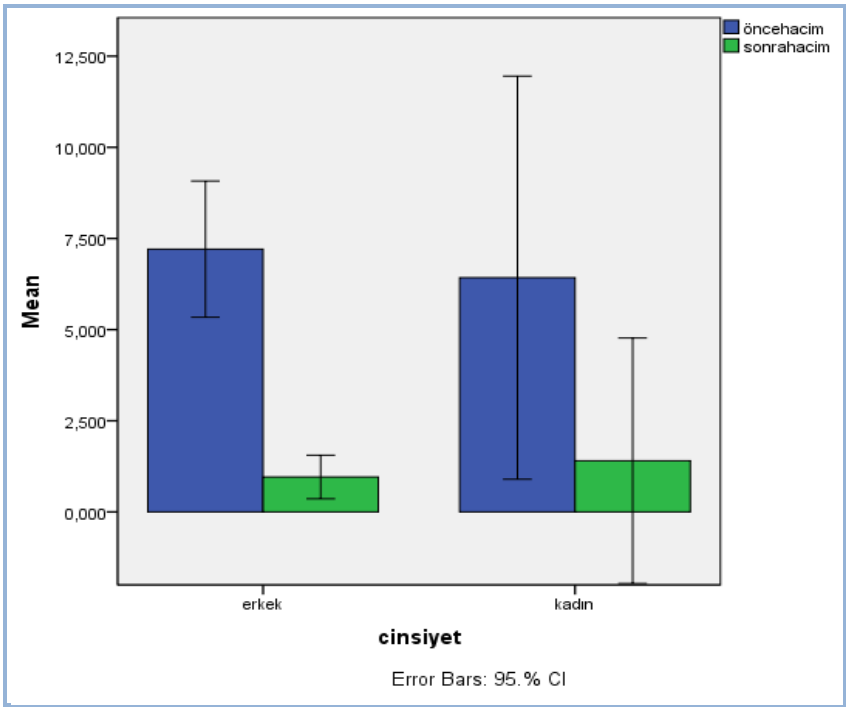
Hastaların tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimleri BT görüntüleri kullanılarak sterolojik yöntem olan Cavelieri prensibine göre hesaplandı.

Tedavi önceki ve sonraki tümör hacimleri evre gözetmeksizin karşılaştırıldı (Tablo 3). Tedavi öncesi ön düşük tümör hacmi 0,61cm^3 iken en yüksek tümör hacmi 18,7 cm^3 idi. Ölçülebilen en düşük tümör hacmi 0,7 cm^3 iken, en yüksek tümör hacmi 7,8 cm^3 olarak ölçüldü.

Tablo 5. Tedavi öncesi tümör hacim ve Tedavi sonrası tümör hacmikarşılaştırılması

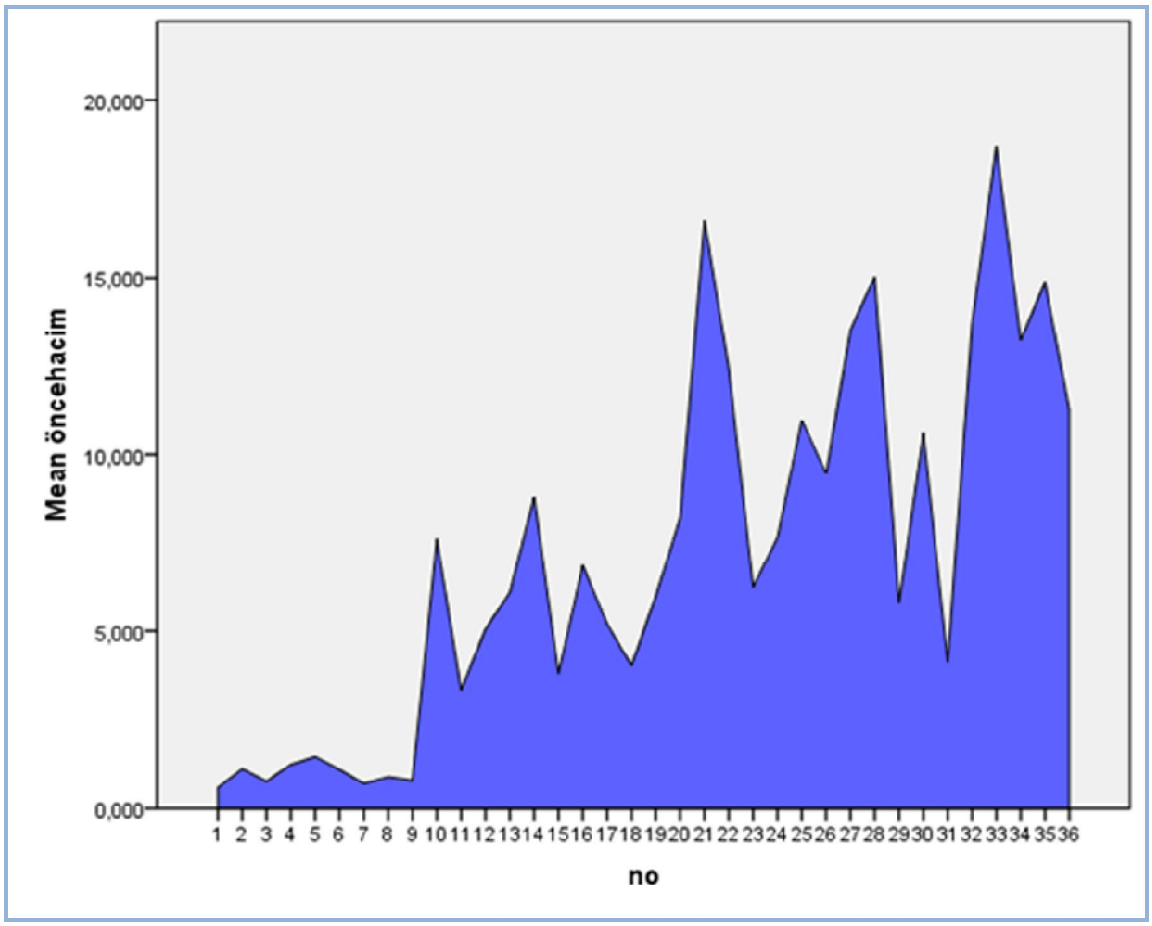
	N	**Minimum**	**Maximum**	**Ortalama**	**Standart sapma**	**p**
Tedavi öncesi tümör hacim	36	0,61	18,70	7,16	5,21	0,000
Tedavi sonrası tümör hacmi	36	0,00	7,80	0,98	1,67	
Yaş	36	46,00	85,00	64,53	10,20	

Cinsiyete göre evre gözetmeksizin tümör hacimlerindeki değişim şekil 4 gösterildi

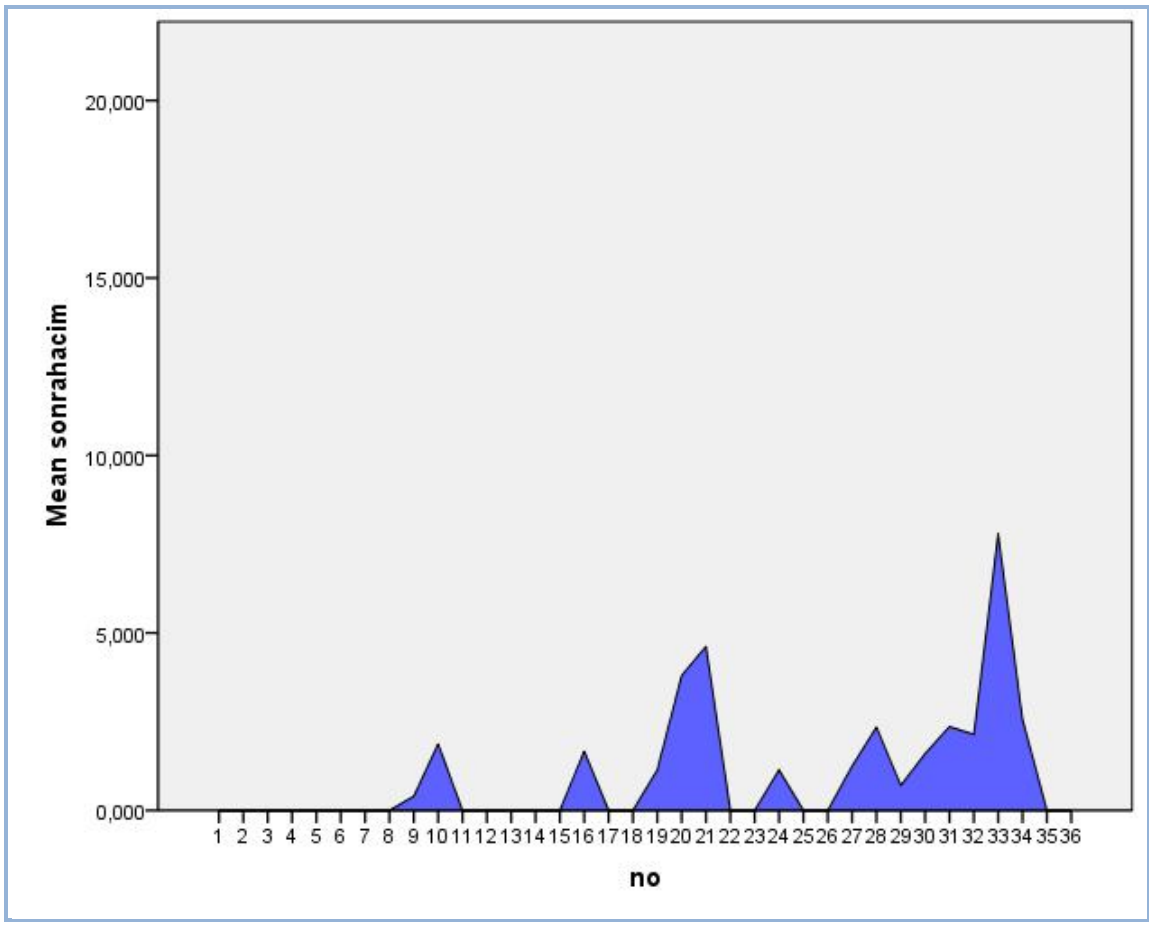


Şekil 5. Cinsiyete göre evre gözetmeksizin tümör hacimlerindeki değişim

Daha sonra her hasta kendisinde tedavi öncesi ve tedavi sonrası tümör hacimleri karşılaştırıldı. Her bir hasta için tümör hacimlerindeki değişim iki ayrı şekilde karşılaştırıldı (şekil 5-6) Tedavi öncesi ortalama hacim 7,16 cm^3 iken tedavi sonrası hacim 0,98 cm^3 olarak bulundu.



Şekil 6. Tedavi öncesi hacim dağılımı



Şekil 7. Tedavi sonrası hacim dağılımı

Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimlari Tablo 6 gösterildi. T1 deki tedavi öncesi ortalama hacim 0,97 cm^3 iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,13cm^3 olarak bulundu (p=0,008). Tedavi sonrası sadece iki hastanın ölçülebilir düzeyde tümör olduğu görüldü.

T2 deki tedavi öncesi ortalama hacim 5,64cm^3iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,78cm^3 olarak bulundu (p=0,008).

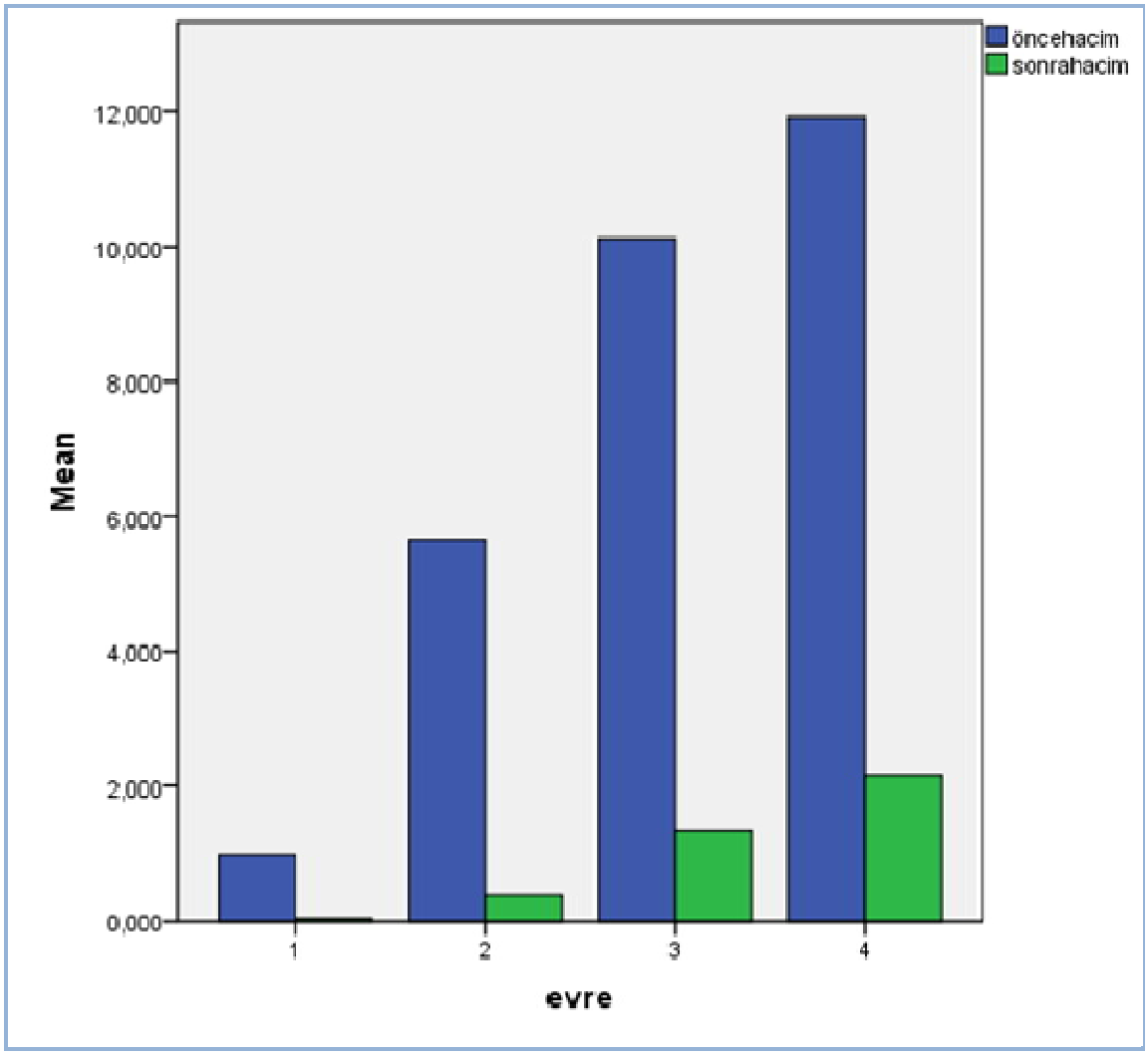
T3 deki hastalarda tedavi öncesi ortala 10,12cm^3hacim iken tedavi sonrası ortalama hacim 1,33 cm^3 olarak bulundu (p=0,008).

T4 deki hastalarda tedavi öncesi ortalama hacim 11,92 cm^3iken tedavi sonrası ortalama hacim 2,17 cm^3olarak bulundu (p=0,008).

Tablo 6. Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimlerinin karşılaştırılması.

		Öncehacim (cm^3)		Sonrahacim (cm^3)		p
		Ortalama	**Standart Sapma**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	
Evre	1	0,97	0,27	,04	0,13	0,008
	2	5,64	1,85	0,39	0,78	0,008
	3	10,12	3,58	1,33	1,74	0,008
	4	11,92	4,61	2,17	2,34	0,008

Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası evre tümör hacimleri Şekil 7'te gösterildi.



Şekil 8. Evrelere göre tedavi öncesi ve sonrası tümör hacimleri

4. TARTIŞMA

Larinks kanserleri tüm kanserlerin %3'ünü, baş-boyun kanserlerinin ise yaklaşık %45'lik kısmını oluşturmaktadır(94). En sık 50 yaş üzerinde görülürler. Etyolojisinde sigarada dahil olmak üzere birçok etken rol oynamaktadır(2). Ülkemizde larinks malign tümörlerininsidans ve prevalansını söyleyebilmekmümkün değildir.

Literatürde larinks kanseri riskinin yaşla artış gösterdiği, 40 yaş altında çok nadir görüldüğü, ortalama 60 yaşında görüldüğü bildirilmiştir(80). Çalışma grubumuzda hastaların yaş ortalaması 64 idi ve yaGları 46 ile 85 arasında değişmekteydi. 21 hasta (%58) 60 yaş ve üzeri ve 15 hasta (%42) ise 60 yaş altında idi. Tümörler tüm olguların %60-65'ini oluştururken, supraglottik olanlar %30-35'ini, transglottik ve subglottik tümörler ise tümörlerin %5'inden azını oluştururlar(95). Bizim çalışmamızd tümörün yerleşim yerleri 22(%61,1) hasta glottik, 10(%27,8) hasta supraglottik ve 4(%11,1) hasta supglottik idi. Hastaların hepsinde sigara içme öyküsü pozitifdi.

Larinks kanseri tek başına radyoterapi, cerrahi, kemoterapi ya da bunların kombine kullanılmasıyla tedavi edilebilmektedir. Larinks kanserinde hastaya en uygun tedavi yöntemini seçmede, tümörün yeri, yayılımı ve hastanın yaşı, tıbbi hikayesi, cerrahi sonrası yaşam süresi, cerrahi sonrası ses kalitesi gibi birçok faktör göz önünde bulundurulmaktadır(96, 97).

Larinks kanserlerinde tedavi ve takip planları genel olarak tümör yaygınlığı ve boyunda lenf nodu bulunup bulunmamasına göre yapılmaktadır. Birçok faktörlere (yaş, cinsiyet, immünolojik durum, hastanın genel durumu, tümör yerleşimi, boyutu, diferansiyasyon ve morfolojisi) bağlı olarak tedavi yöntemlerinde farklılıklar oluşabilmektedir(89-91).

Manni ve ark. ameliyat öncesi trakeotomi, tümör yaygınlığı, klinik ve histopatolojik durum, tümör diferansiyasyonu, kartilaj invazyonu bulunmasının prognozu etkileyen faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Larinks tümör yerleşimleri oranları değişkendir. Ayrıca tümör yerleşim yeride önemli bir prognostik faktördür(89). Bizim çalışmamızda hastaların tümörün yerleşim yerleri 22 (%61,1) hasta glottik, 10(%27,8) hasta supraglottik ve 4 (%11,1) hasta subglottik idi.

Tablo 7. Bazı ülkelerdeki laringeal tümörün yerleşim yerleri

Ülke/Çalışma	Glottik (%)	Supraglottik (%)
İsveç *Martensson 1975*	87	11
Avustralya *Atkinson 1975*	68	27
Hollanda*Shaukat 1986*	65	34
ABD *Shah 1997*	55	30
Japonya*Iwamoto 1975*	50	49
Finlandiya*Lauerma 1962*	32	67
Finlandiya *Raitiola 1999*	56	43

Eiband ve ark. 12 prognostik faktör saptamışlardır ve glottik tümörlerde daha kötü prognoz olduğu sonucuna varmışlardır(90). Glottik bölgeye nazaran supraglottik ve subglottik bölgenin submukozal lenfatiklerinin daha fazla olması bu bölge tümörlerinin lenfatik yayılım yapma riskini arttırmaktadır. Larinks kanserinin tanısında uyarıcı semptom olan ses kısıklığının glottik bölgeye göre daha geç ortaya çıkması da supraglottik ve subglottik kanserlerin daha ileri evrede tanı almasına neden olmaktadır.

Larinks kanseri tanılı hastada palpasyon ve/veya radyolojik görüntüleme ile saptanan lenfadenopati bulunduğunda, prognozun klinik ve radyolojik N0 olan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir(91). Bütün bu prognostik faktörler yanında en önemli prognostik faktör primer tümör boyutu ve nodal hastalık olup olmamasıdır(92).

Tanı anında genel olarak lokal bölgesel yerleşimli olmaları rağmen, tedavi başarısızlıklarının çoğu lokal bölgesel hastalık özellikle de bölgesel lenf nodlarındaki hastalığı kontrol etmedeki sorunlardan kaynaklanmaktadır. Bu durumda lokal tedavilerin öne çıkmasına neden olmuştur. Cerrahi eksizyonun primer tedavide kullanımında amaç temiz bir cerrahi sınır elde etmektir(78, 98).

Erken evre larinks kanseri radikal RT veya cerrahi ile kür sağlanabilen bir hastalıktır. RT, cerrahi ile karşılaştırıldığında organ koruma özelliği ve daha iyi bir ses kalitesi sağlama avantajına sahiptir(33, 78, 99-103). Rezektabl ancak lokal ileri evre baş

boyun kanserlerinde yüksek yineleme oranlarını azaltmak için pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Radyoterapinin cerrahi sonrası rekürrensleri azalttığı görülmüş(104).

Adjuvant radyoterapi endikasyonları; cerrahi sınır pozitifliği, boyun yumuşak doku invazyonu, subglottik yayılım, kartilaj invazyonu, lenf nod metastazının olması, ekstrakapsüler invazyon, intravasküler tümör embolisi, mikroskopik olarak tutulmuş cerrahi sınır, perinöral invazyon ve T3 ve T4 tümör evresi olarak sayılmaktadır(104-106).

Erken evre (T1- 2N0M0) glottik larinks kanserlerinde, transoral laser eksizyonu, açık parsiyel larenjektomi veya lokal radyoterapi (RT) kabul gören benzer etkinlikteki tedavi modelleridir(79).Her ne kadar, hemilarenjektomi ve kordektomi gibi ses koruyucu cerrahi yöntemler de radyoterapi ile eşdeğer lokal kontrol oranları sağlıyor olsalar da, pek çok merkezde ilk tedavi seçeneği çoğunlukla radyoterapi olmaktadır.

Radyoterapi seçilmiş larinks kanserleri için iyi onkolojik ve fonksiyonel sonuçlarla iyi yapılandırılmış bir tedavidir. Bildirilen başarısızlık oranları T1 glottik karsinomlarda%9-21, T2'de %28-37 arasında değişir. Supraglottik laringeal kanserde, T1 ve T2 lezyonlariçin başarısızlık oranları sırasıyla %24-30 ve %25-45'dir(107). Radyoterapi ile T1 hastalarda az yan etki ile yüksek kür sağlanabilmektedir. Birçok seride % 90 'nın üzerinde lokal kontrol oranları bildirilmektedir(36, 37, 108-110).

Stalpers ve ark. yapmış oldukları sistematik değerlendirmede, 5 yıllık sağkalım oranları T1 lezyonlar için %85-95, T2 lezyonlar için %80-90 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ortalama 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları T1 ve T2 tümörler için %84 ve %70 olarak bildirilmiştir(111). Frata ve ark. RT uygulanan 1087 erken evre glottik larinks kanserli olguda beş yıllık hastalığa özgü sağkalım T1 tümör için %95, T2 tümör için %86 olarak bildirmişlerdir(112, 113). Esassolak ve ark. yapmış oldukları küratif tedavi sonrası ise beş yıllık lokal kontrol oranları T1 olgularda %90.5, T2 olgularda %73.2 olarak bulmuşlardır(114).

Franchin ve ark. RT ile tedavi edilmiş 246 erken evre glottik larinks kanserli olgudabeş yıllık lokal kontrol oranlarını T1 tümör için %90, T2 tümör için %70 olarak bildirmişlerdir(115).Rosier ve ark. T1N0M0 hastalık nedeniyle tedavi edilen 106 olguyu geriye dönükolarak değerlendirdikleri çalışlmalarında, olgulardan 41'i RT, 34'ü parsiyel larenjektomi ve 31'i de lazer mikrocerrahi ile tedavi edilmiştir. Beş yıllık lokal

kontrol olasılığı her üç grupta da eşdeğer iken, ses kalitesi yönünden yapılan değerlendirmede, RT ile tedavi edilen olguların diğer gruplardan daha avantajlı olduğu saptanmıştır(116).

Başarısız radyoterapi sonrası laringeal nüksün tedavisi hala tartışmalıdır. Kurtarıcı cerrahi işlem, kenarda yeterince sağlıklı doku bırakarak tümörün uzaklaştırılmasını amaçlar. Sağlam mukozanın altında derinde uzanan neoplastik hücrelerin küçük yuvaları radyasyon sonrası laringeal nükslerin ortaya çıktığı histolojik örneği karakterize eder. Bu adalar, orijinal lezyon yerinden uzakta, karsinom tarafından herhangi bir şekilde etkilenmemiş larinks alanlarına giren mukus bezlerini ve kan damarlarını takip eder(117). Cerrahi kurtarma, radyasyon uygulanan kıkırdağın kısmi (parsiyel) larinjektomiye bağlı komplikasyonların arttığı inancı ile sıklıkla total larinjektomi ile yapılır (118). Diğer taraftan, günümüzdeki kanıtlar seçilmiş nükseden laringeal kanserlerin başarısız yüksek doz radyasyon tedavisinden sonra da parsiyel larinjektomi ile başarıyla tedavi edilebileceğini doğruladı(119).

Radyoterapi sonrası laringeal karsinoma nükslerinin %70-80'i T3/T4 olarak evrelenmesine ve total larinjektomi bu olguların çoğunda tedavi seçeneği olarak kabul edilmesine rağmenseçilmiş olgularda başarısız radyasyonlama sonrası farklı konservatif seçeneklerin sonuçlarını veren bir takım çalışmalar yayınlanmıştır(119-121). Kurtarma cerrahisinden sonra sağkalım yaklaşık % 95-100 civarındadır(108, 110, 122).Bourhis ve ark.'nın yaptığımetaanalizde, RT etkinliğinin artan hasta yaşı ile düştüğü gösterilmiştir(123).

Hastaların evresi ilerledikçe prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %40'ı evre 3 ve 4 de iken ilk tanıyılamaktadır(124). İleri T3,T4 lezyonlar, performansı düşük olan ve parsiyel cerrahi sonrası olası solunum sistemi komplikasyonlarını tolere edemeyecek olan hastalar için total larinjektomi ± RT, yalnız RT ya da kemoradyoterapi (KRT) seçenekleri gündeme gelmektedir.T4 glottik ve supraglottik kanserlerdeki en uygun tedavi yaklaşımı total larinjektomi ve RT'dir. Neoadjuvan KT'nin test edildiği larinks koruyucu klinik çalışmalarda T4 hastalıkta alınan sonuçlar yüz güldürücü değildir(125, 126).Nguyen ve ark. lokal ileri evre larinks kanseri tanılı olguları içeren çalışmasının; klinik evrenin hem lokal bölgesel kontrolü

hem de sağkalımı etkilediğini ve T evresinin ise tek başına yalnızca sağkalım üzerine etkili olduğu bildirilmişlerdir(127).

Benzer şekilde Cooper ve ark.çalışmasında da T evresinin sağkalım üzerine en önemli prognostik faktör olduğunu rapor etmişlerdir(128). Johansen ve ark. çalışmasında radikal ışınlanan olgularda T evresinin hem lokal kontrol hem de sağkalımda anlamlı prognostik faktör olduğu saptamışlardır(129).Hermans ve ark. çalışmasında definitif radyoterapi ile tedavi edilmiş supraglottik karsinomalı hastalarda lokal bölgesel yineleme için en güçlü bağımsız prognostik faktörün T evresi olduğunu bulmuşlardır(130).

Mendenhall ve ark. lokal kontrol oranlarını, T3 supraglottik ve glottik lezyonlarda %65, T4 glottik lezyonlarda %60 ve T4 supraglottik lezyonlarda %50 olarak bildirmişlerdir. (146). Bir diğer seride ise küratif RT ile T3 glottik lezyonlar için 5 yıllık hastalıksız sağkalım %59, lokal- bölgesel kontrol %31 iken T4 lezyonlarda ise sırasıyla %37 ve %24'dür (147). Aynı çalışmada supraglottik tümörler için 5 yıllık hastalıksız sağkalım %63 ve lokal- bölgesel kontrol %44'dür.

Boyunda metastaz varlığı kür şansını % 50 oranında azaltmaktadır ve larinks tümörlerinde boyun en fazla nüksün olduğu yerdir (131-133).Larinks kanserlerinde boyun metastazları %25-65 oranında görülür ve prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir(134, 135).Gizli metastaz varlığı % 10-15 civarındadır(136, 137).

Servikal metastaz riski tümörün yerleşim yerine, diferansiasyonuna, evresine, mukozal infiltrasyonuna, perivasküler ve perinöral invazyonuna bağlıdır(138, 139). Larinks kanserlerinde I.bölgeye metastaz oranı değişik serilerde farklı oranlarda verilse de genel olarak %5'den azdır(140, 141). No boyunlarda elektif boyun diseksiyonu uygulamasının radyoterapi veya takip protokolleriyle karşılaştırıldığından daha yüksek kontrol oranların sahip olduğu bildirilmiştir. No boyunlarda cerrahi uygulamanın en önemli avantajı okkült metastaz riskinin elimine edilmesidir. Kontralateral diseksiyona tümörün lokalizasyonuna göre karar verilir (Johnson 1994, Biller 1971, Levendag 1987, Till 1975, Lutz 1990). Santral ya da orta hatta yerleşimli tümörler için bilateral diseksiyon gereklidir(142).

Larinks kanserlerinin posterior üçgene metastazı nadir görülür. Literatürde verilen oranlar %4'ün altındadır (61, 143).No boyunlarda elektif boyun diseksiyonu

uygulamasının radyoterapi veya takip protokolleriyle karşılaştırıldığından daha yüksek kontrol oranların sahip olduğu bildirilmiştir (134, 135).

Tümör volümü bir çok çalışmada hem malign transformasyon için hem deprogresyonsuz dönem için önemli prognostik faktördür(144-146). Ölçülen tümör regresyonu oranı tümörün lokal kontrolü, kemoradyoterapi için optimum uygulanması ve radyasyonun çevre dokulara hasarını en aza indirmek için önemlidir(147). Tedavinin etkinliğini değerlendirmek için güvenilir bir yönteme ihtiyaç vardır.

Organ veya lezyonların toplam hacimlerini veya bileşenlerinin hacimlerini hesaplamak için bir dizi değişik yöntem kullanılmaktadır. İlgilenilen ve hacmi hesaplanmak istenen yapı, örneğin karaciğer, akciğer veya dalak gibi evresindeki diğer organ ve yapılardan izole edilebilecek makroskopik bir yapılanmaya sahipse, bunun hacmi hesaplamak yerine doğrudan ölçülebilir(hidrostatik ağırlık ölçme). Bu gibi durumlarda sık kullanılan bir yöntem, yapıyı içi su ile doldurulmuş dereceli bir silindir içine atarak, artan su miktarını ölçmektir. Fakat çoğu zaman ilgilendiğimiz yapılar, çevrelerindeki bileşenlerle iç içe bir ilişki içerisindedirler ve böyle yapıları izole ederek doğrudan bir hacim ölçümü yapılması çoğu kez olanaksızdır. Bu durumda, Cavalieri yöntemi uygulanabilir. Bu yöntem stereolojik yöntemlerde en sık kullanılan hacim hesaplama yoludur.

BT ve MR görüntüleme tümörün preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, subglottik bölge ve kartilaj invazyonu hakkında bilgi verir. Bu ek olarak evrelendirme ve tedavide de bize yardımcı olur(148). Yapılan ön çalışmalar, primer olarak RT ile tedavi edilen baş-boyun yassı hücreli karsinomulu hastaların lokal rekürrensi tahmin etmede BT ve MR yararlı olabileceğini düşündürmüş (130, 149-157). Ayrıca bazı çalışmalarda larinks tedvisinin değerlendirilmesinde ve nükslerin gösterilmesinde PET-BT yararlı bulunmuş (158, 159).

Redina ve ark. tarafından yapılan çalışmada primer olarak RT ile tedavi edilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası MR görüntülerinin tedaviye yardımcı olabileceği kanatine varılmış(160). Bir çok çalışma radyoterapi sonrası ışınlanmş larinksin tedavi sonrası BT görüntülerinin lokal rekürrens gelişme riski yüksek hastaları belirleyebileceği görülmüş(161-163)

Sterolojik bir yöntem olan Cavaliyeri prensibi BT görüntüleri kullanılarak tümör hacmi hesaplanabilir ve tedavi nedeniyle farklı zamanlarda tümör hacmi hesaplanabilir, tümör hacminin hesaplanması ile tedavinin etkinliğini araştıran birkaç çalışmada vardır(164-166). Primer tümör hacmi, RT ile sağlanan lokal kontrol oranı ile mutlak ilişkilidir. Uzayan RT süresi lokal kontrol ve sağkalım ile ilişkilidir(89).

Bizim çalışmamızda T1 deki tedavi öncesi ortalama hacim 0,97 iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,13 olarak bulundu. Tedavi sonrası sadece iki hastanın ölçülebilir düzeyde tümör olduğu görüldü.

T2 deki tedavi öncesi ortalama hacim 5,64 iken tedavi sonrası ortalama hacim 0,78 olarak bulundu. Bu grubdaki hastalardan ise sadece 3 kişi de rezidü tümör dokusu gözlendi.

T3 deki hastalarda tedavi öncesi ortala 10,12 hacim iken tedavi sonrası ortalama hacim 1,33 olarak bulundu.

T4 deki hastalarda tedavi öncesi ortalama hacim 11,92 iken tedavi sonrası ortalama hacim 2,17 olarak bulundu.

5. SONUÇ

Larinks tümörlerinde önemli bir prognostik faktör olan tümör hacmi, tedavi öncesi ve sonrası Cavalieri yönetemi kullanılarak hesaplanabilir. Bu sayeda tümör regresyon oranı hesaplanarak tedavi optimunize edilip, radyoterapi yan etkileri minimalize edilebilir.

KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2007.
2. Maier H, Gewelke U, Dietz A, Heller WD. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1992;107(4):577-82. Epub 1992/10/01.
3. Markou K, Goudakos J, Triaridis S, Konstantinidis J, Vital V, Nikolaou A. The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer. Hippokratia. 2011;15(1):75-80. Epub 2011/05/25.
4. Charles WC, al a. Cummıngs Otolaringoloji Baş ve boyun Cerrahisi. 4 ed: Güneş Tıp Kitap Evi; 2007. 2222-83 p.
5. Curtin HD. Imaging of the larynx: current concepts. Radiology. 1989;173(1):1-11. Epub 1989/10/01.
6. Zinreich SJ. Imaging in laryngeal cancer: computed tomography, magnetic resonance imaging, positron emission tomography. Otolaryngologic clinics of North America. 2002;35(5):971-91, v. Epub 2003/02/18.
7. Sonmez OF, Unal B, Inaloz S, Sahin B, Yilmaz M, Aydin A, et al. Therapeutic effects of intracarotid infusion of spermine/nitric oxide complex on cerebral vasospasm. Acta neurochirurgica. 2002;144(9):921-8; discussion 8. Epub 2002/10/12.
8. Savas HA, Unal B, Erbagci H, Inaloz S, Herken H, Canan S, et al. Hippocampal volume in schizophrenia and its relationship with risperidone treatment: a stereological study. Neuropsychobiology. 2002;46(2):61-6. Epub 2002/10/16.
9. Mazonakis M, Damilakis J, Varveris H. Bladder and rectum volume estimations using CT and stereology. Computerized medical imaging and graphics: the official journal of the Computerized Medical Imaging Society. 1998;22(3):195-201. Epub 1998/09/18.
10. Okur A, et al. Unbiased estimation of tumor regression rates during chemoradiotherapy for esophageal carcinoma using CT and stereology. Diseases of esophagus. 2005;18:114-9.

11. Cruz-Orive LM, Weibel ER. Recent stereological methods for cell biology: a brief survey. The American journal of physiology. 1990;258(4 Pt 1):L148-56. Epub 1990/04/01.
12. Gundersen HJ. Stereology of arbitrary particles. A review of unbiased number and size estimators and the presentation of some new ones, in memory of William R. Thompson. Journal of microscopy. 1986;143(Pt 1):3-45. Epub 1986/07/01.
13. Gundersen HJ, Bendtsen TF, Korbo L, Marcussen N, Moller A, Nielsen K, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 1988;96(5):379-94. Epub 1988/05/01.
14. Gong QY, Brunt JN, Romaniuk CS, Oakley JP, Tan LT, Roberts N, et al. Contrast enhanced dynamic MRI of cervical carcinoma during radiotherapy: early prediction of tumour regression rate. The British journal of radiology. 1999;72(864):1177-84. Epub 2000/03/07.
15. Nielsen BS, Lund LR, Christensen IJ, Johnsen M, Usher PA, Wulf-Andersen L, et al. A precise and efficient stereological method for determining murine lung metastasis volumes. The American journal of pathology. 2001;158(6):1997-2003. Epub 2001/06/08.
16. Arıncı K EA. Anatomi. 3. baskı. ed. İstanbul: Güneş Kitabevi; 2001.
17. Can K. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Kitabevi; 2004.
18. Aydınlı FE. Larink Cerrahisinin Ses Kalitesi Üzerine Etkisinin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi). Ankara: Hacettepe üniversitesi 2011.
19. Stanley E, Thawley, William R., Panje, W.B., Compherensive Management of Head&Neck Oncology: SaundersCompany; 1984.
20. Çelik O. 2 ed. Cerrahisi KBBHvBB, editor. İzmir: Asya Tıp Kitapevi; 2007. 697-707 p.
21. Smolarz K, Malke G, Voth E, Scheidhauer K, Eckel HE, Jungehulsing M, et al. Hypothyroidism after therapy for larynx and pharynx carcinoma. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2000;10(5):425-9. Epub 2000/07/07.

22. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties. 2001;63(4):202-7. Epub 2001/06/16.
23. Gnepp D. Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck. 1 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. 1-78 p.
24. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed ed. Toronto: Mosby Inc; 2004. 335-48 p.
25. Mills SECDea. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins,; 2004. 1007-31 p.
26. Licitra L, Bernier J, Grandi C, Locati L, Merlano M, Gatta G, et al. Cancer of the larynx. Critical reviews in oncology/hematology. 2003;47(1):65-80. Epub 2003/07/11.
27. Thabat HM. comporasion of clinical evalutaion and CT accuracy for tumors of the larynx ve hyoppharynx laryngoscope 1996;106:589.
28. Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA. Internal anatomy of the larynx and the spread of cancer. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1989;98(3):228-34. Epub 1989/03/01.
29. Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. Cancer. 1986;58(4):928-34. Epub 1986/08/15.
30. Frederick L. Greene DLP IDF,, April Fritz CMB, Daniel G., Haller MM. Head and Neck Sites. In: AJCC cancer staging handbook. 6 ed: springer; 2002. 47-59 p.
31. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(22):3693-704. Epub 2006/07/13.
32. Laccourreye O, Weinstein G, Brasnu D, Trotoux J, Laccourreye H. Vertical partial laryngectomy: a critical analysis of local recurrence. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1991;100(1):68-71. Epub 1991/01/01.
33. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP. Radiotherapy of early glottic cancer--I. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1979;5(4):473-6. Epub 1979/04/01.

34. Myers EN, Wagner RL, Johnson JT. Microlaryngoscopic surgery for T1 glottic lesions: a cost-effective option. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1994;103(1):28-30. Epub 1994/01/01.
35. Garden AS, Forster K, Wong PF, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003;55(2):322-8. Epub 2003/01/16.
36. Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1997;39(1):115-26. Epub 1997/08/01.
37. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2001;19(20):4029-36. Epub 2001/10/16.
38. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, Panzarella T, Keane TJ, Gullane PJ, et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;41(2):347-53. Epub 1998/06/02.
39. Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, Parise O, Jr., Wibault P, Luboinski B. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy. American journal of surgery. 1994;168(5):474-5. Epub 1994/11/01.
40. Hirano M, Hirade Y, Kawasaki H. Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1985;94(3):232-5. Epub 1985/05/01.
41. Dickens WJ, Cassisi NJ, Million RR, Bova FJ. Treatment of early vocal cord carcinoma: a comparison of apples and apples. laryngoscope. 1983;93(2):216-9. Epub 1983/02/01.
42. Rothfield RE, Myers EN, Johnson JT. Carcinoma in situ and microinvasive squamous cell carcinoma of the vocal cords. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1991;100(10):793-6. Epub 1991/10/01.

43. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. American journal of surgery. 1982;144(4):456-8. Epub 1982/10/01.
44. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1971;80(1):6-12. Epub 1971/02/01.
45. Olsen KD, DeSanto LW, Pearson BW. Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. laryngoscope. 1987;97(9):1033-7. Epub 1987/09/01.
46. Kirchner JA, Som ML. Clinical and histological observations on supraglottic cancer. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1971;80(5):638-45. Epub 1971/10/01.
47. Kowalski LP, Batista MB, Santos CR, Scopel A, Salvajolli JV, Torloni H. Prognostic factors in T3,N0-1 glottic and transglottic carcinoma. A multifactorial study of 221 cases treated by surgery or radiotherapy. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 1996;122(1):77-82. Epub 1996/01/01.
48. Keller AZ. Cirrhosis of the liver, alcoholism and heavy smoking associated with cancer of the mouth and pharynx. Cancer. 1967;20(6):1015-22. Epub 1967/06/01.
49. Griebie MS, Adams GL. "Emergency" laryngectomy and stomal recurrence. laryngoscope. 1987;97(9):1020-4. Epub 1987/09/01.
50. Weisman RA, Colman M, Ward PH. Stomal recurrence following laryngectomy: a critical evaluation. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1979;88(Pt 1):855-60. Epub 1979/11/01.
51. Rubin J, Johnson JT, Myers EN. Stomal recurrence after laryngectomy: interrelated risk factor study. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1990;103(5 (Pt 1)):805-12. Epub 1990/11/01.
52. Brennan JA, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. laryngoscope. 1991;101(9):929-34. Epub 1991/09/01.
53. Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. American journal of otolaryngology. 1992;13(6):357-62. Epub 1992/11/01.

54. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1990;103(1):10-3. Epub 1990/07/01.
55. Lee NK, Goepfert H, Wendt CD. Supraglottic laryngectomy for intermediate-stage cancer: U.T. M.D. Anderson Cancer Center experience with combined therapy. laryngoscope. 1990;100(8):831-6. Epub 1990/08/01.
56. Levendag P, Vikram B. The problem of neck relapse in early stage supraglottic cancer--results of different treatment modalities for the clinically negative neck. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1987;13(11):1621-4. Epub 1987/11/01.
57. Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, Gerold FP, Jaques DP, Strong EW. Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. American journal of surgery. 1988;156(4):301-5. Epub 1988/10/01.
58. Laccourreye O, Weinstein G, Naudo P, Cauchois R, Laccourreye H, Brasnu D. Supracricoid partial laryngectomy after failed laryngeal radiation therapy. laryngoscope. 1996;106(4):495-8. Epub 1996/04/01.
59. Som ML. Conservation surgery for carcinoma of the supraglottis. The Journal of laryngology and otology. 1970;84(7):655-78. Epub 1970/07/01.
60. Beckhardt RN, Murray JG, Ford CN, Grossman JE, Brandenburg JH. Factors influencing functional outcome in supraglottic laryngectomy. Head & neck. 1994;16(3):232-9. Epub 1994/05/01.
61. Nichols RD, Stine PH, Greenawald KJ. Partial laryngectomy after radiation failure. laryngoscope. 1980;90(4):571-5. Epub 1980/04/01.
62. Sorensen H, Hansen HS, Thomsen KA. Partial laryngectomy following irradiation. laryngoscope. 1980;90(8 Pt 1):1344-9. Epub 1980/08/01.
63. DeSanto LW. Cancer of the supraglottic larynx: a review of 260 patients. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1985;93(6):705-11. Epub 1985/12/01.
64. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. laryngoscope. 1996;106(5 Pt 1):559-67. Epub 1996/05/01.

65. Bocca E, Pignataro O, Mosciaro O. Supraglottic surgery of the larynx. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1968;77(6):1005-26. Epub 1968/12/01.
66. Marks JE, Freeman RB, Lee F, Ogura JH. Carcinoma of the supraglottic larynx. AJR American journal of roentgenology. 1979;132(2):255-60. Epub 1979/02/01.
67. Perez CA, Brady LW, Roti JL. Principles and Practice of Radiation Oncology. 3rd ed ed. Raven: Lippincott-; 1998. 1-78 p.
68. Karadeniz AN,. Radyoterapinin Temel İlkeleri. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları; 2000. 16-33 p.
69. Meryem A. Baş Boyun Radyoterapisine Bağlı Tükrük Bezi Hasarının Önlenmesinde Çinko Sülfat ve Amifostinin Karşılaştırlması: Atatürk Üniversitesi; 2011.
70. Özalpan A. yonlastırıcı radyasyonlar ve radyasyon enerjisinin absorbsiyonu. 1 ed. istanbul: Orkide matbaası; 2001. 16-35 p.
71. Verhey LJ, Leibel SA, Phillips TL. Principles of radiation physics: Saunders Company; 1998. 91-114 p.
72. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. 1 ed. Konya: MimozaYayınları; 1995. 1-84 p.
73. Hellman S, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS,. Principles of cancer management radiation therapy. 6 ed: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. 265-88 p.
74. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA,. Cancer, Principles & Practice ofOncology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1997. 735-848 p.
75. Kogel AJ. Radiation response and tolerance of normal tissues. 2 ed. London: Arnold; 1997. 30-9 p.
76. Myers EN, JY. S,. Cancer of Head and neck. Newyork,: Churchill Livingstone Inc.; 1989. 159-78 p.
77. Uzel Ö, Turkan S ÖMva. Baş-boyun kanserlerinde indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapi. Türk Otolaringoloji Arşivi. 1993(31):231-36.
78. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1988;15(6):1267-73. Epub 1988/12/01.

79. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. Cancer. 2004;100(9):1786-92. Epub 2004/04/28.
80. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Principles and Practice of Radiation Oncology. 4th ed ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2004.
81. Vujaskovic Z, Thrasher BA, Jackson IL, Brizel MB, Brizel DM. Radioprotective effects of amifostine on acute and chronic esophageal injury in rodents. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2007;69(2):534-40. Epub 2007/09/18.
82. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, Puglisi M, Throuvalas N. Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;52(3):739-47. Epub 2002/02/19.
83. Ozsahin M, Betz M, Matzinger O, Bron L, Luthi F, Pasche P, et al. Feasibility and efficacy of subcutaneous amifostine therapy in patients with head and neck cancer treated with curative accelerated concomitant-boost radiation therapy. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2006;132(2):141-5. Epub 2006/02/24.
84. Grande C. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer: multivariate analysis of risk factors. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1992;25(1):31-6. Epub 1992/09/01.
85. Faivre S, Marti A, Rixe O, Janot F, Julieron M, Gatineau M, et al. Preoperative sequential chemotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Head & neck. 2005;27(4):311-9. Epub 2005/02/09.
86. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. The New England journal of medicine. 1993;328(3):184-94. Epub 1993/01/21.
87. Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. British journal of cancer. 1995;71(1):83-91. Epub 1995/01/01.

88. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. Lancet. 2000;355(9208):949-55. Epub 2000/04/18.
89. El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(3):838-47. Epub 1996/03/01.
90. Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(17):2659-65. Epub 2006/06/10.
91. Gundersen HJ, Bagger P, Bendtsen TF, Evans SM, Korbo L, Marcussen N, et al. The new stereological tools: disector, fractionator, nucleator and point sampled intercepts and their use in pathological research and diagnosis. APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica. 1988;96(10):857-81. Epub 1988/10/01.
92. Gundersen HJ, Jensen EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. Journal of microscopy. 1987;147(Pt 3):229-63. Epub 1987/09/01.
93. Sahin B, Aslan H, Ünal B, Canan S, Bilgiç S, Kaplan S, et al. Brain volumes of the lamb rat and bird do not show hemisphericasymmetry: A stereological study. Image Anal Stereol. 2001;20:9-13.
94. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. CA: a cancer journal for clinicians. 1990;40(1):9-26. Epub 1990/01/01.
95. Rosai J. Larynx and trachea. St. Louis: Mosby; 1996. 314-32 p.
96. Skinner HG. Supraglottic laryngectomy: indications and techniques. Journal of the National Medical Association. 1969;61(1):60-3. Epub 1969/01/01.
97. Peeters AJ, van Gogh CD, Goor KM, Verdonck-de Leeuw IM, Langendijk JA, Mahieu HF. Health status and voice outcome after treatment for T1a glottic carcinoma. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2004;261(10):534-40. Epub 2004/01/10.

98. Sankaranarayanan R, Ramanakumar AV, Yeole BB. Survival from glottic and supraglottic laryngeal carcinoma in Mumbai (Bombay), India. Oral oncology. 2003;39(7):656-63. Epub 2003/08/09.
99. Harwood AR, Tierie A. Radiotherapy of early glottic cancer--II. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1979;5(4):477-82. Epub 1979/04/01.
100. Horiot JC, Fletcher GH, Ballantyne AJ, Lindberg RD. Analysis of failures in early vocal-cord cancer. Radiology. 1972;103(3):663-5. Epub 1972/06/01.
101. Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Gadeberg CC. Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1990;18(6):1307-13. Epub 1990/06/01.
102. Lindelov B, Lauritzen AF, Hansen HS. Stage I glottic carcinoma: an analysis of tumour recurrence after primary radiotherapy. Clin Oncol (R Coll Radiol). 1990;2(2):94-6. Epub 1990/03/01.
103. Lusinchi A, Dube P, Wibault P, Kunkler I, Luboinski B, Eschwege F. Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: the experience of Villejuif. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1989;15(4):313-9. Epub 1989/08/01.
104. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. The New England journal of medicine. 2004;350(19):1937-44. Epub 2004/05/07.
105. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. The New England journal of medicine. 2004;350(19):1945-52. Epub 2004/05/07.
106. De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, Usai A, Lerda W, Mola P, et al. Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head and neck who have poor prognoses. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2000;123(5):630-6. Epub 2000/11/15.

107. Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, Manolopoulos L, Kandiloros D, Ferekidis E, et al. Partial laryngectomy after irradiation failure. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2003;128(2):200-9. Epub 2003/02/26.

108. Klintenberg C, Lundgren J, Adell G, Tytor M, Norberg-Spaak L, Edelman R, et al. Primary radiotherapy of T1 and T2 glottic carcinoma--analysis of treatment results and prognostic factors in 223 patients. Acta Oncol. 1996;35 Suppl 8:81-6. Epub 1996/01/01.

109. Pellitteri PK, Kennedy TL, Vrabec DP, Beiler D, Hellstrom M. Radiotherapy. The mainstay in the treatment of early glottic carcinoma. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 1991;117(3):297-301. Epub 1991/03/01.

110. Mittal B, Rao DV, Marks JE, Perez CA. Role of radiation in the management of early vocal cord carcinoma. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1983;9(7):997-1002. Epub 1983/07/01.

111. Stalpers LJ, Verbeek AL, van Daal WA. Results of radiotherapy and surgery for glottic carcinoma. Cancer treatment reviews. 1987;14(2):131-41. Epub 1987/06/01.

112. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(5):1387-94. Epub 2005/08/24.

113. Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2005;63(5):1378-86. Epub 2005/08/13.

114. Mustafa E, Senem D, Serra K, Barbaros A. Erken evre glottik larenks kanserlerinde küratif radyoterapi. Türk Onkoloji Dergisi 2006(21):28-36.

115. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Sartor G, Caruso G, et al. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;40(3):541-8. Epub 1998/03/05.

116. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 1998;48(2):175-83. Epub 1998/10/23.

117. Brandenburg JH, Condon KG, Frank TW. Coronal sections of larynges from radiation-therapy failures: a clinical-pathologic study. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1986;95(2):213-8. Epub 1986/09/01.

118. Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle JO, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx. Archives of otolaryngology--head & neck surgery. 2006;132(1):59-66. Epub 2006/01/18.

119. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. Cancer treatment reviews. 2006;32(7):504-15. Epub 2006/08/22.

120. Gino. M, Rosario M-R, Marco L, Alberto S. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery Türkçe Baskı,. 2 ed2008.

121. Holsinger FC, Funk E, Roberts DB, Diaz EM, Jr. Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. Head & neck. 2006;28(9):779-84. Epub 2006/04/26.

122. Harwood AR, DeBoer G. Prognostic factors in T2 glottic cancer. Cancer. 1980;45(5):991-5. Epub 1980/03/01.

123. Georgiou A, Gomatos IP, Ferekidis E, Syrigos K, Bistola V, Giotakis J, et al. Prognostic significance of p53, bax and bcl-2 gene expression in patients with laryngeal carcinoma. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2001;27(6):574-80. Epub 2001/08/25.

124. Myers EN, Smith MR, Myers J, Hanna E. Cancer of the Head and Neck. Philadelphia: Saunders; 2003.

125. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, Dimery IW, Earley CL, Garden AS, et al. Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Head & neck. 1994;16(1):39-44. Epub 1994/01/01.

126. A phase III randomised trial of cisplatinum, methotrextate, cisplatinum + methotrexate and cisplatinum + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. Liverpool Head and Neck Oncology Group. British journal of cancer. 1990;61(2):311-5. Epub 1990/02/01.

127. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2001;50(5):1172-80. Epub 2001/08/03.

128. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. Cancer. 1996;77(9):1905-11. Epub 1996/05/01.

129. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma--multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. Acta Oncol. 2003;42(7):771-8. Epub 2003/12/24.

130. Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert AL. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;44(4):755-65. Epub 1999/07/01.

131. Shaha AR. Extended neck dissection. Journal of surgical oncology. 1990;45(4):229-33. Epub 1990/12/01.

132. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. American journal of surgery. 1994;168(5):494-8. Epub 1994/11/01.

133. Richard JM, Sancho-Garnier H, Micheau C, Saravane D, Cachin Y. Prognostic factors in cervical lymph node metastasis in upper respiratory and digestive tract carcinomas: study of 1,713 cases during a 15-year period. laryngoscope. 1987;97(1):97-101. Epub 1987/01/01.

134. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J. Factors influencing regional lymph node metastasis from laryngeal carcinoma. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 1995;104(6):442-7. Epub 1995/06/01.
135. Soylu L, Tuncer Ü, Özşahinoğlu C. Larinks kanserlerinde boyuna yaklaşım. Türkiye Klinikleri KBB Dergisi 2002;2:44-51.
136. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. Detection of lymph node metastases in the neck: radiologic criteria. Radiology. 1994;192(3):617-8. Epub 1994/09/01.
137. Tomik J. [Effectiveness of surgical treatment of laryngeal cancer depends on regional lymph node metastasis]. Otolaryngologia polska The Polish otolaryngology. 2001;55(5):557-8. Epub 2002/03/01. Skutecznosc operacyjnego leczenia chorych na raka krtani w zaleznosci od obecnosci przerzutow do regionalnych wezlow chlonnych.
138. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1999;256(3):139-44. Epub 1999/05/11.
139. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Onerci M, Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. American journal of otolaryngology. 1998;19(2):83-8. Epub 1998/04/29.
140. Wenig BL, Applebaum EL. The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. laryngoscope. 1991;101(5):516-8. Epub 1991/05/01.
141. dos Santos CR, Goncalves Filho J, Magrin J, Johnson LF, Ferlito A, Kowalski LP. Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx. The Annals of otology, rhinology, and laryngology. 2001;110(10):982-4. Epub 2001/10/20.
142. Biller HF, Davis WH, Ogura JH. Delayed contralateral cervical metastases with laryngeal and laryngopharyngeal cancers. laryngoscope. 1971;81(9):1499-502. Epub 1971/09/01.
143. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. Head & neck. 1990;12(3):197-203. Epub 1990/05/01.

144. Kreth FW, Faist M, Rossner R, Volk B, Ostertag CB. Supratentorial World Health Organization Grade 2 astrocytomas and oligoastrocytomas. A new pattern of prognostic factors. Cancer. 1997;79(2):370-9. Epub 1997/01/15.
145. Grossman I, Kurohara SS, Webster JH, George FW, 3rd. The prognostic significance of tumor response during radiotherapy in cervical carcinoma. Radiology. 1973;107(2):411-5. Epub 1973/05/01.
146. Dische S, Bennett MH, Saunders MI, Anderson P. Tumour regression as a guide to prognosis: a clinical study. The British journal of radiology. 1980;53(629):454-61. Epub 1980/05/01.
147. Okur A, Kantarci M, Akgun M, Alper F, Cayir K, Koc M, et al. Unbiased estimation of tumor regression rates during chemoradiotherapy for esophageal carcinoma using CT and stereology. Diseases of the esophagus: official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE. 2005;18(2):114-9. Epub 2005/08/02.
148. Becker M. [Diagnosis and staging of laryngeal tumors with CT and MRI]. Der Radiologe. 1998;38(2):93-100. Epub 1998/04/29. Diagnose und Stadieneinteilung von Larynxtumoren mittels CT und MRT.
149. Ljumanovic R, Langendijk JA, Schenk B, Van Wattingen M, Knol DL, Leemans CR, et al. Supraglottic carcinoma treated with curative radiation therapy: identification of prognostic groups with MR imaging. Radiology. 2004;232(2):440-8. Epub 2004/08/03.
150. Isaacs JH, Jr., Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT. Deep spread patterns in CT staging of T2-4 squamous cell laryngeal carcinoma. Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 1988;99(5):455-64. Epub 1988/11/01.
151. Pameijer FA, Balm AJ, Hilgers FJ, Muller SH. Variability of tumor volumes in T3-staged head and neck tumors. Head & neck. 1997;19(1):6-13. Epub 1997/01/01.
152. Mukherji SK, O'Brien SM, Gerstle RJ, Weissler M, Shockley W, Stone JA, et al. The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. Head & neck. 2000;22(3):282-7. Epub 2000/04/05.

153. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Million RR. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? International journal of radiation oncology, biology, physics. 1990;19(2):485-90. Epub 1990/08/01.

154. Mancuso AA, Mukherji SK, Schmalfuss I, Mendenhall W, Parsons J, Pameijer F, et al. Preradiotherapy computed tomography as a predictor of local control in supraglottic carcinoma. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1999;17(2):631-7. Epub 1999/03/18.

155. Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Van den Bogaert W, Baert AL. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: a study on intra- and interobserver variability. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1998;40(3):553-7. Epub 1998/03/05.

156. Kraas JR, Underhill TE, D'Agostino RB, Jr., Williams DW, 3rd, Cox JA, Greven KM. Quantitative analysis from CT is prognostic for local control of supraglottic carcinoma. Head & neck. 2001;23(12):1031-6. Epub 2002/01/05.

157. Ljumanovic R, Langendijk JA, van Wattingen M, Schenk B, Knol DL, Leemans CR, et al. MR imaging predictors of local control of glottic squamous cell carcinoma treated with radiation alone. Radiology. 2007;244(1):205-12. Epub 2007/06/22.

158. Been LB, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ, Jager PL, van der Laan BF, Elsinga PH. [18F]FLT-PET and [18F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer. Oral oncology. 2009;45(12):e211-5. Epub 2009/08/21.

159. Brouwer J, de Bree R, Comans EF, Akarriou M, Langendijk JA, Castelijns JA, et al. Improved detection of recurrent laryngeal tumor after radiotherapy using (18)FDG-PET as initial method. Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2008;87(2):217-20. Epub 2008/03/11.

160. L. R, L. JA, H. OS, K. DL, Rene C, C JA. Pre- and post-radiotherapy MRI results as a predictive model for response in laryngeal carcinoma. Eur Radiol. 2008(18):2231-40.

161. Pameijer FA, Hermans R, Mancuso AA, Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. Pre- and post-radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: imaging-based prediction of local failure. International journal of radiation oncology, biology, physics. 1999;45(2):359-66. Epub 1999/09/16.

162. Hermans R, Pameijer FA, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM. Laryngeal or hypopharyngeal squamous cell carcinoma: can follow-up CT after definitive radiation therapy be used to detect local failure earlier than clinical examination alone? Radiology. 2000;214(3):683-7. Epub 2000/03/14.

163. Ojiri H, Mendenhall WM, Mancuso AA. CT findings at the primary site of oropharyngeal squamous cell carcinoma within 6-8 weeks after definitive radiotherapy as predictors of primary site control. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2002;52(3):748-54. Epub 2002/02/19.

164. Clatterbuck RE, Sipos EP. The efficient calculation of neurosurgically relevant volumes from computed tomographic scans using Cavalieri's Direct Estimator. Neurosurgery. 1997;40(2):339-42; discussion 43. Epub 1997/02/01.

165. Diab KM, Ollmar S, Sevastik JA, Willers U, Svensson A. Volumetric determination of normal and scoliotic vertebral bodies. European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society. 1998;7(4):282-8. Epub 1998/10/09.

166. Stocchetti N, Croci M, Spagnoli D, Gilardoni F, Resta F, Colombo A. Mass volume measurement in severe head injury: accuracy and feasibility of two pragmatic methods. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2000;68(1):14-7. Epub 1999/12/22.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KBB HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Larinks Kanserli Hastalarda Kemoradyoterapinin Tümör Regresyonuna Etkinliğinin Cavelieri Yöntemi Kullanılarak Bilgisayarlı Tomografi İle Hesaplanması

Dr. Fatih BİNGÖL

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi	: 24.10.2007
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi	: 24.04.2012
Uzmanlık Sınavı Tarihi	: 24.04.2012
Tez Danışmanı	:Doç.Dr.Özgür YÖRÜK
Jüri Başkanı	: Prof.Dr.Enver ALTAŞ
Jüri Üyesi	: Prof.Dr.Harun ÜÇÜNCÜ
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Özgür YÖRÜK
Jüri Üyesi	: Doç.Dr.Mücahit EMET
Jüri Üyesi	: Yrd.Doç.Dr.Ayşenur DOSTBİL

Prof. Dr.Enver ALTAŞ
KBB Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Nisan -2012
ERZURUM