

VOLUME: 5/1

OCAK 2017

ISSN 0094-0143

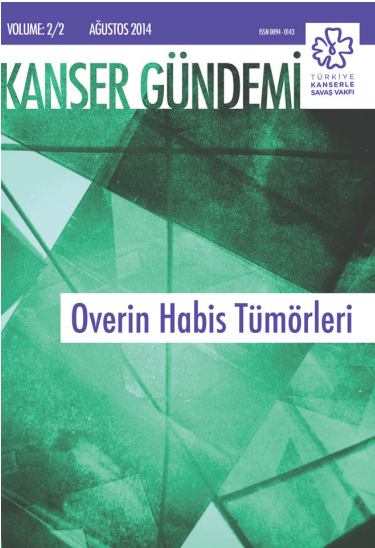


TÜRKİYE
KANSELERLE
SAVAŞ VAKFI

KANSER GÜNDEMİ

LARENKS KANSERİ

www.kanservakfi.com



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.



KANSER GÜNDEMİ
Volume: 5/1, Ocak 2017

LARENKS KANSERİ

**Doç. Dr. Metin Aran
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar
Anısına**

Kapak & Sayfa Tasarım

Ufuk Altınır

•

Basım Tarihi

Nisan 2017

•

Basım Yeri

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

Yazışma Adresi

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

www.kanservakfi.com • info@kanservakfi.com

www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi



KANSER GÜNDEMİ
TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI
© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.
Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.
Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

T.K.S.V. Adına Sahibi
Dr. Metin Ertem

Editör
Dr. Sabri Ergüney</

Türkiye Kanserele Savaş Vakfı
Bağış Hesapları

----- ∞ -----

AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

İşbankası Levent Şubesi - İstanbul
IB

ÖNSÖZ

Larenks kanseri, özellikle sigara kullanan popülasyonda sık görülen bir malignitedir. Bu sayımızda söz konusu sağlık sorunu, Prof. Dr. Ömer Uzel editörlüğünde tüm yönleriyle irdelendi.

Geçmiş yıllarda Doç. Dr. Metin Aran hocanın başlatmış olduğu, ölümünden sonra yayınına bir süre ara verilen, kısa bir aradan sonra yeniden hocanın anısına ithafen yayınlamaya başladığımız dergimiz, yeni formatı ile beşinci yılına ulaşmıştır. Beşinci yaşına basan Kanser Gündemi'nin 2017 yılı ilk sayısını, biraz gecikerek de olsa, Türk tıp camiasının bilgi dağarcığına, ekliyoruz.

Türkiye Kanserle Savaş

bağlı kord fiksasyonunu aritenoid fiksasyonundan ayırt etmek için vokal kord ve aritenoid kıkırdak palpe edilmelidir. Ayrıca orofarenks, hipofarenks ve dil kökü de bu muayene sırasında değerlendirilmelidir. Bu işlemler sırasında fotoğraf ve video kaydı yapılabilir.

Primer tümörden ve şüpheli görülen alanlardan histolojik tanı ve tümörün yaygınlığını değerlendirmek için biyopsiler alınır. Solunum yolunda obstruksiyon yapan larinks tümörlerinde direkt laringoskopi yaparken dikkatli olunmalıdır, solunum sıkıntısı artabilir. Bu hastalarda lokal anestezi altında trakeotomi yapmak gerekebilir, bununla birlikte olanaklı ise tümör kitlesi cup forceps, mikrobebrider veya CO2 laser ile küçültülebilirse trakeotomiden korunulabilir.

Evreleme

Tanı anında kanserin yaygınlığı veya evresi, daha önceki benzer evrede hastalara ait deneyime ve tedavi sonuçlarına dayanan en uygun tedavinin seçilmesinde prognozu belirleyen anahtar faktör ve en kritik unsurdur. Bunun yanı sıra doğru evreleme, tedavi sonuçlarını ve klinik araştırmaları değerlendirmek, merkezler arası bilgi alışverişini ve karşılaştırmayı sağlamak, klinik kanser araştırmalarına baz oluşturmak için büyük önem taşımaktadır.

Dünya çapında birden fazla evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu sistemler arasındaki fark, klinik tıp uygulayıcılarının amaçları ve ihtiyaçları ile toplum gözlemlerinden kaynaklanmaktadır. Klinik olarak en kullanılan evreleme sistemi “American Joint Committee on Cancer” (AJCC) ve “The International Union for Cancer Control” (UICC) tarafından birlikte geliştirilen tümör-nod-metastaz (TNM) sistemidir. TNM evreleme sistemi kanserleri, primer tümörün boyut ve uzanımı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın olup olmaması (M) ile sınıflandırmaktadır⁽¹³⁾.

TNM Tanımlaması

Primer Tümör (T)

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 : Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok

Tis : Karsinoma in situ

Supraglottis

T1 : Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör

T2 : Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (dil kökü, valleküla, piriform sinüsün medial duvar mukozası, vb) invaze tümör

T3 : Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik bölge, parag-

lottik bölgeden herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör

T4a : Orta düzeyde lokal ileri hastalık. Tiroid kıkırdak ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör

T4b : Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık. Tümör prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş

Glottis

T1 : Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör

T1a : Bir vokal korda sınırlı tümör

T1b : Her iki vokal kordu tutmuş tümör

T2 : Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde kısıtlılık

T3 : Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik bölgeye invaze ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör.

T4a : Orta düzeyde lokal ileri hastalık. Tiroid kıkırdağın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör.

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık. Tümör prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş.

Subglottis

T1 : Subglottise sınırlı tümör

T2 : Tümör vokal kord(lar)a uzanıyor, vokal kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır

T3 : Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör

T4a : Orta düzeyde lokal ileri hastalık. Krikoid veya tiroid kıkırdağa ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb.) invaze tümör

T4b : Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık. Tümör prevertebral bölgeye invaze, karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları invaze etmiş.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX : Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 : Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 : Aynı tarafta en büyük boyutu 3 cm den küçük olan tek lenf nodu metastazı

N2 : Aynı tarafta en büyük boyutu 3 cm'den büyük ancak 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu 6 cm'den küçük birden fazla sayıda lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu 6 cm'den küçük lenf nodu metastaz(lar)ı

N2a : Aynı tarafta en büyük boyutu 3 cm.den büyük ancak 6 cm'den küçük tek lenf nodu metastazı

N2b : Aynı tarafta en büyük boyutu 6 cm'den küçük birden fazla sayıda lenf nodu metastazı

N2c: İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu 6 cm'den küçük lenf nodu metastaz(lar)ı

N3 : En büyük boyutu 6 cm'den büyük olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak Metastaz (M)

Mx Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz var

Anatomik Evre ve Prognostik Gruplar

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
Evre III	T1	N1	M0
Evre III	T2	N1	M0
Evre III	T3	N1	M0
Evre IV-A	T4a	N0	M0
Evre IV-A	T4a	N1	M0
Evre IV-A	T1	N2	M0
Evre IV-A	T2	N2	M0
Evre IV-A	T3	N2	M0
Evre IV-A	T4a	N2	M0
Evre IV-B	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IV-B	Herhangi bir T	N3	M0
Evre IV-C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

KAYNAKLAR

1. Eugene A. Chu, Young J.Kim, MD, Phd. *Laryngeal Cancer: Diagnosis and Preoperative Work-up Otolaryngol Clin N Am* 41 (2008) 673-695
2. Harsha V.Gopal, Robert Frankenthaler, Marvin P. Fried. *Advanced Cancer of the Larynx In: Head and Neck Surgery Otolaryngology Third Edition Edited By Byron J. Bailey, Karen H. Calhoun, Gerald B. Healy. Philadelphia Lippincott Williams, Wilkins* 2001. 1505-21
3. George L.Adams, Robert H.Naisel *Malignant tumors of the larynx and hypopharynx In: Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery Fourth Edition Editors: Charles W.Cummings, Paul W. Flint, Lee A. Harker. Philadelphia, Mosby, 2005. 2222-83*
4. Sadri M, McMahon J, Parker A. *Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology J. Laryngol Otol* 2006; 120(3)170-7
5. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, et al. *Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case control study. Cancer Causes Control* 2002; 13(10): 957-64
6. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, et al. *Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer* 1988; 41(4): 483-91
7. Muscat JE, Wynder EL, *Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. Cancer* 1992; 69(9)2244-51
8. -El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, Sonnenberg A. *Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer.nAm J Gastroenterol.* 2001 Jul; 96(7): 2013-8.
9. Chang C, Lin WN, Hsin LJ et al. *Reliability of office-based narrow-band imaging-guided flexible laryngoscopic tissue samplings. Laryngoscope.* 2016 Apr 23. doi: 10.1002/lary.26016. [Epub ahead of print]
10. William B. Armstrong, David E. Vokes, Sunil P. Vermo *Malignant Tumors of the Larynx. In Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery sixth edition, Edited By Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, Valerie Luns Philadelphia Elsevier Saunders* 2015. 1601-1633
11. -Fleming AJ Jr, Smith SP Jr, Paul CM, Hall NC, Daly BT, Agrawal A, Schuller DE. *Impact of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography on previously untreated head and neck cancer patients. Laryngoscope.* 2007 Jul; 117(7): 1173-9.
12. -Schöder H, Yeung HW, Gonen M, Kraus D, Larson SM. *Head and neck cancer: clinical usefulness and accuracy of PET/CT image fusion. Radiology.* 2004 Apr; 231(1): 65-72. Epub 2004 Feb 27.
13. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds: *AJCC cancer staging manual, 7 th ed. New York: Springer; 2010: 57-67.*



LARENKS KARSİNOMUNUN PATOLOJİSİ

Dr. Payam Hacısalihoğlu

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı

Özet:

Bu bölümde larinksin anatomisi ve görevi hatırlatıldıktan sonra kısaca larinks karsinomunun epidemiyolojisi ve etyolojisi özetlenmiş, patogenezi histolojik ve moleküler düzeyde tartışılmıştır.

Patolojik makroskopik inceleme normal larinks histolojisinden prekürsör lezyonlar ve karsinom gelişimi irdelenmiş, Larinks karsinomunun raporlanması ile ilgili ayrıntılara yer verilmiştir.

En son olarak patolojik prognostik faktörlerin önemi vurgulanmıştır.

Summary:

In this section after brief reminder of laryngeal anatomy, epidemiology and etiology of laryngeal carcinoma are summarized then pathogenesis is discussed at histological and molecular level.

Pathological macroscopic examination is evaluated from normal anatomy through precursor lesions and invasive carcinoma. Details of reporting laryngeal cancer pathology is presented.

Finally prognostic importance of pathological features are emphasized.

Larinksin Anatomisi ve Görevi: Larinks, boynun ön bölümünde, farinksin inferior-anteriorunda ve trakeanın superior bölümünde yer alır. Supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere üç anatomik bölgesi vardır. Supraglottik larinks, epiglottis, yalancı vokal kordlar, ventriküller, ariepiglottik foldlar ve aritenoidleri; glottis, gerçek vokal kordları, anterior ve posterior komissürleri içerir. Subglottik bölge ise gerçek vokal kordlardan 1 cm aşağıda yer alır ve krikoid kıkırdagın alt sınırına ya da 1. trakeal halkaya kadar uzanır⁽¹⁾. Larinksin temel görevleri havayolu açıklığının ve ses oluşumunun sağlanmasıdır. Larinks ayrıca, akciğerleri katı ve sıvı gıdaların aspirasyonundan ve egzijen partikül maruziyetinden koruma, glottisi valsalva manevrası sırasında bir piston gibi kapayarak defekasyon, öksürme, yük kaldırma gibi işlevleri sağlama ve kolaylaştırma gibi görevleri de üstlenir⁽²⁾.

Larinks Karsinomu:

Epidemiyoloji: Larinks karsinomu insidansı diğer tüm organ karsinomlarına göre göreceli olarak daha düşüktür ve ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir⁽³⁾. İspanya, İtalya, Fransa ve ABD'nin bir bölümünde insidansı 10.000'de 10'lara kadar çıkmaktadır⁽³⁾. Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2013 yılı verileri göz önüne alındığında, larinks karsinomu, trakea ve akciğer karsinomları ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu verilere göre alt ve üst solunum yolu kanserlerinden ölüm, Türkiye'de görülen kanser ölümlerinin %31,3'ünü oluşturmaktadır.

Etyoloji: Sigara tüketimi larinks karsinomunun en önemli risk faktörüdür. Ağır sigara içicilerdeki larinks karsinomundan ölüm oranının, sigara içmeyen kişilerden 20 kat daha fazla olduğu saptanmıştır⁽⁴⁾. Ağır ve kronik alkol tüketimi de tanımlanmış bir risk faktörüdür.

Bu iki faktör birleştğinde sinerjistik bir etkiye sahiptir. Düşük sosyoekonomik düzey, erkek cinsiyet ve 55 yaşın üzerinde olmak diğer risk faktörleridir⁽²⁾. Gastroözofageal reflü hastalığının, özellikle diğer risk faktörlerini içermeyen hastalarda larinks karsinomu riskini artırdığı kanıtlanmıştır⁽⁵⁾. Son çalışmalar, dizel araçların egzoz dumanlarına maruz kalan kişilerde larinks karsinomu görülme sıklığının arttığını göstermektedir⁽⁶⁾. HPV enfeksiyonlarının larinks karsinomu gelişimine etkisi tartışmalı olmakla birlikte, bazı çalışmalarda HPV tip 16 ve 18 enfeksiyonlarının laringeal skuamöz intraepitelyal lezyonların % 10'unu oluşturduğu gösterilmiştir^(4,7).

Patogenez: Larinksin malign tümörlerinin oluşum ve gelişimi moleküler ve histolojik düzeylerde meydana gelir⁽²⁾. Karsinogenez, larinks kanseri ile ilişkili genlerin anormal metilasyonu sonucu tetiklenir⁽⁷⁾. Tümöriyogenezde rol oynayan moleküler basamaklar RB1 ekspresyon kaybı MYC ve EGFR amplifikasyonu, Tp53 mutasyonları ve ileri evredeki hastalarda görülen CCND1 amplifikasyonları olarak özetlenebilir^(8, 9, 10). Histolojik progresyon, normal laringeal mukozadan displastik mukozaya, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma dönüşümü kapsar⁽²⁾.

Patolojik Makroskopik İnceleme: Larinksin en sık görülen karsinomu olan skuamöz hücreli karsinom, larinksin herhangi bir bölgesinde gelişebilir ancak iyileşme oranı tümör lokalizasyonu ile ilişkili olduğundan, tümör evrelemesi için larinks glottik, supraglottik ve subglottik bölgeler olarak üç anatomik bölgeye ayrılmıştır. Larinks karsinomlarının çoğu glottik bölge yerleşimlidir. Supraglottik bölge kanserleri daha nadir görülürken, subglottik bölge en nadir tutulur⁽³⁾. İnvaziv skuamöz hücreli karsinomun makroskopik görüntüsü oldukça değişken olup, ülser, egzofitik, verrükoid ya da papiller büyüme paternine sahiptir⁽¹¹⁾.

Normal Larinks Histolojisi,

Prekürsör Lezyonlar ve Klinik Önemi:

Normal larinks, 5-7 skuamöz hücrenin meydana getirdiği bir tabaka ile örtülüdür. Bazı bölgelerde bu örtü çok katlı skuamöz epitelden oluşmaktadır ancak bazı bölgelerde (ör: ventrikül, yalancı vokal kordlar ve subglottik bölge) psödostratifye respiratuar epitel izlenmektedir. Epitelin bazal tabakasındaki nukleuslar elongedir. Uzun eksenleri bazal membrana perpendiküler şekilde dizilmiştir. Normal mitotik figürler yalnızca bazal tabaka hücrelerinde görülür. Hücreler yüzeye doğru çıktıkça, nukleuslar ovalleşir; en üst tabakalarda tam olarak yuvarlak görünüm alırlar. En üst bir-iki hücre tabakasında ise nukleuslar tekrar elonge görünümündedir ancak uzun eksenleri bazal membrana paralel şekilde yerleşmişler-

dir. Normalde larinkste yüzey keratinizasyonu olabilir ya da olmayabilir⁽³⁾. Larinks ve diğer üst aerodigestif sistemin premalign skuamöz epitelyal lezyonları tanısal güçlüklerle yol açabilen lezyonlardır. Bunun nedeni displastik epitelyal değişikliklerin keratinize tipte olmasıdır. Non-keratinize displazilerin karakteristik özelliği olan hafif, orta derecede şiddetli, şiddetli displazi- in situ karsinom devamlılığı larinks skuamöz intraepitelyal lezyonlarında zaman zaman izlenmemektedir⁽¹¹⁾.

Klinik olarak mukozal yüzeylerin prekanseröz lezyonları lökoplaki, eritroplaki ve alacalı lökoplaki olarak izlenmektedir. Bu terimler klinik terimler olmakla birlikte, sıklıkla belirli histopatolojik karşılıkları da bulunmaktadır. Örneğin eritroplaki görünümündeki lezyonlar sıklıkla ağır displazi, karsinoma in situ ya da invaziv karsinom histopatolojik tanısını alırken; lökoplaki görünümündeki lezyonlar her zaman premalign bir lezyonu yansıtmayabilir. Lökoplaki görünümündeki lezyonlar, displazi olmaksızın yüzey keratinizasyonundaki artış ile keratinize invaziv skuamöz hücreli karsinom arasında geniş bir histopatolojik spektrumu temsil edebilir⁽¹¹⁾.

Displazi, klinisyenler tarafından atipi ile aynı anlamda kullanılmasına ve algılanmasına rağmen, histopatolojik olarak displazi epitelyal arktektürel değişiklikleri, atipi ise hücrel morfolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanılan terimlerdir⁽¹¹⁾. Laringeal displazi ile eş anlamda kullanılan laringeal intraepitelyal neoplazi (LIN) tanısını koyabilmek için lezyon, her iki terimin özelliklerini de içermelidir. Larinks karsinomunun prekürsörü olan LIN, immatür, hiperkromatik, atipik, pleomorfik hücrelerin, selüler organizasyonlarını ya da polaritelerini kaybederek prolifer olmaları ve epitelin üst tabakalarında artmış mitotik indeks olarak özetlenebilir. Bu displastik değişiklikler keratoz ya da diskeratoz ile birlikte olabilir ya da olmayabilir⁽¹¹⁾.

Displaziyi tanımlamak ve histopatolojik olarak derecelendirmek, klinisyene tanımlanan epitelyal lezyonun potansiyel biyolojik davranışını ifade etmek için gereklidir. Örneğin displazi içermeyen keratinize epitel, çok düşük bir karsinom oluşturma riskine sahipken (% 1-5 insidans rapor edilmiştir); displazi içeren keratinize epitel % 11-18 düzeyinde premalign ya da karsinomatöz değişikliklere dönüşme riskine sahiptir. Bunun yanında, hafif, orta derecede şiddetli ve şiddetli displazilerin (LIN1, LIN2, LIN3) invaziv karsinoma dönüşme riskleri sırasıyla % 5,7, % 22,5 ve % 28,4 olarak tanımlanmıştır⁽¹²⁾. Preinvaziv olan displaziler potansiyel olarak bütün kullanımı gibi predispozan faktörlerin kullanımına son verildiğinde çoğunlukta geriler⁽¹³⁾. Displastik lezyonun malignite potansiyelini tahmin etmedeki en büyük problem, orta derecede displazi içeren olgulardadır. Orta de-

recede displazi içeren lezyonlarda, lezyonun gerileyip gerilemeyeceği ya da erken neoplastik değişime uğrayıp uğramayacağını tahmin etmek imkânsız olduğundan, “orta derecede displazi” tanısı almış olgularda hastanın yakın klinik takibi gereklidir⁽¹¹⁾.

Bir diğer önemli nokta ise, ileri derecede keratinize intraepitelyal neoplazilere klinik yaklaşımdır. Yapılan çalışmalar, histopatolojik olarak “ağır derecede displazi” olarak tanımlanan bir lezyonun sıklıkla klinik olarak multifokal olduğunu ve yine sıklıkla bir invaziv karsinom odağına komşu olabileceğini göstermektedir. Aynı zamanda bu tip displazilerin klasik tipte in situ karsinomlardan daha sık invaziv karsinoma dönüştüğü de bilinmektedir^(14, 15, 16). Bu nedenle, ağır displazi tanısı alan hastalarda terapötik girişimin planlanması ve tüm üst aerodijestif sistemin ek displazi ya da karsinom odağı açısından incelenmesi önerilmektedir.

İnvaziv Karsinomun Histopatolojik Raporlama ve Evrelemesi: Larinks karsinomlarının büyük bir çoğunluğu skuamöz hücreli karsinomdur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından tanımlanan histopatolojik varyasyonları: klasik skuamöz hücreli karsinom (keratinize ya da non-keratinize tip), verrüköz karsinom, iğsi hücreli karsinom, bazaloid tipte skuamöz hücreli karsinom ve papiller tipte skuamöz hücreli karsinomdur. Daha nadir görülen diğer larinks karsinomları ise, nöroendokrin karsinom ve adenokarsinomdur. Mikroinvaziv karsinom, lamina propriadaki lenfovasküler boşluklara invazyon kapasitesine sahip, yani potansiyel olarak metastaz kapasitesi bulunan bir malign tümördür. Mikroinvaziv karsinom birkaç otör tarafından farklı şekilde tanımlansa da en popüler tanımlama Barnes’a aittir: komşu, non-neoplastik bazal membran ile karşılaştırılıp ölçüldüğünde, bazal membranı aşmış stromanın 0,5 mm derinliğine invaze olmuş tümörlere, “mikroinvaziv larinks karsinomu” adı verilir⁽¹²⁾. Laringeal glottise ait yapılan birkaç çalışmada, mikroinvaziv karsinomun in situ karsinom / ağır displazi ile benzer klinik öneme sahip olduğu gösterilmiştir. Uygun tedavi ile (eksizyon ve / veya radyoterapi), mikroinvaziv karsinomdan invaziv karsinoma geçiş önlenbilir^(15, 17, 18).

Üst aerodijestif sistemin invaziv skuamöz hücreli karsinomu, keratinize veya non-keratinize karsinom ya-

pısındadır. Bu tümörler, histolojik olarak iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve az diferansiye tümörler olarak gradlanır. Sıklıkla, invaziv larinks karsinomunun komşuluğunda ağır derecede displazi / karsinoma in situ görülebile de bu komponentin görülmediği durumlar da mevcuttur. Tüm skuamöz hücreli karsinom tipleri için “invazyon” malignite için olmazsa olmaz bir kriterdir. Invazyon, kordonlar, büyük, koheziv agregatlar şeklinde olabileceği gibi, tek tek duran (diskoheziv) hücreler ve küçük, düzensiz şekilli agregatlar şeklinde de karşımıza çıkabilir. Dezmozplastik stromal yanıt, invaziv kanserin en önemli diagnostik belirteçlerindendir. Ek olarak, stromada yabancı cisim reaksiyonu da invazyona eşlik edebilir. İnvaziv kanser normal laringeal mikroarkitektürü tam olarak silebilir, lenfovasküler, perinöral, kas, kıkırdak ya da kemik invazyonlarına yol açabilir. Tümör, birkaç milimetre derinliğin altına ya da kas, kıkırdak ya da kaynaklandığı anatomik yapının sınırları dışındaki diğer yumuşak doku komponentlerine invaze olduğunda, tümörün yüksek klinik evrede ve potansiyel olarak daha agresif bir yapıda olduğu söylenebilir⁽¹¹⁾. Larinks skuamöz hücreli karsinomunun bazı tanısal güçlükleri bulunmaktadır. Laringeal lezyonları değerlendirirken, psödoepitelyomatöz hiperplazi, nekrotizan sialometaplazi, radyasyon atipisi ve Chievtz’in ukstaoral organı patoloğun aklında bulunmalıdır⁽¹¹⁾.

Prognostik Faktörler:

Larinks karsinomu invazyon yolu ile komşu doku ve organlara; metastaz yolu ile bölgesel servikal lenf nodlarına ya da kan dolaşımı ile uzak organlara yayılabilir. Uzak organ metastazlarından en sık akciğer metastazı dikkati çekmektedir⁽¹¹⁾. Laringeal kanserlerin en önemli prognostik faktörünü T ve N evrelerinin artışı belirler. Diğer kötü prognostik faktörler, subglottik bölge yerleşimi, erkek cinsiyet, artan yaş, hastanın performans durumunda azalma, yüksek tümör gradı, yüksek ki-67 proliferasyon indeksi, cerrahi sınır pozitivitesi, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, invazyon derinliğinde artış ve lenf nodu metastazındaki ekstrakapsüler yayılım olarak sıralanabilir^(19, 20).

KAYNAKLAR

1. Spaulding CA, Hahn SS, Constable WC, The effectiveness of treatment of lymph nodes in cancers of the pyriform sinus and supraglottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 13 (7): 963-8.
2. Malignant tumors of the larynx- Johnson JT, <http://emedicine.medscape.com/article/848592>
3. Tumors/Laryngeal Overview <http://atlasgeneticsoncology.org/ID5087.html>
4. Torrente MC, Rodrigo JP, Haigentz M Jr et al, Human papilloma virus infections in laryngeal cancer. *Head&Neck* 2011; 33(4):581-6.
5. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, et al, Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 1996; 17:386-390.
6. Vassileiou A, Vlastarakos PV, Kandiloros D, et al, Laryngeal cancer: smoking is not the only risk factor. *B-ENT*. 2012; 8(4):273-8.
7. Gale N, Gnepp DR, Poljak M et al, Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. *Adv Anat Pathol* 2016; 23(2):84-91.
8. Freier K, Joos S, Flechtenmacher C, et al, Tissue microarray analysis reveals site-specific prevalence of oncogene amplifications in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63:1179-82.
9. Jares P, Fernandez PL, Nadal A, et al, p16MTS1/CDK4I mutations and concomitant loss of heterozygosity at 9p21-23 are frequent events in squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncogene* 1997; 15:1445-53.
10. Olivier M, Eeles R, Hollstein M, et al, The IARC TP53 database: new online mutation analysis and recommendations to users. *Hum Mutat* 2002; 19:607-614.
11. Wenig BM, Squamous Cell Carcinoma of the Upper Aerodigestive Tract: Precursors and Problematic Variants, *Mod Pathol* 2002; 15(3):229-54.
12. Barnes L. Diseases of the larynx, hypopharynx and esophagus. In: Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck*. New York: Dekker; 2001. Sayfa 127-237.
13. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Histologic changes in the larynx in relation to smoking habits. *Cancer* 1970; 25: 92-8.
14. Hellquist H, Lundgren J, Oloffsson J, Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords-a follow-up study. *Clin Otolaryngol* 1982; 7: 11-27.
15. Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz S, et al. Carcinoma in-situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 299-307.
16. Böcking A, Auffermann W, Vogel H, et al. Diagnosis and grading of malignancy in 23 squamous epithelial lesions of the larynx with DNA cytometry. *Cancer* 1985; 56: 1600-4.
17. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol*. 1999; 35(4):354-59.
18. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol*. 2002; 15(3):229-54.
19. Yılmaz T, Hoşal S, Gedikoglu G, et al, Prognostic significance of depth of invasion in cancer of the larynx. *Laryngoscope*, 1998; 108(5):764-8.
20. Pilch BZ, Bouquot J, Thompson LDR. Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JV, Reichart P, Sidransky D, editors. *World Health Organization Classification of Tumors, Pathology and Genetics Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC, 2005. Sayfa: 15-17.



LARENKS KANSERLERİNİN TANI VE TAKİBİNDE RADYOLOJİK YÖNTEMLER

Dr. Fatma Yılmaz⁽¹⁾, Dr. Osman Kızılkılıç⁽¹⁾

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

Özet:

Radyolojik görüntüleme larenks kanserlerinin irdelenmesinde klinik muayene ve endoskopiye tamamlayıcı bir yöntemdir. Radyoloji tedavi öncesi evreleme, tedavi yönteminin seçimi, prognozun belirlenmesi ve takipte yardımcıdır. Görüntülemelerde kullanılan primer yöntemler BT ve MR'dır. Kontrastlı kesitsel incelemeler larenks bölgesinin detaylı anatomic değerlendirilmesi, sub mukozal yayılımın saptanması, servikal lenf nodu tutulumu, sistemik metastaz, senkron ve yinelemiş malignitelerin saptanmasında kullanılır.

Bu derlemede larenks kanserlerinin değerlendirilmesinde radyolojinin etkililiği tartışılmıştır.

Summary:

Radiological imaging is complementary to clinical examination and endoscopy in the evaluation of laryngeal cancers. Radiology is useful in pre-treatment staging, selection of treatment options, prediction of long-term prognosis, follow-up of patients. The primary modalities used in imaging are CT and MRI. Contrast-enhanced cross-sectional studies enable detailed anatomic assessment of the laryngeal region, and investigation of submucosal invasion, cervical nodal involvement, systemic metastasis, synchronous-recurrent malignancies.

In this review, the efficacy of radiology in the evaluation of laryngeal cancers has been discussed.

Giriş

Konservatif cerrahideki gelişmeler, laringeal bölgenin daha detaylı anatomic değerlendirmesini, ekstralaringeal yayılımın saptanmasını gerektirmektedir. Radyolojik görüntülemelerdeki artmış rezolüsyonlu BT çekimleri ve MR sekansları bu ihtiyacı karşılamaktadır. Larenks kanserlerinde radyolojinin amacı, tümör yayılım paterni, subklinik nodal-uzak metastaz, senkronize-rekürren tümör varlığının saptanmasıdır^(1, 2).

Görüntüleme

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Larenks kanserlerinde en sık kullanılan yöntemdir. Kolay ulaşılabilirliği, düşük maliyeti, kısa çekim süresi,

hasta uyum kolaylığı, solunum ve yutkunma kaynaklı artefaktlardan arınmış yüksek rezolüsyonlu imajlar sağlaması nedeniyle tercih edilmektedir.

Multidetektör BT (MDBT) ile kafa tabanından aortik arka kadar hyoid kemiğe paralel, 2 mm'lik ince kesit aksiyal imajlar alınır, koronal ve sagittal reformat görüntülerle üç eksenle yüksek rezolüsyonlu inceleme sağlanır (512 x 512 matrix, 16-20 cm'lik küçük FOV).

Dinamik Laringeal BT (DLBT)

Son yıllarda araştırılan DLBT, BT'nin yetersiz kaldığı küçük lezyon ve hareketli yapıların, vokal kord mobilitatesinin değerlendirilmesinde faydalıdır⁽³⁾.

Hasta fonasyon, inspirasyon, valsalva gibi ardışık dinamik laringeal manevraları yaparken görüntüler alınır. Laringeal ventrikül ve priform sinüsle uzanan lezyonlar, ariepiglottik foldlar, anterior kord tutulumu fonasyon fazında; vokal kordlara lokalize küçük yüzeyel lezyonlar, anterior ve posterior komissürler, interaritenoid bölge inspirasyon fazında; paraglottik doku, komşu kartilaj veya kemiğe invazyon, vokal kord mobilitesi valsalva fazında değerlendirilir⁽⁴⁾.

Vokal kord mobilitesini değerlendirmede DLBT ile endoskopi sonuçlarının uyumlu olduğu, DLBT'nin fiks ve fiks olmayan kord ayırımında sensitivite, spesifite, negatif-pozitif öngörü değerinin %100 olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾.

Vestibülün tıkanmasına yolaçan (özellikle supraglottik) büyük tümörlerde kord mobilitesi endoskopiyle değerlendirilemez. Bu durumda kord mobilitesi, tümörün laringeal ventrikülle ilişkisi ve kaudal uzanımını saptamak için DLBT kullanılabilir^(3,4). Vokal kord hareketinin bozulması, tümörün transvers doğrultuda büyüdüğüne işaret etmektedir⁽⁴⁾. Bunun glottik kanserlerde tümör volümünü belirlemede ve preop evrelemede kullanılabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁾. Alınan dozun görece düşük olması da (30 mGy) yöntemin kullanılabilirliğini desteklemekle birlikte DLBT'nin rutin protokollerde yer alabilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılmalıdır⁽³⁾.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

BT yetersiz kaldığında kullanılmaktadır. BT'ye göre avantajları; yüksek yumuşak doku rezolüsyonu sağlaması ve radyasyon içermemesidir. Kıkırdak, pre-epiglottik ve paraglottik yağ dokusu invazyonunu belirlemede, tümör-tiroaritenoid kas arasındaki sınırı, dikkatli tutulumunu saptamada BT'ye üstündür^(1,5). Dezavantajları ise; uzun inceleme süresi, buna bağlı hasta intoleransı ve artefaktlara duyarlılığıdır.

Hasta supin pozisyonda, sakın nefes alırken çekimler yapılır. (Sakin nefeste vokal kordlar abduksiyondadır, anterior-posterior komissürler değerlendirilmesi kolaylaşır).

Boyun koiliyle yapılan rutin incelemede, multiplanar kontrastsız T1A, T2A, yağ baskılı T2A, postkontrast yağ baskılı T1A, dil kökü tutulumu için sagittal planda görüntüler alınmalıdır (4-5 mm kesit kalınlığı, 0-1mm kesit aralığı, 30dk çekim süresi)⁽²⁾.

Primer Tümör Görüntülemesi

Laringeal karsinom şüphesinde ilk inceleme yöntemi tartışmalıdır. Bazı klinisyenler, tümörün direk görülmesini sağlayan endoskopinin önceliğini ve küçük boyut-

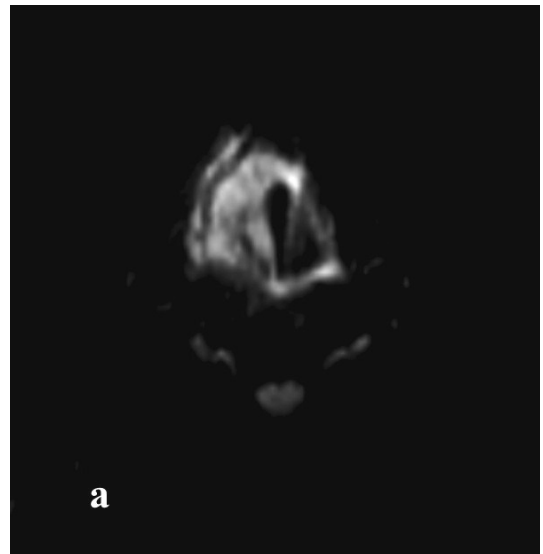
lu-yüzeyel mukozal tümörlerin, radyolojide atlanabileceğini savunmaktadırlar^(1,2). Buna karşın, endoskopik biopsi öncesi tümörün submukozal yayılımını değerlendirmek ve biopsi alınacak bölgeyi saptamak üzere radyolojik görüntüleme önerilmektedir⁽³⁾.

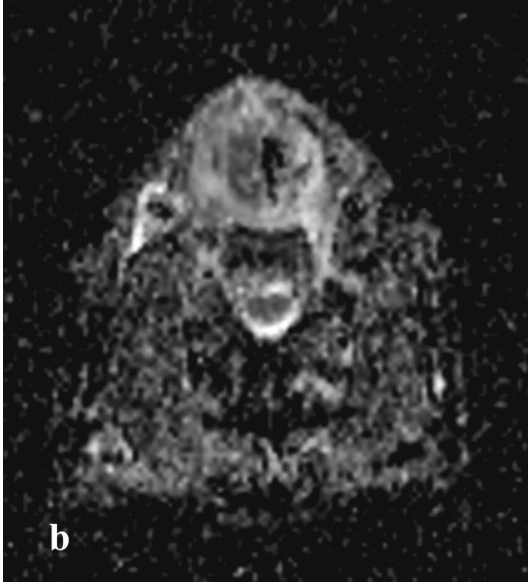
Mukozal uzanım ve kord mobilitesini belirlemede endoskopi; submukozal yayılım, kartilaj tutulumu ve komşu yumuşak dokulara invazyonu saptamada kontrastlı kesitsel görüntüleme üstündür⁽²⁾.

Preop değerlendirmede endoskopik incelemeye ek olarak yapılan kesitsel tetkiklerin evrelemenin doğruluğunu arttırdığı, tedavi planlaması ve prognozu belirlemede etkili olduğu bilinmektedir. Preop evrelemedeki radyolojik yöntemin BT veya MRG olmasını destekleyen literatür verisi bulunmamaktadır⁽²⁾. Rutinde ilk inceleme olarak BT kullanılmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde BT ile T evrelemesinin sensitivitesi %96, spesifitesi %86'dır⁽⁵⁾.

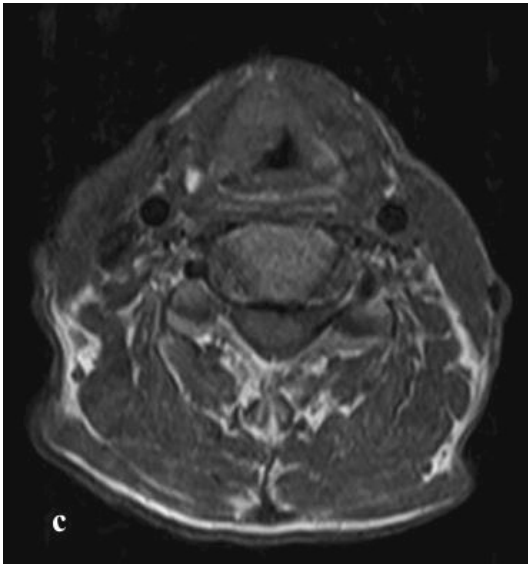
Tümör tutulumu için temel radyolojik kriterler, asimetrik yumuşak doku kalınlaşması, anormal kontrast tutulumu, kitle görünümü, normal anatomik alanların ve yağ planlarının obliterasyonunu içerir⁽²⁾. Bunun yanı sıra anterior komissürde 1-2 mm'den fazla yumuşak doku kalınlaşması glottik tümöre, krikoid kartilaj halkası içinde yumuşak doku subglottik maligniteye işaret eder^(1,3,6). Son yıllarda DAG (difüzyon ağırlıklı görüntüleme) ve ADC'nin (görünüşteki difüzyon katsayısı) kanser tanısı ve tedaviye yanıtı değerlendirmede faydalı olabileceği, kanserli dokunun kısıtlanmış difüzyon ve düşük ADC değerlerinin (Resim 1a, b) etkin tedavi ile değişeceği savunulmaktadır⁽⁷⁾.

Resim 1 MRG





b

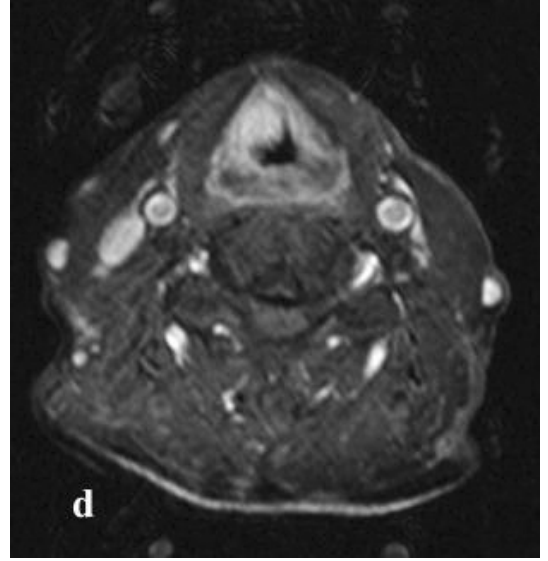


c

1. T Sınıflaması:

Lokalize larinks kanserlerinde submukozal yayılım ve larinks içinde uzanım, tedavi planlamada en önemli faktördür. Bu nedenle radyolojik sınıflama yaparken mutlaka hastanın tümörünün klinik evresi (mukozal yayılımı, vs) bilinmelidir. T1 SCC'lerin çoğu laringoskopi ile tanı alırlar ve mukozal lezyonların çoğu BT ile farfedilmezler. Bu durumda radyoloğun derin doku invazyonu olmadığını belirtmesi gerekir ve tümör evrelemesi kanserin mukozal yayılımına göre yapılır⁽⁵⁾.

Lenfoma, paraganglioma gibi larinksin nadir maligniteleri genellikle submukozal yerleşimlidir, sıklıkla endoskopiyle görülemezler. Bu tümörlerde radyolojik görüntülemenin amacı, submukozal kitlenin varlığını saptamak, bu kitlenin derin dokulara uzanımını ve biopsi için uygun bölgeyi belirlemektir⁽²⁾.



d

Resim 1 aksiyal MRG: a. DWI, b. ADC, c. yağ baskılı T1A, d. kontrastlı yağ baskılı T1A: Sağ vokal kord düzeyinde hava sütununu belirgin daraltan, anterior komissüre uzanan TM difüzyon kısıtlanması göstermekte, belirgin kontrastlanmaktadır.

Larinks kanserleri orijin aldıkları anatomik bölgeye göre supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere başlıca üç ana gruba ayrılırlar.

2. Nodal Yayılım (N Evrelemesi):

Nodal evreleme, SCC'lerde en değerli prognostik faktördür^(2,5). Unilateral LN tutulumu, uzun dönem surviyi %50, bilateral tutulum %75 azaltmaktadır^(2,5). Nodal tutulumu; supraglottik bölge kanserlerinde zengin lenfatik ağ nedeniyle genellikle tanı anında, level II-III'te; glottik ve subglottik bölgedeki kanserlerde zayıf lenfatik drenaj nedeniyle nadiren ve ileri evrelerde, level IV ve V'te rastlanır^(1,3,5). Subglottik karsinomlarda pre-paratrakeal nodlar tutulacağı için BT superior mediasteni içermelidir⁽²⁾.

BT ve MRG'de malign adenopati tanısı, boyut, morfolojik yapı, nekroz varlığına dayanmaktadır⁽⁵⁾. Boyut kriteri, tutulan lenf noduna göre farklılık gösterir; level I-II'de en büyük boyutun 1.5cm, retrofaringeal alanda 0.8cm, diğer boyun lenf nodlarında 1cm ile eş veya daha büyük olması maligniteyi destekler. Yuvarlak şekil ve boyutundan bağımsız olarak lenf nodunda nekroz varlığı yine metastaz bulgusudur⁽⁵⁾. Bu kriterleri kullanarak nodal tutulum belirlemede BT'nin sensitivitesi %65-81, spesifitesi % 47-81'dir⁽⁵⁾.

Lenf nodunun amorf, belirsiz spiküle sınırlı olması, ektranodal-ekstrakapsüler yayılımı düşündürmelidir⁽⁵⁾. Ektranodal yayılım, survi ve lokal tedavi başarısızlığını öngörmeye en önemli parametredir (rekürrens riskini 10 kat arttırmakta, surviyi %50 azaltmaktadır)^(2,5).

PET, anatomik detay ve rezolüsyon yetersizliği nedeniyle primer T evrelemede kullanılmamaktadır. Lenf

nodu ve uzak metastazı saptamada radyolojiye üstünlüğü savunulmakta, nodal tutulum şüphesinde ilk PET inceleme önerilmektedir⁽⁵⁾. Ancak N0 vakalarda PET sub-santim lenf nodlarını saptamada yetersizdir⁽⁵⁾.

3. Sistemik Metastaz (M Evreleme):

İleri evre larinks kanserlerinde görüldür, evreyi M1'e yükseltir, cerrahi kontrendikedir⁽²⁾. En sık uzak organ metastazı akciğer, mediasten, kemik ve karaciğerdedir⁽¹⁾. Erken evre SCC'de akciğer grafisi yeterli iken, ileri evre veya paratrakeal nodal tutulumda kontrastlı toraks BT yapılmalıdır^(1,2).

Senkronize Tümör

Larinks kanserlerinin %95'den fazlası SCC'dir. Radyolojik değerlendirmede larinks ve akciğer, üst solunum - sindirim sistemi skuamöz hücreli kanserlerin birlikteliği unutulmamalıdır⁽⁵⁾.

Tedavi ve Prognozla İlişkili Radyolojik Parametreler

Tedavi Öncesi Tümör Hacmi:

Tedavi protokolünü belirlemede, prognozu öngörmeye önemlidir. Düşük hacimli T1/T2 evre supraglottik ve glottik tümörler sadece RT ile tedavi edilebilir⁽¹⁾. Primer TM volumü arttıkça lokal kontrol şansı azalmaktadır. 6 ml ve daha küçük supraglottik tümörler, 3.5ml ve daha küçük T3 glottik tümörlerde postRT lokal kontrol daha iyidir⁽¹⁾. MRG'de laringeal kartilajda anormal sinyal varlığı, 5 ml'den büyük tümörlerde postRT düşük prognoz kriteri iken 5ml'den küçük tümörlerde prognozu etkilememektedir. Supraglottik tümörlerde lokal cerrahi kontrol de primer TM volumü ile ilişkilidir⁽²⁾.

Tümörün Transglottik Yayılımı:

Primer RT'nin etkinliğini öngörmeye faydalıdır, en iyi koronal kesitlerde değerlendirilir. Tümörün özellikle ventriküler kompleksle ilişkisi belirlenmelidir (Şekil 2).

Supraglottik ve glottik SCC'lerde tümörün alt sınırının saptanması tedavi protokolünü belirler. Transglottik yayılımla seyreden supraglottik karsinomlarda supraglottik larinjektomi; glottik karsinomlarda vertikal hemilarinjektomi kontrendikedir.

Tümörün Antero-Posterior Yayılımı:

Özellikle glottik kanserlerde önemlidir. Anterior komissür aracılığıyla ekstralaringeal uzanım, laringeal ventrikül- troid kartilaj invazyonu ve subglottik tutulum, TM evresini yükseltir ve parsiyel larinjektomi kontrendikedir⁽¹⁾. Anterior komissür tutulumu BT ve MRG'de 1-2mm'yi geçen yumuşak doku kalınlaşması şeklinde izlenir⁽⁵⁾ (Resim 3). BT'nin anterior komissür invazyo-

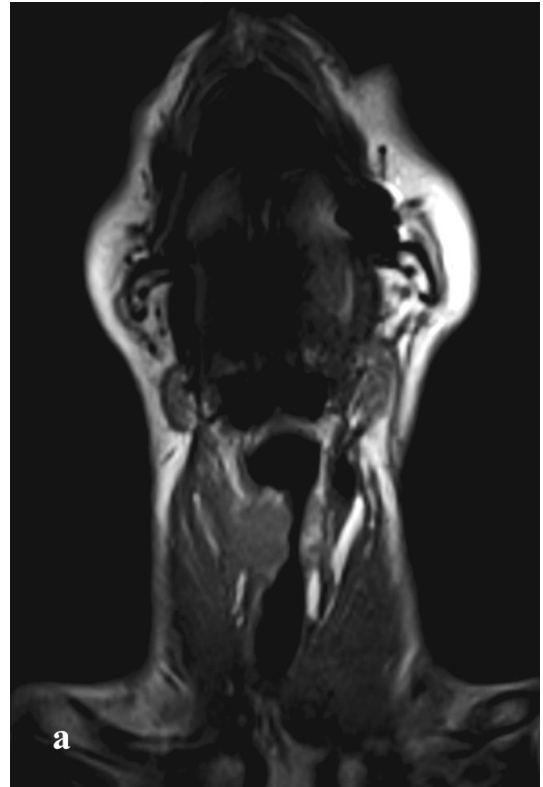
nunu saptama güvenilirliği %75'dir^(1,3). Anterior komissür aşağısına subglottik yayılım, krikotiroid membranda irregular kalınlaşma şeklinde izlenmektedir. Tümörün posteriorda, interaritenoid bölge ve posterior komissüre uzanımında suprakrikoid larinjektomi yapılamaz^(1,2).

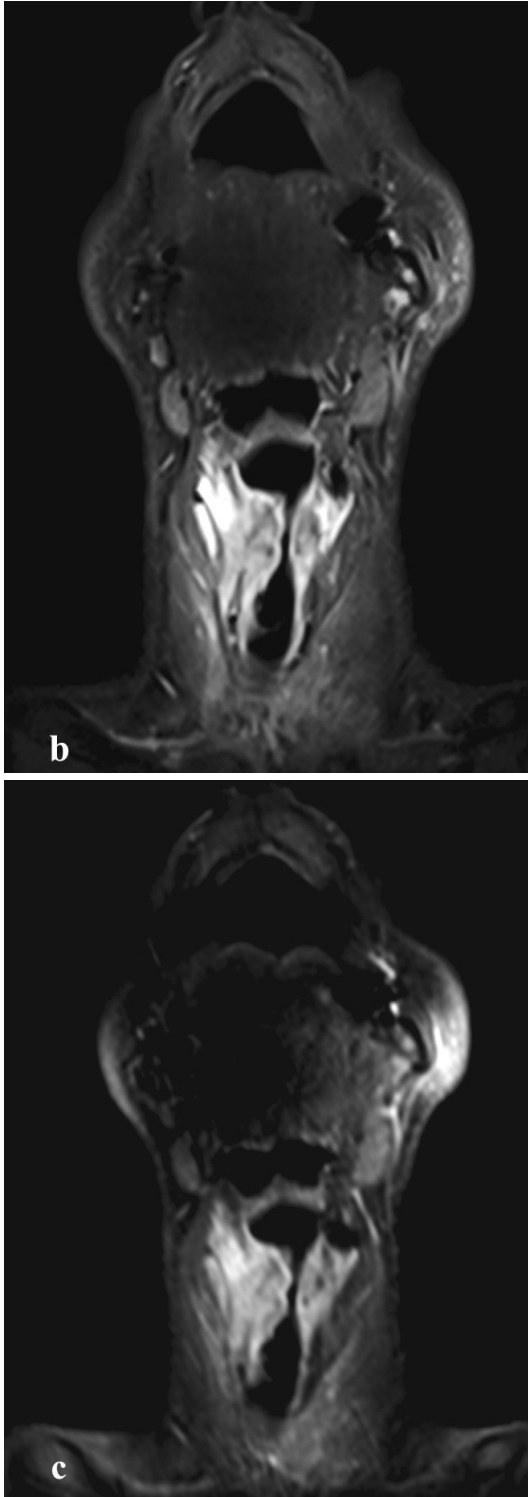
Glottik tümörlerin lateral yayılımı, PGS ve tiroaritenooid kası invaze ederek vokal kord fiksasyonuna neden olabilir. Vokal kord fiksasyonu, larinks kanser evresini T3'e yükseltir⁽⁴⁾. Primer evrelemede vokal kord mobilitesi önemlidir, en iyi endoskopide değerlendirilir, DLBT de kullanılabilir^(3,4). MRG'de krikoaritenoid eklem ve interaritenoid alanda tutulum, vokal kord fiksasyon bulgudur⁽²⁾.

Submukozal Alanların Tutulumu:

PES (pre-epiglottik alan) ve PGS tutulumu, tümör yayılımını belirlemede, tedavi planlamasında önemlidir, nodal metastaz, postRT nüks ile ilişkilidir^(1,2,5). Klinik olarak tespit edilemez, radyolojik değerlendirme oldukça önemlidir⁽⁵⁾. BT ve MRG, bu alanlara invazyonu belirlemede %88-93 güvenilirliğe sahiptir⁽³⁾. Tümörün PES'e ulaşması, supraglottik tümör evresini T3'e yükseltir⁽¹⁾. PES, PGS invazyonunun primer radyoloji bulgusu, bu bölgedeki normal yağ dokusunun kontrastlanan yumuşak doku ile yer değiştirmesidir (Resim 2).

Resim 2 MRG





Resim 2 koronal MRG: **a.** T1A, **b.** yağ baskılı T2A, **c.** kontrastlı yağ baskılı T1A: Bilateral glottik yerleşimli supraglottik ve infraglottik yayılım gösteren SCC, gerçek ve yalancı vokal kordları, laringeal ventrikülü, PGS'yi (paraglottik alan) invaze etmektedir.

Kartilaj İnvazyonu:

Cerrahi tedavi protokolü, RT'ye başarısız yanıt, geç komplikasyon ve yüksek nüks riski ile ilişkilidir^(2,5). Krikoid ve tiroid kartilaj invazyonunda tedavi total laringektomidir^(1,2). Laringeal kartilajların asimetrik ve değişken ossifikasyon göstermesi invazyonu saptamayı güçleştirir, ossifikasyon arttıkça tümöral invazyona duyarlılık artar⁽¹⁾.

Ossifiye kartilajda tümör belirgin şekilde yağlı medüller kaviteyi infiltre etmişse veya tümör troid kırığının dış (ekstralaringeal) tarafında devamlılık gösteriyorsa, kartilaj invazyonu kabul edilmelidir⁽⁵⁾. (Resim 3a). BT'de kartilaj tutulum bulguları, skleroz, erozyon, lizis, ekstralaringeal tümör varlığı şeklinde özetlenebilir. Skleroz, intrakartilajenöz tutulumu saptamada yüksek sensitiviteye (%83) sahipken, spesifitesi kartilaja göre değişmektedir (tiroid kartilajda %40, krikoidde % 76, aritenoidde %79). Kartilaj sklerozu tek başına invazyon bulgusu değildir, reaktif periostit sonucu da oluşabilir. Erozyon, lizis, ekstralaringeal tümör varlığı neoplastik kartilaj tutulumu için oldukça spesifik kriterlerdir (%86-95), ancak sensitiviteyi (sırasıyla %64, %72, %44) daha düşüktür. Belirtilen bu kriterlerle BT'nin invazyon saptama sensitivitesi %91, negatif öngörü değeri %95'tir⁽²⁾.

MRG'de ossifiye kartilajda T1A kesitlerde kartilajın parlak medüller yağ sinyali içinde anormal yumuşak dokü sinyali, yağ baskılı T2A'da artmış intrakartilajenöz sinyal ve post-kontrast yağ baskılı T1A'da kartilajda kontrastlanma, neoplastik invazyon kriterleridir⁽²⁾.

Nonossifiye kartilajda invazyonu belirlemek, dansite benzerliğinden dolayı BT'de zordur. MRG, nonossifiye kartilaja nazaran tümörde artmış T2 sinyali ile daha sensitiftir⁽¹⁾. Ancak (özellikle troid kartilajda) reaktif inflamasyon, ödem ve fibrozis, neoplastik invazyonu taklit edebilir ya da varolan durumu egzajere edebilir⁽⁶⁾. Bu durumda eş zamanlı BT ile invazyon saptama güvenilirliği artırılabilir⁽¹⁾. Becker ve ark'nın çalışmasında⁽⁶⁾, önerilen yeni kriterlerle MRG'nin kartilaj invazyonu saptama spesifitesinin artırıldığı bildirilmiştir. Bu çalışmada, kartilaj ile komşu tümöral alanın T2A ve kontrastlı T1A sinyal özelliklerinin kıyaslanması önerilmektedir⁽⁶⁾. Kartilaj tümörden daha yüksek sinyal gösteriyorsa, kartilajda peritümöral inflamasyon varlığı; kanserli alanla eş sinyal özellikleri gösteriyorsa veya ekstralaringeal tümör mevcutsa neoplastik kartilaj invazyonu düşünülmelidir^(2,6) (Resim 3b-c).

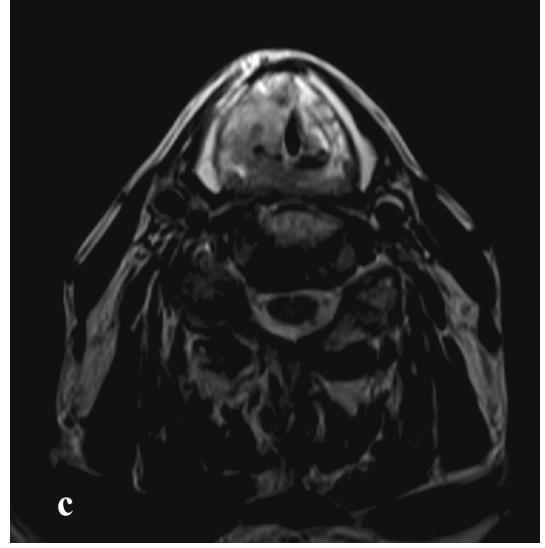
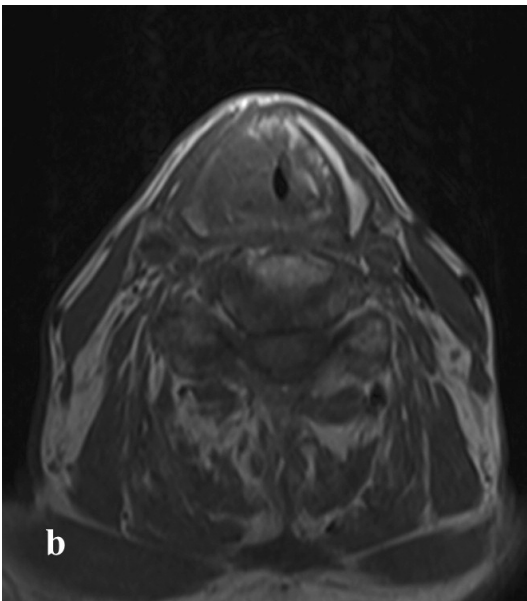
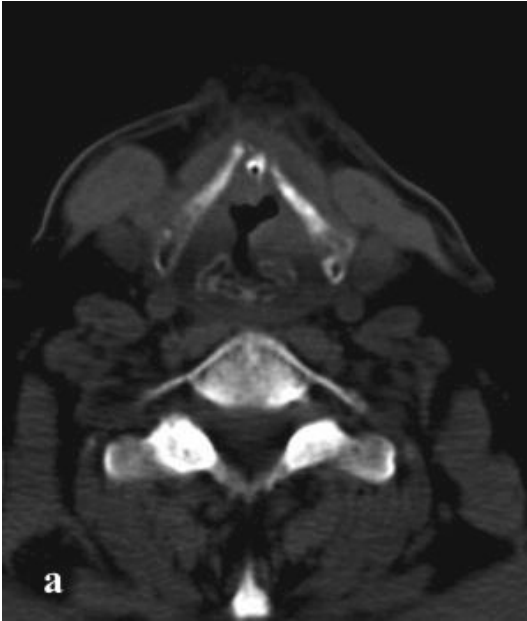
Kartilaj tutulumunu belirlemede MRG daha sensitif (BT %89- MRG %95), BT daha spesifiktir (MRG %74- BT %84)⁽⁵⁾. MRG'nin özellikle troid kartilajda invazyon saptama spesifitesi en düşüktür, fakat kartilaj invazyo-

nunu dışlamaya yönelik negatif öngörü değeri oldukça yüksektir (%94-96)^(1,2). BT ve MRG'nin birlikte kartilaj invazyon saptama güvenilirliği (%80), klinik ve endoskopik değerlendirmeden (%58) yüksektir⁽¹⁾.

Karotid Arter Tutulumu:

Karotid fiksasyonu, karotid arterin tümörle tamamen çevrenmesiyle oluşan ektranodal yayılımdır. Kesitsel incelemelerde tümör, karotisi 270°den fazla sarıyorsa, tümör çıkarılamaz, 180°den az temaslı tümörlerde invazyon olasılığı düşüktür⁽⁵⁾.

Resim 3



Resim 3: a. aksiyal BT: Sağ vokal kordda, anterior komissür ve sol vokal kord anterior kısmına uzanan, havayolunu daraltan SCC, troid kartilaj sol anterior kısımda invazyona sekonder destrüksiyon görülmektedir. **b.** aksiyal T1A MRG, **c.** aksiyal T2A MRG: Sağ vokal kord kaynaklı TM, anterior komissür üzerinden karşı korda uzanmakta, posterior komissür ve troid kartilajı invaze etmektedir.

Tedavi Sonrası İzlemde Radyolojinin Yeri:

Radyoloji tedaviye yanıtın değerlendirilmesi, rezidüel ve erken nüksün saptanmasında önemlidir. Tedavi başarısını değerlendirmede tümör volümü baz alınır. Tedaviden 4 ay sonraki BT'de, tümör hacminin %50 ve daha fazlası sebat ediyorsa tedavi başarısız kabul edilir⁽¹⁾. İzlem hastaları, nüks tümöre ait klinik bulgulara sahip ileri görüntüleme gerektiren ve asemptomatik olup rutin inceleme yapılan olmak üzere iki gruba ayrılabilir. Lokal nükslerin ve nodal metastazların 2/3'ü ilk 2-3 yılda gelişmektedir, bu dönemde izlem oldukça önemlidir^(2,5).

Nüks kanser tespitinde hangi yöntemin kullanılacağı tartışma konusudur. İlk tanıda olduğu gibi mukozal nükslerin endoskopi, derin doku takiplerinin radyolojik görüntülemeyle yapılması önerilmektedir⁽²⁾. BT'de operasyon lojunda fokal nodülerite alanları veya yumuşak doku saptanması, şüpheli kartilaj destrüksiyonu nüks lehinedir⁽¹⁾.

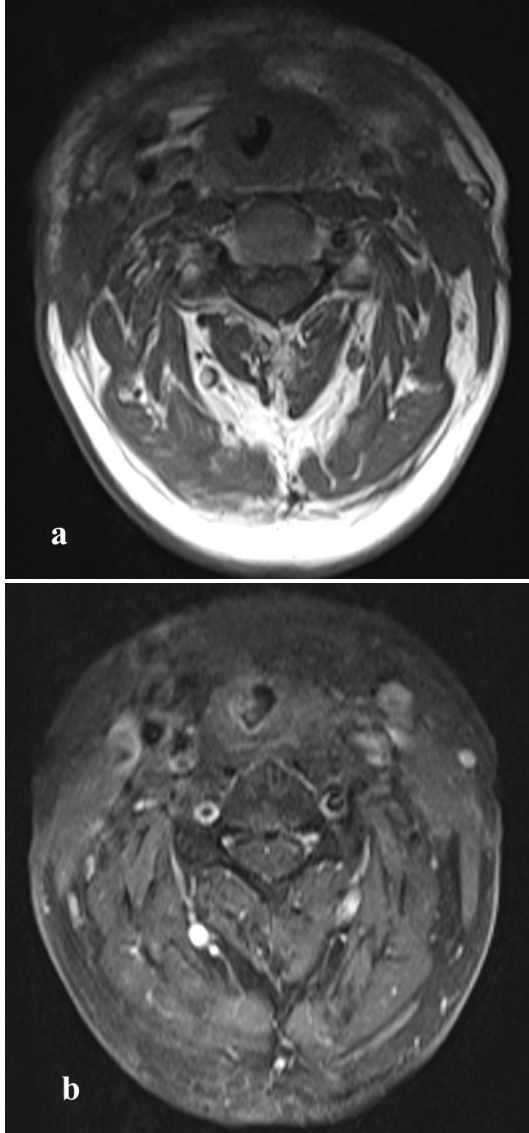
Tedavi sonrası izlemde, fibrozis, postRT enflamatuvar değişiklikler gibi anatomik alt yapıda farklılaşmaya yol açan durumlar gözönünde bulundurulmalıdır. Laringeal SCC'li olgularda postRT değişiklikler, laringeal dokuda belirgin ödem, epiglot-ariepiglottik fold-aritenoidler-anterior komissürde kalınlaşma ve anormal kontrastlanma, PES ve PGS'deki yağ dokusunda çizgilenme şeklinde

izlenir⁽¹⁾ (Resim 4). Bu bulgular vasküler ve lenfatik drenajdaki bozulmaya bağlı olarak 6 ay ve daha uzun süre sebat edebilir⁽¹⁾.

RT'ye bağlı kartilaj nekrozu mikst skleroz, hipoate-nüasyon veya parçalanma şeklinde görülebilir⁽⁵⁾. Yumuşak dokuda şişme, kartilajda hava tuzaklanması, sklerozis, lizis kondroradyonekrozu düşündürmelidir⁽²⁾.

Lokal nüks ve RT'ye bağlı kartilaj nekrozu, RT sonrası ilk bir yıl içinde gelişir, ikisinin ayrımı oldukça güçtür⁽¹⁾. Olguların yarısında nüks belirgin ödemle birlikte-dir⁽¹⁾. Biopsinin nüks saptamada negatif öngörü değeri düşüktür ve nekrozu agreve edebilir⁽¹⁾. Bu nedenle nüks değerlendirmede görüntüleme önemlidir ve PET-BT radyolojiye üstündür⁽⁵⁾.

Resim 4 MRG PostRT değişiklikler



Resim 4 PostRT değişiklikler MRG: a. aksiyal T1A b. aksiyal yağ baskılı kontrastlı T1A - c. sagittal kontrastlı T1A laringeal dokuda ödem, anormal kontrastlanma, PGS yağ dokusunda çizgilenme ve kontrastlanma izlenmektedir.

Sonuç:

BT ve MRG, larinks kanserlerinde tedavi öncesi evrelemenin doğruluğunu arttırarak, tedavi planlaması ve prognozu öngörmede faydalıdır. Kanserın submukozal yayılımı ve larinks içindeki uzanımını (T evrelemesi), nodal tutulum (N evreleme) ve uzak metastaz (M evreleme), senkronize tümör araştırılması gibi hastalığın ekstralaringeal uzanımlarını değerlendirmede faydalıdır. Tedavi sonrası izlemde tek başına radyolojik tetkikler veya PET ile hibrid yöntemler, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, rezidü-nüks tümör saptanmasında kullanılmaktadır.

PET-MR, DLBT, sanal endoskopi (özellikle subglot-tik yayılımı belirlemede), DWI/ADC gibi gelecek vaad eden modaliteler üzerine çalışmalar sürmektedir. Sürekli gelişmekte olan radyolojik tetkiklerin, tek başına veya PET ile kombine kullanımının, larinks kanserinin değerlendirilmesine ileride daha çok katkı sağlayacağı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Connor S, *Laryngeal cancer: how does the radiologist help?*, *Cancer Imaging* 2007; 7 (93):103
2. Joshi VM, Wadhwa V, Mukherji SK, *Imaging in laryngeal cancers*, *Indian Journal of Radiology and Imaging* 2012; (22):209-226
3. Celebi I, Basak M, Ucgul A, et al. *Functional imaging of larynx via 256-Slice Multi-Detector Computed Tomography in patients with laryngeal tumors: A faster, better and more reliable pre-therapeutic evaluation*, *European Journal of Radiology* 2012; (81):541– 547
4. Celebi I, Mahmutoglu AS, Vural C, et al., *Dynamic Computed Tomographic Evaluation of Vocal Cord Mobility in Patients With Larynx Cancer*, *J Comput Assist Tomogr* 2012; (36):416-420
5. Chu MMAY, Kositwattanarerk A, Lee DJ, et al., *FDG PET with Contrastenhanced CT: A Critical Imaging Tool for Laryngeal Carcinoma*, *RadioGraphics* 2010; (30):1353–1372
6. Becker M, Zbären P, Casselman JW, et al., *Neoplastic Invasion of Laryngeal Cartilage: Reassessment of Criteria for Diagnosis at MR Imaging*, *Radiology* 2008; (249): 551-559
7. Thoeny HC, Keyzer FD, King AD, Thoeny HC ve ark., *Diffusion-weighted MR Imaging in the Head and Neck*, *Radiology* 2012; (263):19-32



LARENKS KANSERLERİNDE FONKSİYON KORUYUCU CERRAHİ; AÇIK CERRAHİ VE BOYUNA YAKLAŞIM

Dr. Emine Deniz Gözen⁽¹⁾, Dr. Emin Karaman⁽¹⁾

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet:

Larinks kanseri, tüm baş boyun kanserleri arasında en sık görülen kanserdir. Glottik kanserler tüm larinks kanserlerinin %75'ini oluşturmaktadır. Ayrıca supraglottik bölge larinks kanserinin ikinci en sık görüldüğü alandır. Erken evre larenks kanserlerinde, en ideal tedavi, en iyi fonksiyonel sonuçla en az komplikasyona neden olan ve tam kür sağlayacak tedavidir. Eksternal radyoterapi, lazer cerrahisi, parsiyel larenjektomi gibi tedavi seçenekleri tüm dünyada uygulanmaktadır. Larenks kanserlerinde metastatik servikal lenf nodu en önemli negatif prognostik faktördür. Dolayısıyla bu hastalarda boyuna metastazın yüksek insidansından dolayı optimal tedavi seçeneği tespit edilmelidir. Larenks kanserlerinde klinik pozitif ve negatif boyunlara yaklaşım halen tartışmalıdır. Bu yazıda, erken larenks kanserlerinde değişik cerrahi tedavi modalitelerinin sonuçları ve boyuna yaklaşım literatür bilgileri ışığında tartışılmıştır.

Summary:

Laryngeal cancer is one of the most common site for head and neck cancer. Approximately 75% of these cases are confined to the glottis. Also supraglottic region is the second most common sites of laryngeal cancer. The goals of treatment are cure, preservation of voice quality, and minimization of serious complications. External beam radiation therapy, open partial laryngectomy surgery and transoral endolaryngeal laser surgical excision are all accepted treatments. The presence of metastatic lymph node in laryngeal cancer has the most significant negative impact on survival. Because of the high incidence of cervical metastases in patients with laryngeal cancer, optimal treatment approach should be determined. The outcomes of different surgical treatment modalities for early laryngeal cancer and management of the clinically negative and positive neck in laryngeal cancer were systematically reviewed in this article.

Üst solunum ve sindirim yolunun en sık 2. malignitesi olan larenks kanseri farklı coğrafyalarda farklı sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. Güney Avrupa (10.9/100,000), Doğu Avrupa (9.2/100,000) ve Güney Amerikada (7.2/100,000) daha çok karşılaşılmaktadır. Larenksin komplike anatomik yapısını oluşturan çeşitli dokular nedeniyle larenkste karşılaşılan malignitelerin çeşitliliği de fazladır. Fakat buna rağmen tüm malignitelerin %85-95'ini larenksin epitelial tabakasından kaynaklanan skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır⁽¹⁾. Larenks kanserinin başarılı tedavisi için tanı hızlıca ko-

nulmalı, tanı sonrası tümör yayılımı, hastalığın evresi, hastanın genel durumu ve istekleri doğrultusunda en yüksek sağ kalımlı tedavi şekli belirlenmelidir. Günümüzde yeni geliştirilmiş cerrahi teknikler, ileri radyoterapi modaliteleri, yeni kemoterapotik ilaçların etkisi ile seçilebilecek birçok tedavi şeması bulunmaktadır. Biz bu bölümde fonksiyonel larenks cerrahisi olarak da adlandırılan larenksin fonksiyonel ünitesini koruyup, hastanın yaşam standartlarını da bozmayan açık cerrahi teknikleri anlattık.

Larenks embriyogenezi ve fonksiyonel anatomisi bu cerrahinin temelini oluşturmaktadır. Larenkste tümörün yayılımı ve metastatik davranışı embriyolojik gelişimine göre karakter değiştirmektedir. Embriyolojik gelişimi ve erken dönemde tümörün yayılımını engelleyen bariyerler ile larenks üç alt bölümde incelenmektedir: supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottik larenks 3 ve 4. brankial ark kaynaklı bukkofarengeal primordiumdan oluşurken, glottik ve subglottik bölge 6. brankial ark kaynaklı trakeobronşial primordiumdan sağ ve sol olarak ayrı ayrı oluşup orta hatta birleşerek oluşmaktadır. Bu embriyolojik temele dayalı olarak larenksin kan dolaşımı ve lenfatik akımı iki farklı şekilde olmaktadır. Supraglottik bölge süperior larengeal arterden kan akımı almakta ve bu bölgenin lenfatikleri arteri takip ederek level 2 ve 3 derin servikal lenf nodlarına olmaktadır. Glottik ve subglottik bölge inferior larengeal arterden kan akımı almakta ve yine aynı şekilde bu arteri takip eden lenf akımı ile önce prelarengeal ve pretrakeal lenf nodlarına (level 6) ve sonra level 4'deki derin servikal zincire drene olmaktadır. Glottik bölgenin lenf drenajı tek taraflıdır ve lenfatik aralığa tümörün ulaşabilmesi için oldukça derine invaze olması gerekmektedir. Supraglottis ise lenfatik zengin lenfatik ağ içermekte ve lenf drenajı her iki tarafa da olabilmektedir.

Supraglottik bölge infrahyoid ve suprahoid epiglot, ariepiglottik kıvrımların larengeal yüzleri, aritenoidler ve yalancı vokal kordları içermektedir. Epiglotun infrahyoid parçası anteriorda preepiglottik bölge ile bağlantıdadır. Supraglottisin alt sınırını larengeal ventrikülün vokal kordlara geçiş bölgesinden geçen horizontal plan oluşturmaktadır. Glottik bölge vokal kordları, alt ve üst yüzlerini, ön ve arka kommisürü içermektedir. Anteriorda 10 mm, posteriorda 5 mm inferiorundan subglottik bölge başlar ve kricoid kartilajın alt sınırında son bulur.

Supraglottisin epiteli ariepiglottik kıvrımın kenarları ve epiglotun lateral sınırları hariç çoğunlukla yalancı çok katlı kolumnar epitel iken, vokal kordlar çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Larenks kanserleri de köken aldığı ve yayıldığı bölgeye göre isimlendirilir. Birden fazla alt bölümü tutan kanserler ise Krichner ve ark. tarafından transglottik kanser olarak adlandırılmıştır^(2,3).

Transglottik kanserler agresif davranışları ve yüksek lenf nodu metastazı riski nedeniyle önem taşır. Genellikle glottik ya da supraglottik tümörün ventrikül yoluyla diğer alt bölgeye yayılması kaynaklı olduğu düşünülse de bir tümör dört şekilde transglottik olabilmektedir 1. Ventrikülü direkt geçerek, 2. Ön kommisürü geçerek, 3. Paraglottik mesafe boyunca uzanarak, 4. Aritenoid kartilajın posteriorundan ventriküle uzanarak. Ayrıca ön kommisürde yer alan Broyle ligamanı, bu bölgeyi tutan

tümörlerin tiroid kartilaj ile arasında bir bariyer olup, ligamanı aşan tümörler ligamanın altında perikondrium olmamasından dolayı direkt kartilaj invazyonu yaparak ekstralarengeal yayılım ile ileri evre bir tümör haline gelebilirler.

Larenks epitelyal kanserinin evrelemesinde American Joint Commision on Cancer (AJCC) ilk olarak 1943 yılında Pierre Denoix tarafından geliştirilen TNM sistemini kullanılmaktadır⁽⁴⁾. Bu sistemde primer tümörün yayılımı (T), bölgesel lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) yer almaktadır.

Larenks skuamoz hücreli kanseri larenkste büyük çoğunluk saptanan maligniteleri oluşturmakta olup risk faktörlerini daha çok içermelerinden dolayı sıklıkla erkeklerde ve glottik bölgede saptanmaktadır. Fakat özellikle son 60 yılda kadınların da sigara kullanım oranı artmakta olduğundan dolayı 15:1 olan oran 4:1 olarak azalmıştır. Sigara, alkol kullanımı, larengeofarengeal reflü, asbest, sülfirik asit gibi toksinlere maruziyet, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu, genetik yatkınlık, kötü beslenme gibi faktörler risk faktörleri olarak ele alınmıştır. Tek başına en yüksek risk faktörünü ise baş ve boyunda diğer bölgelerde tanı almış skuamoz hücreli karsinomun olmasıdır. İlk tanı alan tümör sonrası ikinci primer baş boyun kanseri olasılığı on yıl için %1 ila %7 arasında değişmektedir⁽⁵⁾. Larenks kanserlerinde ise en sık saptanan ikinci primer malignite akciğer kanseri olarak saptanmıştır⁽⁶⁾. Bu nedenle larenks kanseri saptanan hastalar tedavi öncesi mutlaka başta akciğer olmak üzere ikinci primer malignite açısından değerlendirilmelidir.

Larenks kanserinde semptomlar tümörün kaynaklandığı ve yayıldığı yerlere göre değişmektedir. Glottik kanserlerde ana semptom çok küçük bir kitlede bile vibrasyonunun bozulmasından dolayı ses kısıklığıdır. Glottik bölge kanserleri larenks kanserinin en sık saptandığı bölge olması ve erken dönemde semptom vermesi nedeniyle erken evrede yakalanabilmektedir. Ses kısıklığı olduğu dönemde hekime başvurmayan hastalar ilerleyen dönemlerde ilerlemiş kanserin belirtileri olan dispne ya da stridor ile karşımıza çıkabilmektedir. Glottik tümörler doğal bariyerler sayesinde (ligamentler, membranlar, kartilajlar) uzun süre glottiste kalmaya meyillidirler. Supraglottik tümörler ise disfaji, odinofaji, otalji, stridor, dispne ve hemoptizi gibi semptomların yanı sıra vokal rezonansını bozarak nadiren erken dönemde ses kısıklığı ile karşımıza çıkabilirler. Hastaların hikayesi alınırken larenks kanseri için risk faktörleri olan durumların sorgulanması ile birlikte, ek medikal problemleri de (kullandığı ilaçlar, kardiyovasküler ya da pulmoner hastalıklar) sorgulanmalıdır. Bu bilgiler tedavi seçiminde önemli yer tutacaktır.

Larenks kanserinden şüphelenildiğinde tümörün yaygınlığını saptamak ve ek maligniteleri atlamamak için tam bir baş boyun muayenesi yapılmalı, solunum sıkıntısı gibi acil müdahale gerektiren durumlar atlanmamalıdır.

Larenksin indirekt ya da direkt laringoskopik değerlendirilmesinde skuamöz hücreli karsinom ülseratif, egzofitik, sessil ya da polipoid lezyonlar olarak saptanabilirler. Karsinom şüpheli lezyonlardan poliklinik şartlarında ya da genel anestezi altında biopsi alınmalı histopatolojik tanı konulmalıdır. Genel anestezi altında yapılan biopsi aynı zamanda muayene imkanı da sağlamakta, fonksiyonel cerrahi için kontraendikasyon olan aritenoid fiksasyonunu vokalis kası invazyonundan ayırt etmeyi sağlamaktadır.

Larenks kanserinden şüphelenilen hastada radyolojik değerlendirme önemli yer tutmaktadır. Eğer koşullar uygun ise görüntülemenin biyopsi öncesi yapılması oluşacak ödem ve distorsiyonun bizi yanıltmaması açısından önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) en sık kullanılan ve değerli bilgiler veren görüntüleme yöntemleridir. Bu yöntemler tümörün larenks içinde ki yayılımı, uzandığı bölgeler, kartilaj invazyonu ya da komşu dokulara yayılımı hakkında bilgi vermekte ve seçilecek tedavi yönteminin belirlenmesinde olmazsa olmazlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

Larenks kanserinde tedavi amaçları hastalığı yok etmek, larenks fonksiyonlarını olabildiğince korumak ve minimal morbidite ile hastayı tedavi etmektir. Fonksiyonel larenks sağlamaktan kasıt anlaşılır bir ses ile konuşmayı, aspirasyon olmadan uygun beslenmeyi ve trakeostoma olmaksızın ağız ya da burundan nefes almayı sağlamaktır. Ne tür bir tedavi uygulanacağına karar vermede en önemli noktalar: tümör histolojisi, tümörün orjin aldığı bölge ve tümörün evresidir. Larenks kanserinde birçok tedavi modalitesi yer almaktadır. Cerrahi ve primer radyoterapi uzun yıllardır kullanılan iyi bilinen tedavi seçenekleridir. Erken evreli tümörlerde kemoterapi ile birlikte ya da tek başına radyoterapi iyi onkolojik sonuçları yanında çok iyi fonksiyonel sonuçları ile de kullanılmaktadır. Bununla birlikte radyoterapi sonrası tümör nükslerini erken dönemde saptamanın zorluğu ve nüks sonrası cerrahinin komplikasyon oranlarının yüksek olması nedeniyle larenks fonksiyonunu korumaya yönelik parsiyel cerrahiler halen önemini korumaktadır. Genel olarak erken evre larenks kanserlerinde (Evre 1-2) cerrahi ya da radyoterapi gibi tek bir tedavi şekli tercih edilirken, ileri evre larenks kanserlerinde (Evre 3-4) cerrahi sonrası radyoterapi ya da kemoradyoterapi, primer kemoradyoterapi ya da radyoterapi sonrası kurtarma

cerrahisi gibi kombine tedavi şekilleri tercih edilmektedir^(7, 8). Tedavi seçimini hasta faktörleri etkilediği gibi, tedaviyi yapacak merkezin ve hekimlerin tecrübesi de etkilemektedir. Parsiyel larenjektomilerden sonra başarılı bir rehabilitasyon için sağlıklı bir solunum sistemi olması şarttır. Özellikle supraglottik bölgeye girişimler sonrası erken dönemde alt solunum yollarına gıda ve sekresyonların aspirasyonu kaçınılmazdır. Bu nedenle hastanın yeterli öksürük refleksine sahip olması ve solunum rezervinin bu aspirasyonu tolere edebilecek düzeyde olması gerekmektedir. Genel olarak akciğer fonksiyon testlerinde FEV1 değerinin %50 veya daha düşük olması bu cerrahiler için kontraendikasyon kabul edilmektedir. Ayrıca parsiyel cerrahinin uygulanabilmesi için geride bırakılabilecek sağlam bir krikoaritenoid ünite varlığı mutlak gereklidir. Krikoaritenoid ünite larenksin temel fonksiyonel birimi olarak kabul edilmektedir. Bu anatomik alt ünite bir aritenoid kartilaj, ilişkili krikoaritenoid kaslar, rekürren larengeal ve süperior larengeal siniri içermektedir. Bir krikoaritenoid ünite ve krikoid kartilajın korunması kalıcı bir trakeostoma olmadan solunum, konuşma ve beslenmeye izin verir⁽⁹⁾.

Açık cerrahi teknik uygulanacak hastalara trakeotomi açılarak solunum yolu garanti altına alınırken cerrahi sahanın da daha iyi görüş altına alınması sağlanır. Hastalar oral alımı tolere edene kadar nazogastrik sonda ile beslenir. Günümüzde larenks kanseri tedavisinde kullanılan fonksiyon koruyucu açık cerrahi teknikler vertikal ve horizontal olarak iki sınıfta incelenmektedir. Genel olarak vertikal cerrahiler glottisten kaynaklanan tümörlerde uygulanmakta iken, horizontal cerrahiler supraglottis kaynaklı tümörlerde uygulanmaktadır.

Vertikal Parsiyel Larenjektomiler:

Larengofissür kordektomi
Frontolateral vertikal larenjektomi
Frontoanterior vertikal larenjektomi
Vertikal hemilarenjektomi
Genişletilmiş vertikal parsiyel larenjektomi

Horizontal Parsiyel Larenjektomiler

Epiglottektomi
Supraglottik larenjektomi
Genişletilmiş supraglottik larenjektomi
Suprakrikoid larenjektomi
Supratrakeal larenjektomi

Glottik Karsinom: Vertikal Parsiyel Larenjektomi

Bu bölümde anlatılan girişimlerin tümünde larenkse boyundan yaklaşılar ve görüş sağlanır. Tümör görülerek

sadece vokal korda sınırlı tümörlere kordektomi gibi sınırlı bir eksizyon yapılabilceği gibi, üzerindeki tiroid kıkırdakla birlikte endolarenksin (vokal kord ve yalancı kordlar dahil) yaklaşık %50 sini içeren klasik hemilarenjektomi ve ya vertikal parsiyel larenjektomilerden biri uygulanabilir. Vertikal parsiyel larenjektomiler de anterior kommissür, kontralateral vokal kord, aritenoid, supraglottik ya da subglottik yapıları içermesine göre genişletilmiş vertikal parsiyel hemilarenjektomiler olarak adlandırılırlar. Bu tekniklerin özellikle erken evrelerde lokal kontrol oranları %90- 98, ve larenks prezerasyon oranları %93- 98 olarak saptanmıştır^(10, 11).

Açık larenks cerrahilerinde larenkse ulaşmak için horizontal ya da vertikal insizyon ile larenkse ulaşılır. Eğer boyun diseksiyonu da cerrahiye eklenecekse biz Apron insizyon kullanımını tercih etmekteyiz. İnsizyon sonrası infrahyoid kaslar orta hattın lateralize edilerek tiroid kartilaja ulaşılır ve tiroid kartilaj perikondriumu kitap sayfası şeklinde hasarlamamaya özen gösterilerek kartilaj üzerinden sıyrılır. Tiroid kartilaj orta hattın insize edilerek larenks lümenine girilir.

Laringofissür Kordektomi: Korda sınırlı T1 lezyonlarda tercih edilir. Endolarenks vizüalize edildikten sonra kanserli dokuyla invaze vokal kord rezeke edilir. Günümüzde bu işlem yerini büyük oranda endoskopik olarak yapılan kordektomilere bırakmış durumdadır.

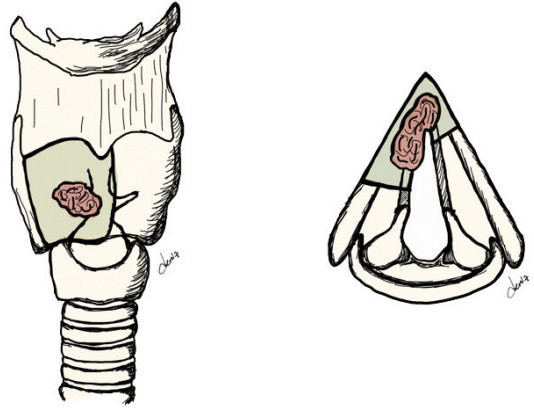
Vertikal Hemilarenjektomi: Endikasyonları vokal kord kaynaklı ön kommissür tutulumu, aritenoid kartilaj vokal prosesine uzanımı, sınırlı transglottik yayılımı olan tümörler ve seçilmiş radyoterapi sonrası nüks tümörlerdir. Fikse vokal kord, posterior kommissür tutulumu, her iki aritenoid kartilaj tutulumu ve geniş hacimli transglottik tümörler ise bu cerrahi için kontraendikasyon teşkil ederler. Endolarenkste tümör görülüp çevre dokulardan yeterli sınır ile rezeke edilir. Tümör ile birlikte tiroid kartilaj laminası da rezeksiyona dahil edilir. Çevre mukoza ve priform sinüs mukozası minimal serbestleştirilip cerrahi bölgeye döndürülerek rekonstrüksiyon yapılır.

Frontoanterior (Parsiyel Vertikal) Larenjektomi: Ön kommissürde lokalize çapı 1 cm'i geçmeyen, vokal kordların ön 1/3'üne sınırlı tümörler endikasyonunu oluşturur. Tümör vokal kord posterior kısmı ve aritenoidler korunarak rezeke edilir. Bu bölgede tümör Broyle ligamanı vasıtası ile direkt olarak tiroid kartilaja ulaşabileceği için, tiroid kartilaj ön kısmı rezeksiyonu da cerrahiye eklenmelidir. Rekonstrüksiyonunda komşu epiglot kökü serbestleştirilerek doku defekti olan bölgeye çekilerek kullanılabilir.

Frontolateral (Parsiyel Vertikal) Larenjektomi:

Ön kommissür veya karşı kordun 1/3'ünden daha azını tutmuş glottik kanserler endikasyonudur. Karşı kordun 1/3'ünden fazlası tutulmuşsa, karşı vokal kord fikse ise, subglottik veya supraglottik 1 cm'den fazla uzanım varsa bu teknik kontrendikedir. Bu tekniğin avantajı gerektiğinde rezeksiyonun tek aritenoid ve arka kommissür dışında tüm larenks içi dokuların rezeke edilebilmesidir. Lezyonlu vokal kordun tamamı ve karşı taraf kordun lezyonlu kısmı çıkarılır, kalan uç tiroid kartilaja stüre edilir. Rezeksiyon sonrası tek taraflı kas flepleri (sternohyoid, sternothyroid ve tirohyoid) ya da daha geniş rezeksiyonlarda bilateral kas flepleri hazırlanarak tiroid kartilaj içine larengeal açıklığın döşenmesi için yatırılıp perikondrium flebi stüre edilir.

Vertikal parsiyel larenjektomilerin cerrahi sonuçları ile ilgili literatür gözden geçirildiğinde T1 tümörlerde lokal rekürrens oranları %4 ile %11 arasında saptanmıştır. 248 hastalı geniş vaka serili ön kommissür tutulumu olmayan 112 hastada lokal kontrol oranları %93 olarak saptanmış olup, aynı çalışmada ön kommissür etkilenmiş vakalarda rekürrens %25 oranında saptanmıştır⁽¹²⁾. Bizim deneyimlerimize göre de vokal kordda yer alan T1 ve T2 tümörlerde kord hareketleri etkilenmemiş ve ön kommissür tutulumu olmayan hastalarda vertikal parsiyel larenjektomiler mükemmel onkolojik sonuç sağlarken, ileri T2, T3 ve T4 tümörlerde başarı oranları azalmaktadır. (Şekil 1)



Şekil 1: Frontolateral Larenjektomi

Supraglottik Karsinom: Supraglottik, Suprakrikoid ve Supratrakeal Larenjektomi

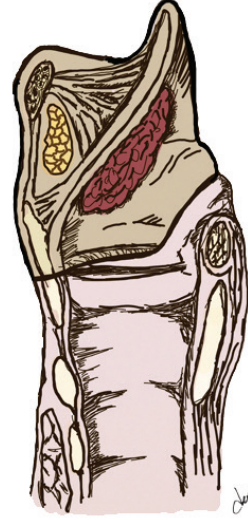
Supraglottik kanserlerde boyun metastazının sık saptanması nedeniyle tedavi planlamasında ön planda boyun metastazları ile birlikte primer tümörün tedavisi ele alınır. Larenks kanserinde de baş-boyunun diğer skuamöz hücreli karsinomları gibi lenf nodu metastazı sağ

kalım için en önemli prognostik faktördür. Supraglottik tümörlerde yüksek lenf nodu metastazları düşük sağkalım sonuçları ile ilişkilidir. Sessions ve arkadaşları supraglottik tümörlerde çeşitli tedavi şekilleri kullandıkları hastaların 5 yıllık sağ kalımlarını %66 olarak vermişlerdir⁽¹³⁾.

Epiglottektomi: Epiglot serbest ucunda yer alan T1 lezyonlarda tercih edilir.

Supraglottik Horizontal Larenjektomi: Supraglottik larenjektomi endikasyonlarını epiglotun endolarengeal yüzü, ventrikül bandlar, ventrikül tavanı gibi larenksin vestibüler bölgesinden kaynaklanan primer T1 ve T2 tümörler ile, preepiglottik bölgeye sınırlı yayılımı olan T3 tümörler oluşturur. Glottisi tutan, kordu fiks eden, yoğun paraglottik bölge tutulumu ve tiroid kartilaj invazyonu olan tümörler bu cerrahi teknik için kontraendikasyon teşkil eder. Supraglottik bölgeden glottik bölgeye tümörün yayılımı mevcut anatomik bariyerler nedeniyle zordur. Bu nedenle rezeksiyon sınırında birkaç mm sağlam mukoza bulunması onkolojik prensiplere uygun bir tedavi sağlar. İnfrahyoid kaslar hyoid kemiğin yaklaşık 1 cm altından kesilerek inferolaterale ekarte edilir. Tirohyoid membran ve tiroid kartilaj ön yüzü oraya konulur. Tiroid kartilaj üst kenarına yapılan insizyon sonrası perikondrium korunmaya özen gösterilerek inferiora doğru eleve edilir. Glottik bölge hasarından kaçınmak için tiroid kartilaj 1/3 üst ve 2/3 alt birleşme noktasından iç perikondrium korunarak horizontal kartilaj kesileri yapılır. Bu insizyondan larenkse girilebileceği gibi tümör rezeksiyonuna daha iyi görüş sağlamak için tümörün daha az yer aldığı taraf priform sinüsünden endolarenkse girilir. Hyoid kemik masif preepiglottik bölge tutulumu ya da periost tutulumu yoksa korunur. Bu aşamada horizontal larenjektomi tekniklerinin tümünde fonksiyonun tekrar kazanılabilmesi için supraglottik bölgenin duysal innervasyonunu sağlayan her iki süperior larengeal sinirin korunması önem arz eder. Tümör süperiorda sağlam cerrahi sınırlar ile rezeke edilerek inferiorda horizontal hatta tiroid kartilaj kesinden ve ventrikülden geçecek şekilde rezeksiyon tamamlanır. Bu sırada aritenoid kartilajları lükse etmemeye, mukozalarını korumaya özen gösterilmelidir. Rezeksiyon sonrası kalan tiroid kartilaj çevresinden stürler geçilerek korunabildi ise hyoid kemiğe ya da dil köküne asılır. Böylece süperiorda ve inferiorda kalan mukozaların karşılıklı gelmesi sağlanmış olur. Horizontal larenjektomilerde bu kapatma işlemi dil kökü ile larenksin orta hatta karşı karşıya gelmesini sağlar ve alınan gıdalar salım olan priform sinüslere yönlendirilip yutmanın aspirasyonsuz şekilde oluşmasına yardım eder. (Şekil 2)

Supraglottik larenjektomi ile ilgili geniş seriler incelendiğinde lokal rekürrens oranlarının %0 ile %12.8 arasında, lokal kontrol oranlarının ise %90 ve daha fazla saptandığı görülmektedir^(14,15). Rekürrens saptanan hastaların T evreleri incelendiğinde daha düşük T evresinde lokal kontrol oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır.



Şekil 2: Supraglottik Larenjektomi (Hyoid kemik piyese dahil edilmiş)

Genişletilmiş Supraglottik Larenjektomi: Supraglottisten ariepiglottik plikalar, priform sinüs medial duvarı, farenks yan duvarı, vallekula, dil kökü ve tek aritenoidde yayılmış tümörlerde endikedir. Supraglottik larenjektomiye tutulu bölgenin rezeksiyonu da eklenerek aynı cerrahi prosedür uygulanır.

Suprakrikoid Larenjektomi: Supraglottik larenjektomiye uygun olmayan tümörler, sınırlı paraglottik yayılımı olan transglottik tümörler paraglottik, preepiglottik, tiroid kartilajın tümü ve gerektiğinde epiglotun tamamının çıkarıldığı suprakrikoid larenjektomi ile tedavi edilebilir. Dil kökünde sirkumvalat papillalara 1 cm'den daha yakın, her iki aritenoid, posterior kommissürü, krikoid kırıkdağı tutan tümörler, anteriorda 10 mm'den fazla, posteriorda 5 mm'den fazla subglottik yayılım, tiroid kartilaj dış perikondrium tutulumu ve larenks dışına yayılım bu teknik için kontraendikasyon oluşturur. Tüm krikoid üzeri yapılar en az bir aritenoid kartilajı korumak koşuluyla rezeke edilir. Rezeksiyon sonrası krikoid kartilaj çevresinden stürler geçilerek asma işlemi epiglot salım olarak korunabildi ise krikohyoidoepiglottopeksi, epiglot da piyese dahil edildi ise krikohyoidopeksi olarak gerçekleştirilir.

Bu cerrahinin onkolojik sonuçlarını değerlendiren Laccourreye ve ark. yaptığı suprakrikoid larenjektomili

68 vaka serili çalışmada 18 aylık takipte lokal rekürrens saptanmamışken, aynı ekip 5 yıllık takipleri sonucunda lokal kontrol oranlarını %94,7 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁶⁾. Chevalier ve Piquet suprakrikoid larenjektomi ve kriko-hyoidopeksi cerrahisi yaptıkları 61 hastada lokal rekürrens oranını %3,3 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁷⁾.

Supratrakeal larenjektomi: Genel olarak subglottik yayılımı mevcut olan larengeal tümörler için tanımlanmış organ koruyucu cerrahidir⁽¹⁸⁾. Anteriorda subglottik yayılımı olan ve krikoid halkayı etkileyen T2 glottik tümörler, paraglottik mesafeye yayılmış fakat medialde konus elastikus, lateralde tiroid kartilaj tarafından sınırlandırılmış T3 glottik- supraglottik tümörler, preepiglottik bölgeye yayılmış ve anterior kommissürü geçerek krikoid halkaya ulaşmış T3 infrahyoid supraglottik tümörler bu endikasyonlarını oluşturmaktadır. Posterior krikoaritenoid kasın etkilendiği ya da masif krikoid tutulumu mevcut olan tümörler cerrahi için kontraendikasyon teşkil etmektedir. Cerrahi prosedüre bir krikoaritenoid ünitenin rezeksiyonu da eklenebilir. Yapılan rezeksiyon sonrası trakea halkaları çevresinden stürler geçilerek asma işlemi epiglot salim olarak korunabildi ise trakeohyoidoepiglottopeksi, epiglot da piyese dahil edildi ise trakeohyoidopeksi olarak gerçekleştirilir. Rizzoto ve arkadaşları supratrakeal larenjektomi yaptıkları 115 hastada cerrahi sonrası 5.yılda genel sağkalımı %78,9, hastalıksız sağkalımı %68,5 ve lokal kontrol oranlarını %69,6 olarak bildirmişlerdir⁽¹⁹⁾.

Glottik Karsinomda Boyuna Yaklaşım

Glottik skuamöz hücreli karsinomda vokal kordların neredeyse lenfatikten yoksun olması sebebiyle, supraglottik ya da subglottik bölgeye göre servikal lenf nodu metastazı daha nadir saptanır. Servikal lenf nodu metastazı saptandığında ise üst, orta ve alt derin servikal lenf nodları (Level 2, 3, 4) yanında prelarengeal, pretrakeal ve paratrakeal bölgeler de risk altındadır.

T1 ve T2 glottik kanserlerde okkült metastaz oranları çok düşük olması sebebiyle N0 boyunlarda boyuna elektif tedavi önerilmemektedir⁽²⁰⁾. T3 glottik scc'ler ise tartışmalıdır. Transglottik yayılımı olan tümörler hariç T3 glottik kanserlerde de okkült lenf nodu metastazı nadir-

dir⁽²¹⁾. T4 glottik karsinomlarda ise %20 gibi yüksek bir oranda okkült lenf nodu metastazı riski olması nedeniyle boyuna yönelik tedavi önerilmektedir. Eğer primer tümörün tedavisi cerrahi olarak yapılacaksa, aynı tarafa selektif boyun diseksiyonu (paratrakeal ve Level 2-4) yapılması önerilmektedir. Patoloji sonucuna göre hastanın tedavisine adjuvan RT ya da KT eklenir^(22, 23). Eğer primer tümörün tedavisinde RT kullanılacaksa, santral kompartman ve aynı taraf boyun ışınlanmalıdır.

Herhangi bir evrede klinik olarak pozitif lenf nodu saptanan hastaların ipsilateral boyunları primer tümörün tedavisi için seçilen yöntemle mutlaka tedavi edilmelidir. Adjuvan tedavi patoloji sonucuna göre değerlendirilir.

Eğer multipl lenf nodu tutulumu, ekstrakapsüler yayılım, ekstralarengeal invazyon ve perinöral ya da lenfovasküler invazyon mevcut ise postoperatif RT önerilmektedir. Ayrıca bu hastalarda RT ile birlikte verilen platinyum temelli kemoterapinin lokorejyonel kontrol oranlarını arttırdığı saptanmıştır^(24, 25).

Supraglottik Karsinomda Boyuna Yaklaşım

Supraglottik skuamöz hücreli karsinom sıklıkla bilateral, klinik olarak pozitif ya da okkült servikal lenf nodu (Level 2, 3, 4) metastazı yapar. T1 tümörler hariç tüm supraglottik tümörlerde boyuna tedavi uygulanmalıdır. Erken evre tümörlerin (T1- T2) boyuna yönelik tedavisinde cerrahi ya da RT tek başına tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. İleri evre tümörlerin boyuna yönelik tedavisinde kombine tedavi modalitesi kullanılmalıdır.

N0 supraglottik karsinomun standart cerrahi tedavisi bilateral selektif boyun diseksiyonu (Level 2-4) dur. Klinik olarak servikal lenf nodu tutulumu saptanmayan hastalarda Level 1 ve Level 5 lenf nodu tutulumu beklenmezken, Level 2-4 boyunda klinik olarak pozitif lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda Level 1 ve Level 5 nadiren etkilenebilmektedir^(26, 27). N0 ve N1 boyunlarda selektif boyun diseksiyonu (Level 2-4) kapsamlı boyun diseksiyonu (Level 1-5) kadar etkili saptanmıştır⁽²⁸⁾. N2 ve N3 boyunlarda ise kapsamlı boyun diseksiyonu (Level 1-5) uygulanmalıdır⁽²⁹⁾.

KAYNAKLAR

1. Barnes L, Tse LY, Hunt JL, et al: Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: introduction. In Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al, editors: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*, Lyon, 2005, IARC Press, pp 111–117.
2. Kirchner JA, Cornog JL Jr, Holmes RE. Transglottic cancer. Its growth and spread within the larynx. *Arch Otolaryngol*. 1974 Apr; 99(4): 247-51.
3. Kirchner JA. Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984 Jul-Aug; 93(4 Pt 1): 301-5.
4. Snow GB, Gerritsen GJ: TNM classification according to the UICC and AJCC. In Ferlito A, editor: *Neoplasms of the Larynx*, Edinburgh, 1993, Churchill-Livingstone, pp 425–434.
5. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995 Mar 15; 75(6): 1343-53.
6. Kotwall C, Razack MS, Sako K, Rao U. Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. *J Surg Oncol*. 1989 Feb; 40(2): 97-9.
7. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Mar 15; 25(4): 605-11.
8. Salvador-Coloma C, Cohen E. Multidisciplinary Care of Laryngeal Cancer. *J Oncol Pract*. 2016 Aug; 12(8): 717-24.
9. Riga M, Chelis L, Danielides V, Vogiatzaki T, Pantazis TL, Pantazis D. Systematic review on T3 laryngeal squamous cell carcinoma; still far from a consensus on the optimal organ preserving treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Jan; 43(1): 20-31.
10. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB 3rd, DeSanto LW, Suman VJ. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Mar; 120(3): 264-8.
11. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2001 Apr; 111(4 Pt 1): 663-8.
12. Laccourreye O, Weinstein G, Brasnu D, Trotoux J, Laccourreye H. Vertical partial laryngectomy: a critical analysis of local recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991 Jan; 100(1): 68-71.
13. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope*. 2005 Aug; 115(8): 1402-10.
14. Coates HL, DeSanto LW, Devine KD, Elveback LR. Carcinoma of the supraglottic larynx. A review of 221 cases. *Arch Otolaryngol*. 1976 Nov; 102(11): 686-9.
15. Spaulding CA, Constable WC, Levine PA, Cantrell RW. Partial laryngectomy and radiotherapy for supraglottic cancer: a conservative approach. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1989 Feb; 98(2): 125-9.
16. Laccourreye O, Brasnu D, Merite-Drancy A, Cauchois R, Chabardes E, Ménard M, Laccourreye H. Cricohyoidopexy in selected infrahyoid epiglottic carcinomas presenting with pathological preepiglottic space invasion. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Aug; 119(8): 881-6.
17. Chevalier D, Piquet JJ. Subtotal laryngectomy with cricohyoidopexy for supraglottic carcinoma: review of 61 cases. *Am J Surg*. 1994 Nov; 168(5): 472-3.
18. Succo G, Bussi M, Presutti L, Cirillo S, Crosetti E, Bertolin A, Giordano L, Molteni G, Petracchini M, Sprio AE, Berta GN, Fornari A, Rizzotto G. Supratracheal laryngectomy: current indications and contraindications. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Jun; 35(3): 146-56.
19. Rizzotto G, Crosetti E, Lucioni M, Bertolin A, Monticone V, Sprio AE, Berta GN, Succo G. Oncologic outcomes of supratracheal laryngectomy: Critical analysis. *Head Neck*. 2015 Oct; 37(10): 1417-24.
20. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JI. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope*. 1998 Jul; 108(7): 1006-8.
21. Hao SP, Myers EN, Johnson JT. T3 glottic carcinoma revisited. Transglottic vs pure glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995 Feb; 121(2): 166-70.
22. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT; American Head and Neck Society.; American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery.. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American

- Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Jul; 128(7): 751-8.
23. Ferlito A, Buckley JG, Shaha AR, Rinaldo A. Rationale for selective neck dissection in tumors of the upper aerodigestive tract. *Acta Otolaryngol.* 2001 Jul; 121(5): 548-55.
 24. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, Machtay M, Ensley JF, Chao KS, Schultz CJ, Lee N, Fu KK; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup.. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004 May 6; 350(19): 1937-44.
 25. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, Giral J, Maingon P, Roland F, Bolla M, Cignetti F, Bourhis J, Kirkpatrick A, van Glabbeke M; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004 May 6; 350(19): 1945-52.
 26. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990 Oct; 160(4): 405-9.
 27. Wenig BL, Applebaum EL. The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 1991 May; 101(5): 516-8.
 28. Brazilian Head and Neck Cancer Study Group. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck.* 1999 Dec; 21(8): 694-702.
 29. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001 Feb; 124(2): 180-7.



ERKEN EVRE LARENKS KANSERLERİNDE RADYOTERAPİNİN YERİ

Dr. Esengül Koçak Uzel

Beykent Üniversitesi, Sağlık Meslek Yüksek Okulu

Özet:

Erken evre larinks kanserlerini supraglottik, glottik ve subglottik olarak üç grupta ele almak gerekir.

Glottik kanserler sıklıkla erken evrede tanı alır, tedavi seçenekleri olan cerrahi ve radyoterapi ile çok iyi lokal kontrol ve fonksiyonel sonuç elde etmek mümkündür. Hemogloblin seviyesi, ön komissür tutulumu, tümör boyutu, radyoterapi doz ve fraksiyonasyonu radyoterapi sonuçlarını etkileyebilecek faktörlerdir.

Erken evre supraglottik tümörler gerekse cerrahi gerekse radyoterapi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilirler, ancak olguların çoğunda organ koruyucu cerrahi tercih edilir.

Summary:

Early stage laryngeal cancer should be considered in three categories as supraglottic, glottic and subglottic cancers. Glottic cancers usually present in early stages, both treatment modalities ie surgery and radiotherapy gives excellent local control and functional results. Hemoglobin level, anterior commissure involvement, tumor size, radiotherapy dose and fractionation may affect results or radiotherapy.

Early stage supraglottic tumors can also be treated effectively either with surgery or radiotherapy, however organ preservation surgery may be preferred for majority of cases.

Giriş:

Larinks küçük ve tek bir organ gibi görünmekle birlikte supraglottik, glottik ve sub glottik olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Her bölgenin tümörleri kendine özgü doğal seyri ve yayılım yolları ile farklı tedavi alternatiflerine sahiptir.

Glottik kanserler erken dönemde ses kısıklığı ile ortaya çıktığı için erken evrede saptanma olasılığı diğer lokalizasyonlara oranla çok daha yüksektir. Tedavisinde uzun yıllar boyunca radyoterapi tercih ilk edilen tedavi yöntemi olarak kabul görmüştür. Bunun en büyük nedeni benzer lokal kontrol oranlarına sahip olmalarının yanı sıra kordektomiye karşı ses kalitesinin daha iyi olmasıdır. Son yıllarda trans oral mikro cerrahi ses fonksiyonu üzerindeki sonuçlarının yakın olması geçmişe

nazaran cerrahi tercihinin arttırırsa da radyoterapi etkin bir tedavi modalitesi olarak yerini korumaktadır.

Supraglottik tümörler ise bu bölgenin zengin lenfatik ağından ötürü erken T evresinde bile lenf nodu metastazı yapabilirler. Öte yandan belirtiler glottik tümörlere kıyasla daha geç ortaya çıkar böylelikle erken evrede saptanma olasılığı glottik tümörlere göre daha azdır. Erken evrede saptanan olgularda parsiyel larenjektomi ve radyoterapi benzer sonuçlara sahiptir. Supraglottik larinkjektominin gerek lokal kontrol gerekse fonksiyonel sonuçları iyi olduğu için cerrahlar tarafından radyoterapiye tercih edilirler.

Subglottik tümörler nadir görülürler erken evre dahi olsa cerrahi tedavi total larinkjektomi gerektirdiği için radyoterapi tercih edilen tedavi yöntemidir.

Glottik Larinks Kanserleri

Lokal radyoterapi ile T1 tümörlerde % 86-95 T2 tümörlerde % 65-80 lokal kontrol oranları bildirilmiştir. Bu oranlar kurtarma cerrahisi sonrası T1 tümörler için % 95-97, T2 tümörler için % 90 civarındadır⁽¹⁻⁵⁾. Tedavi etkinliğini etkileyen bir çok faktör irdelenmiştir. Hemogloblin seviyesi, anatomik lokalizasyon özellikle ön komissür tutulumu, tümör boyutu, radyoterapi dozu ve fraksiyonasyon, radyoterapi tekniği bir çok çalışmada irdelenmiştir.

Hemogloblin Seviyesi

Kan hemogloblin seviyesini özellikle radyoterapi ile tedavi edilen serviks kanserinde önemli bir prognostik gösterge olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁾. Bu özellik baş-boyun kanseri için de geçerlidir^(7,8). Tümör kontrolü başarısızlığı hipoksiye bağlanmakta ve hemogloblin seviyesinin hipoksi üzerine etkili olduğu öne sürülmektedir. Ward ve ark. 735 T1-2 glottik larinks kanserinde tedavi öncesi hemogloblin seviyesinin 12g/dl ile 15 g/dl olması arasında lokal kontrol üzerinde HR 1.8 fark bulunmuştur⁽⁹⁾. Benzer şekilde Fein ve ark Hb seviyesinin 13 g/dl altında % 66 üstünde ise % 95 lokal kontrol oranı bildirmiştir⁽¹⁰⁾. Skladowski ve ark. T1 glottik kanserlerin radyobiyojisini inceledikleri çalışmada Hb seviyesindeki 13.8g/dl den 12.8g/dl 1 gram düşüşte tümör kontrol olasılığının % 6 düştüğünü göstermiştir⁽⁵⁾. Eskizmir ve ark. ise yaptıkları 27 çalışmayı içeren meta-analizde Hb seviyesinin lokal kontrol üzerine etkisini teyit etmiştir⁽¹¹⁾. Sonuç olarak düşük hemogloblin seviyesinin lokal kontrole olumsuz etkisi bir çok çalışmada gösterilmiştir. Tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür.

Anatomik Lokalizasyon

Vokal kordlar önde Brodie ligamenti ile birleşerek tiroid kıkırdağa yapışır burada perikondrium olmadığı için anatomik olarak zayıf bir noktadır. Tümörün buradan tiroit kıkırdağa geçişi kolay olur. Ön komissür yayılımı gerek cerrahi gerekse radyoterapi serilerinde lokal kontrolü olumsuz etkileyen bir faktör olarak belirlenmiştir⁽¹¹⁻¹³⁾. Ön komissür tutulumu olduğunda bazı çalışmalar cerrahi tedaviyi ön plana çıkarırken bazılarında ise radyoterapi ile iyi sonuçlar bildirmiştir^(14,15). Agarwal ve ark ön komissür tutulumunun aynı zamanda radyoterapi sonrası ses kalitesini de olumsuz olarak etkilediğini bildirmiştir⁽¹⁶⁾. Sub glottik yayılım da lokal kontrol üzerinde olumsuz bir faktör olarak belirtilmektedir^(17,18).

Tümör Boyutu

Hemen hemen tüm tümörlerde tümör boyutunun lokal kontrol ü olumsuz etkilediği bilinmektedir. Glottis oldukça küçük bir yapı olmasına rağmen tümör boyutunun

bu tümörlerde de lokal kontrolü olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Reddy ve arkadaşları T1 tümörleri içeren 208 hastalık bir seride tümör boyutunun multivariye analizde lokal kontrol üzerinde tek etkili faktör olduğunu göstermişlerdir; 5 yıllık lokal kontrol oranları küçük tümörlerde % 92.6 iken büyük tümörlerde % 73.6 olarak hesaplanmıştır⁽¹⁹⁾. Bu bulguların tedavi seçiminde göz önünde bulundurulması gerekir

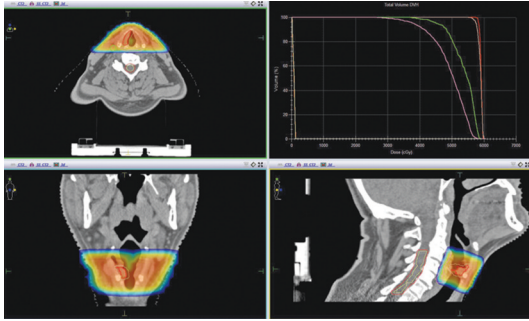
Doz ve Fraksiyonasyon

Radyoterapi dozu ve fraksiyonasyonu uzun yıllar 6-6.5 haftada 60-66 Gy olacak şekilde uygulanmıştır. Radyoterapi süresinin artışının lokal kontrol üzerine olumsuz etkisinin gösterilmesi toplam tedavi süresini kısaltan hipofraksiyone rejimlerin yaygınlaşmasına yol açmıştır⁽¹⁸⁾. Günlük 2 Gy yerine 2.25 Gy lik fraksiyon uygulanması artınca bu farklı fraksiyonasyon şemalarını kıyaslayan iki randomize çalışma yayınlanmıştır; Yamazaki ve arkadaşları 180 T1 glottik larinks kanserlerini 2 Gy ve 2.25 Gy lik kollara randomize etmiş minimal hastalık olan (vokal kordun 2/3'ünden az) hastalara 60 Gy ve 56.25 Gy vokal kordun 2/3'ünden fazla olanlara 66 ve 63 Gy verecek şekilde randomize etmiştir. 5 yıllık lokal kontrol oranları 2 Gy/ gün kolunda % 77 2.25 Gy kolunda % 92 olarak bulunmuştur. Yan etkiler açısından ise fark gözlenmemiştir. Kollar arasındaki fark istatistik olarak anlamlı olmakla birlikte 2 Gy'lik fraksiyonla ışınlanan grubun lokal kontrol oranları dikkat çekici olarak düşüktür⁽²⁰⁾. Benzer bir randomize çalışma da Kore'den gelmiştir, 156 T1, T2 glottik kanser olgusu 2 Gy ve 2.25 Gy'lik fraksiyonlara randomize edilmiştir; T1 tümörlere 66 Gy 33 fraksiyon ve 63 Gy 28 fraksiyon T2 tümörlere 70 Gy 35 fraksiyon ve 67.5 Gy 30 fraksiyon verilmiştir (her iki kolda sadece 8'er T2 tümörlü hasta mevcut) 5 yıl lokal progresyonsuz sağkalım konvansiyonel kolda % 77.8 hipofraksiyone kolda % 88.5 olarak bulunmuştur. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hipofraksiyone kolda ön komissür tutulumu olan olguların anlamlı olarak daha fazla bulunması sebebiyle sadece T1 a tümörlere baktıklarında % 76.7 ye karşı % 93 lük lokal kontrol saptanmıştır. Bu çalışmada örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması aradaki farkın istatistiksel olarak farklı olmamasına yol açmıştır⁽²¹⁾. Her iki çalışmada da 2.25 lik fraksiyonlarla lokal kontrol oranları % 90'ların üzerindedir. Öte yandan geleneksel olarak hipofraksiyone radyoterapi uygulayan İngiltereden Royal Marsden ve Christie hastaneleri her iki merkezden 100'er T1 glottik larinks kanseri olgusunu içeren hastalık bir retrospektif çalışma yayınlamıştır. Bu çalışmada hastalar 16 fraksiyonda 50-52.5 Gy olacak şekilde tedavi edilmiştir. 5 yıllık lokal kontrol oranı % 93 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak hipofraksiyone tedavi hem tedavi süresinin kısalığı hem de lokal kontrol artışı ile

avantajlı bir seçim olarak göze çarpmaktadır. Geç yan etkilerde de fark görülmemektedir⁽²²⁾.

Radyoterapi Planlaması ve Tekniği

Erken evre glottik kanserlerin radyoterapisi uzun yıllardır etkinliği kanıtlanmış, düşük yan etki profili ile standart hale gelmiştir. Hastalar genellikle glottisi merkez alan 5x5 cm'lik iki lateral alan ile wedge filtre yardımı ile doz homojenitesi sağlanarak tedavi edilirler. (Şekil 1a) Baş boyun kanserlerinde standart hale gelen IMRT uygulamaları ise bu tümörlerde daha az yer bulmuştur. Fakat son yıllarda görüntü kılavuzluğunda radyoterapinin de gelişmesi yavaş yavaş standardı değiştirme yolundadır. Yukarıda belirtilen teknik ile her iki karotis yüksek doz volümü içerisinde kalmaktadır. Baş boyun kanserlerinde radyoterapi ile serebrovasküler olaylarda artış gösterilmiştir^(23,24). Erken evre glottik kanserlerde ise bu etki çok belirgin değildir. Swisher-McClure ark. SEER veri tabanını kullanarak radyoterapi ile tedavi edilmiş 7237 ve cerrahi yapılmış 1484 hasta içeren araştırmada 15 yılda ölümcül serebrovasküler olay olasılığını cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilenlerde sırasıyla %1.5 ve % 2.8 olarak saptamışlardır⁽²⁵⁾. Bu bulgulara dayanarak karotis stenozu olasılığındaki artış ve fatal sonuçları göz ardı edilmemelidir. Bu sonuçlar erken evre glottik tümörlerde IMRT ile karotis korumaya yönelik yapılan çalışmaları hızlandırmıştır. Böylelikle karotis dozunun anlamlı olarak düşürülebildiği bildirilmiştir^(26,27).

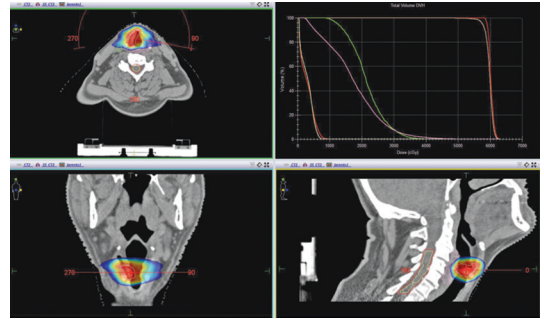


Şekil.1a. Erken evre glottik kanserlerde standart karşılıklı alan radyoterapi doz dağılımı.

Karotis korumalı IMRT'nin olası yararları uzun yıllar sonra görülebilecektir.

Görüntü kılavuzluğunda IMRT'nin gelişen kullanım alanlarından bir tanesi de parsiyel larinks ışınlamasıdır (Şekil 1b). Standart radyoterapi tekniğinde her iki vokal kordunun yanı sıra supraglottik larinksin bir bölümünde yüksek doz radyoterapi volümü içerisinde kalır. Teorik olarak alan kanserizasyonu varlığında lokal kontrole katkısı olabilir ama cerrahi serilerde yapılan girişim tek

korda hatta kordun bir bölümüne sınırlıdır. Bu durum lokal kontrol kaybına yol açmamaktadır. Esasen radyoterapi tekniğini geliştirilmesi alan kanserizasyonuna bağlı olarak geliştirilmemiş, yalnızca teknik nedenlerle tümörü kapsamak amaçlıdır. Radyoterapideki gelişmeler yüksek hassasiyet ile odaklanmış tedavileri mümkün kılmıştır. Beyin tümörlerinde başlayan stereotaktik teknikler artık akciğer karaciğer gibi hareketli organlarda görüntü kılavuzluğunda yapılabilmektedir. Bu tip uygulamalar glottik kanserler içinde mümkün olabilir. Böylelikle tümöre daha yüksek doz vererek hastalık içermeyen larinks dahil yapıları korumak ve tedavi kazancını arttırmak mümkün olabilir. Bu konudaki ilk çalışmaları larinksin tedavi sırasındaki hareketini saptamak olmuştur, 4D CT tedavi öncesi ve sonrası alınan CBCT ler ile larinksin 1-2 mm dışında oynamadığını göstermiştir^(29,30). Sonraki aşama ise klinik uygulama olmuştur Al-Mamgami ve ark. CBCT ile 1-2 mm hassasiyet ile tek kordu hedef alan 16 fraksiyonda 58.08 Gy ile tedavi ettikleri 30 olguda 2 yılda %100 lokal kontrol elde etmişlerdir, akut yan etkiler ise standart radyoterapiye oranla çok daha düşüktür⁽³¹⁾. Böylelikle erken evre glottik kanserlerde deIMRT ile hem kontrol başarısında artış hem de düşük komplikasyon oranları beklenmelidir. Larinksin parsiyel ışınlaması çevre larinks ve yutak kasları dozlarının da azalmasına aynı zamanda karotislerin de korunmasına olanak veren bir yöntem olarak öne çıkmaktadır⁽³²⁾. Fokal radyoterapinin önemli bir avantajı da daha kısa sürede yüksek doz verilmesine olanak tanımasıdır bu da lokal kontrol avantajı ortaya koyabilir. İlerleyen yıllarda daha az sayıda fraksiyon ile stereotaktik radyoterapi çalışmaları beklenebilir. Elbette bu sonuçların tekrarlanması ve uzun takip sonuçlarının beklenmesi gerekir.



Şekil. 1b. Parsiyel larinks ışınlaması ile doz dağılımı ve doz volüm histogramı.

Tedavi Seçimi

Uzun yıllar radyoterapi erken evre glottik kanserlerinin tedavisinde ses fonksiyonu koruması ile öne çıkarılan transoral lazer mikro cerrahinin gelişmesi erken evre

glottik kanserlerin tedavisinde genel yaklaşımı değiştirmiştir. Her ne kadar iki yöntemi kıyaslayan randomize çalışmalar yok ise de lokal kontrol oranlarını ve ses fonksiyonunu kıyaslayan çalışmalar tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Yoo ve arkadaşları ses fonksiyonunu inceleyen makalelerin sistematik derlemesinde endolaringeal cerrahi ile radyoterapi kıyaslandığında lokal kontrolde anlamlı fark olmadığını ses kalitesinin radyoterapi ile biraz daha iyi olduğunu ancak hasta algısı açısından fark olmadığı sonucuna varmışlardır⁽³³⁾. Greulich ve ark lazer mikrocerrahi ve radyoterapinin ses kalitesini karşılaştıran 8 çalışmada 362 hastayı içeren bir metaanaliz gerçekleştirmiş, 2 çalışmada radyoterapi ile ses kalitesi daha iyi bulunmuş diğer 6'sında fark saptanmamış tüm olguları değerlendirdiklerinde ses kalitesini her iki tedavi grubunda benzer bulmuşlardır⁽³⁴⁾.

Bu sonuçlar gösteriyor ki her iki tedavi yöntemi iyi ellerde lokal kontrol ve ses kalitesi koruması açısından benzer sonuçlara sahiptir. Tedavi seçimi mutlaka multidisipliner yapılmalı hasta bilgilendirilmesi ve görüşü esas alınmalıdır.

Takip

Erken evre glottik tümörler tedavi seçimi ne olursa olsun yüksek oranda lokal kontrol ve sağkalım oranlarına sahiptir. Lokal yinelemelerin büyük bölümü ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşmektedir⁽³⁵⁾. Bu süreçte tüm hastaların ilk yıl ayda bir ikinci yıl en geç iki ayda bir endoskopik olarak muayene edilmesi şarttır. İlerleyen yıllarda ise ikinci tümörler lokal kontrolün önüne geçmektedir⁽³⁶⁾. Takip sırasında ikinci primer tümörlerin saptanması açısından dikkatli olunmalı özellikle akciğer primeri açısından düşük doz akciğer bilgisayarlı tomografi takip rutinine alınmalıdır.

Supraglottik Tümörler

Glottik tümörlerin aksine erken evre supraglottik tümörlerin tedavisinde organ koruyucu cerrahi radyoterapiye nazaran daha sık tercih edilen bir tedavi modalitesidir. Her iki tedavi yöntemini kıyaslayan randomize bir çalışma olmadığından bir birlerine üstünlüklerinden

bahsetmek zordur. Hinerman ve ark. supraglottik tümörlerde radyoterapinin etkinliğini inceledikleri çalışmada T1 tümörlerde %100, T2 tümörlerde ise % 86 5 yıllık lokal kontrol oranları bildirmiştir⁽³⁷⁾. Spirano ve arkadaşları retrospektif bir çalışma sonucu erken evre supraglottik tümörlerde cerrahi ve radyoterapi sonuçlarını benzer bulmuşlardır⁽³⁸⁾.

Swanson ve ark ise modern tekniklerle tedavi edilmiş dönemde trans oral cerrahi ile IMRT ile tedavi edilmiş hastaları içeren çalışmaların meta analizinde en azından T2 tümörler için cerrahi sonuçların daha iyi olduğu öne sürülmüştür⁽³⁹⁾.

Benzer şekilde SEER datasında T1 tümörler için organ koruyucu cerrahi ± boyun diseksiyonu, T2 tümörlerde ise organ koruyucu cerrahi + boyun diseksiyonu ile radyoterapiye nazaran daha iyi hastalığa bağlı sağkalım olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁰⁾.

Tıpkı glottik tümörlerde olduğu gibi radyoterapi sonuçlarını etkileyen bazı faktörler mevcuttur. Bunlardan en çarpıcı olanı tümör boyutudur. Larinks kanseri evrelemesinde boyutun önemi olmadığından büyük volümlü erken evre tümörlere (özellikle T2) rastlamak mümkündür. Freeman ve arkadaşları bilgisayarlı tomografi verilerine dayanarak 6 cc nin üzerindeki tümörlerin daha kötü lokal kontrole sahip olduğunu öne sürmüştür⁽⁴¹⁾. Timmermans ve Rutowski T2 tümörlerde tıpkı lokal ileri tümörlerde olduğu gibi tümör volümünün lokal kontrolü olumsuz etkilediğini göstermişlerdir^(42, 43).

Bu bilgiler ışığında organ koruyucu cerrahinin çoğu hasta için birinci seçenek, radyoterapinin ise çok iyi bir alternatif olduğu sonucunu çıkarmak mümkündür. Özellikle yaşlı hastalarda supraglottik larinjektomi sonrası aspirasyon riski artabileceğinden radyoterapi birincil tedavi seçeneği olabilir. Büyük volümlü tümörlerde lokal kontrol oranlarını arttırmak için organ prezervasyonu protokollerinde olduğu gibi kemoradyoterapi alternatif olarak düşünülmelidir.

Tedavi kararının multidisipliner alınması ve hasta tercininde göz önüne alınması gerekir.

KAYNAKLAR

1. van Acht MJJ, Hermans J, Boks DES, et al. The prognostic value of hemoglobin and decrease in hemoglobin during radiotherapy in laryngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 1992; 23: 229-235.
2. Tarnawski R, Skladowski K, Maciejewski B. Prognostic value of hemoglobin concentration in radiotherapy for cancer of supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38:1007-1011.
3. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, et al. T1-T2 vocal cord carcinoma: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. *Head Neck Surg*. 1988 Jul-Aug; 10(6):373-7.
4. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Mar 15; 25(4):605-11.
5. Skladowski K, Tarnawski R, Maciejewski B, et al. Clinical radiobiology of glottic T1 squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jan 1; 43(1):101-6
6. Grogan M, Thomas GM, Melamed I, et al. The importance of hemoglobin levels during radiotherapy for carcinoma of cervix. *Cancer*. 1999 Oct 15; 86(8):1528-36.
7. Dubray B, Mosseri V, Brunin F, et al. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: A prospective study. *Radiology* 1996; 201:553-558.
8. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: A secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:1069-1075.
9. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 May 1; 41(2):347-53.
10. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, et al. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol*. 1995 Aug; 13(8):2077-83.
11. Eskiizmir G, Baskın Y, Yalçın F, et al. Risk factors for radiation failure in early stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2016 Nov; 62:90-100.
12. Hoffmann C, Hans S, Sadoughi B, Brasnu D. Identifying outcome predictors of transoral laser cordectomy for early glottic cancer. *Head Neck*. 2016 Apr; 38 Suppl 1:E406-11.
13. Smee RI, Meagher NS, Williams JR, Role of radiotherapy in early glottic carcinoma. *Head Neck*. 2010 Jul; 32(7):850-9.
14. Taylor SM, Kerr P, Fung K, et al. Treatment of T1b glottic SCC: laser vs. radiation--a Canadian multicenter study. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Mar 19; 42:22.
15. Tong CC, Au KH, Ngan RK, et al. Impact and relationship of anterior commissure and time-dose factor on the local control of T1N0 glottic cancer treated by 6 MV photons. *Radiat Oncol*. 2011 May 21; 6:53.
16. Agarwal JP, Baccher GK, Waghmare CM, et al. Factors affecting the quality of voice in the early glottic cancer treated with radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009 Feb; 90(2):177-82.
17. Thariat J, Bruchon Y, Bonnetain F, et al. Conservative treatment of early glottic carcinomas with exclusive radiotherapy. *Cancer Radiother*. 2004 Oct; 8(5): 288-96.
18. Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Aug 1; 39(1):115-26.
19. Reddy SP, Hong RL, Nagda S, Emami B. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Dec 1; 69(5):1389-94.
20. Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, et al. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jan 1; 64(1):77-82.
21. Moon SH, Cho KH, Chung EJ, et al. A prospective randomized trial comparing hypofractionation with conventional fractionation radiotherapy for T1-2 glottic squamous cell carcinomas: results of a Korean Radiation Oncology Group (KROG-0201) study. *Radiother Oncol*. 2014 Jan; 110(1):98-103

22. Gowda RV, Henk JM, Mais KL, *Three weeks radiotherapy for T1 glottic cancer: the Christie and Royal Marsden Hospital Experience*. *Radiother Oncol*. 2003 Aug; 68(2):105-11.
23. Scott AS, Parr LA, Johnstone PA. *Risk of cerebrovascular events after neck and supraclavicular radiotherapy: a systematic review*. *Radiother Oncol*. 2009 Feb; 90(2):163-5.
24. Wilbers J, Kappelle AC, Kessels RP, et al. *Long term cerebral and vascular complications after irradiation of the neck in head and neck cancer patients: a prospective cohort study: study rationale and protocol*. *BMC Neurol*. 2014 Jun 19; 14:132.
25. Swisher-McClure S, Mitra N, Lin A, et al. *Risk of fatal cerebrovascular accidents after external beam radiation therapy for early-stage glottic laryngeal cancer*. *Head Neck*. 2014 May; 36(5):611-6.
26. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Mendenhall WM. *Carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy for early-stage squamous cell carcinoma of the true vocal cord*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1; 77(5):1380-5.
27. Rosenthal DI, Fuller CD, Barker JL Jr, et al. *Simple carotid-sparing intensity-modulated radiotherapy technique and preliminary experience for T1-2 glottic cancer*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jun 1; 77(2):455-61.
28. Levendag PC, Teguh DN, Keskin-Cambay F, et al. *Single vocal cord irradiation: a competitive treatment strategy in early glottic cancer*. *Radiother Oncol*. 2011 Dec; 101(3):415-9.
29. Osman SO, Astreimidou E, de Boer HC, et al. *IMRT for image-guided single vocal cord irradiation*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Feb 1; 82(2):989-97.
30. Kwa SL, Al-Mamgani A, Osman SO, et al. *Inter- and Intrafraction Target Motion in Highly Focused Single Vocal Cord Irradiation of T1a Larynx Cancer Patients*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Sep 1; 93(1):190-5.
31. Al-Mamgani A, Kwa SL, Tans L, et al. *Single Vocal Cord Irradiation: Image Guided Intensity Modulated Hypofractionated Radiation Therapy for T1a Glottic Cancer: Early Clinical Results*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Oct 1; 93(2):337-43.
32. Janssen S, Glanzmann C, Huber G, Studer G. *Risk-adapted partial larynx and/or carotid artery sparing modulated radiation therapy of glottic cancer*. *Radiat Oncol*. 2014 Jun 13; 9:136.
33. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, et al. *Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review*. *Head Neck*. 2014 Dec; 36(12):1807-19.
34. Greulich MT, Parker NP, Lee P, et al. *Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May; 152(5):811-9.
35. Lyhne NM, Johansen J, Kristensen CA, et al. *Pattern of failure in 5001 patients treated for glottic squamous cell carcinoma with curative intent - A population based study from the DAHANCA group*. *Radiother Oncol*. 2016 Feb; 118(2):257-66.
36. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. *Glottic carcinoma--patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients*. *Radiother Oncol*. 2002 Jun; 63(3):257-67.
37. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, et al. *Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection*. *Head Neck*. 2002 May; 24(5):456-67.
38. Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, et al. *Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study*. *Am J Otolaryngol*. 1997 Sep-Oct; 18(5):299-305.
39. Swanson MS, Low G, Sinha UK, Kokot N. *Transoral surgery vs intensity-modulated radiotherapy for early supraglottic cancer: a systematic review*. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Apr; 25(2):133-141.
40. Arshad H, Jayaprakash V, Gupta V, et al. *Survival differences between organ preservation surgery and definitive radiotherapy in early supraglottic squamous cell carcinoma*. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014 Feb; 150(2):237-44.
41. Freeman DE, Mancuso AA, Parsons JT, et al. *Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results?* *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990 Aug; 19(2):485-90.
42. Timmermans AJ, Lange CA, de Bois JA, et al. *Tumor volume as a prognostic factor for local control and overall survival in advanced larynx cancer*. *Laryngoscope*. 2016 Feb; 126(2):60-7.
43. Rutkowski T, Wygoda A, Skłodowski K. *Prognostic role of tumor volume for radiotherapy outcome in patient with T2 laryngeal cancer*. *Strahlenther Onkol*. 2013 Oct; 189(10):861-6.



İLERİ EVRE LARENKS KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. H. Murat Yener⁽¹⁾, Dr. Mehmet Yılmaz⁽¹⁾

(1) İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Özet:

Evre III ve IV larenks kanserleri ileri evre hastalık olarak tanımlanır. T3 ve T4 tümörler hastalığın lokal olarak ilerlediğini gösterir. Bu durumlarda hastalığın cerrahi tedavi yöntemleri yerleşimine göre endoskopik lazer mikro cerrahisi, konservatif parsiyel larenjektomiler; vertikal parsiyel larenjektomi, supraglottik larenjektomi, suprakrikoid larenjektomi ve near total larenjektomi tercih edilir. Tümör yayılımı konservatif cerrahiye olanak tanımadığı zaman özellikle T4 tümörlerde, radyoterapi veya parsiyel larenjektomi sonrası nükslerde total larenjektomi tercih edilir. Cerrahi tedavi yöntemleri detaylı olarak tartışılmıştır.

Summary:

Stage III and IV laryngeal cancer is described as advanced disease. T3 and 4 tumors indicates locally advanced disease. In this case surgical treatment options differ according to tumor location and spread as conservative partial laryngectomies such as vertical partial laryngectomy, supraglottic laryngectomy, supracricoid laryngectomy and near total laryngectomy. Total laryngectomy is preferred when partial laryngectomy is not feasible or in case of recurrences after radiotherapy or conservative surgery. Surgical options are discussed in detail.

Larenksin yassı epitel hücreli kanseri baş boyun bölgesinde en sık görülen kanser tiplerindendir. Bilinen en önemli risk faktörü sigara kullanımıdır ve bu kanser erkeklerde ve 40 yaşın üzerinde daha sık olarak tespit edilmektedir.

Larenksin konuşma, yutma, hava yolu korunması ve solunum gibi çok önemli fonksiyonları vardır. Tümör veya tedavi ile bu fonksiyonların bozulması hasta üzerinde oldukça olumsuz bir durum oluşturmaktadır. Bu sebeple onkolojik cerrahi ile tümörün eradike edilmesi dışında larenks fonksiyonlarının da korunabilmesi oldukça önemlidir. Larenks kanserlerinde çeşitli tedavi yöntemleri vardır ve klinisyenin hastanın yaşam kalitesi ile tedavinin sağ kalım avantajlarını iyi bir şekilde dengelemesi gereklidir. Larenks kanserlerinin tedavisi multidisipliner olarak yapılmalıdır ve hastaya mevcut her

türlü tedavi seçeneği, ve en iyi onkolojik ve fonksiyonel sonuç verecek yöntemler anlatılmalıdır.

Larenks kanserlerinin tedavisi yıllar içinde gelişme göstermiş ve çeşitlenmiştir. Total larenjektomi ve parsiyel larenjektomi gibi larenks kanserlerinin ilk seçenek tedavileri 19.yy'da tarif edilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapideki gelişmeler ve çok merkezli prospektif randomize çalışmalar ile ileri evre larenks kanserlerinde organ koruma protokolleri ön plana çıkmış ve günümüzde önde gelen tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Hatta çalışmalar organ koruma protokolleri ile tedavilerin ileri evre larenks kanserlerinde altın standart tedavi olan total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi ile elde edilen sağ kalım sonuçlarına benzer sonuçlar verdiğini ve %73 vakada larenks korunmasının mümkün olduğunu göstermiştir⁽¹⁾.

İleri evre larenks kanserleri evre 3 ve 4 olarak sınıflandırılmaktadır⁽²⁾. Bu sınıflandırmada TNM evresi kullanılır ve tümör yaygınlığını gösteren T evresine göre T3 ve T4 tümörler ileri evre olarak adlandırılır. Bununla birlikte lenf nod tutulumunu gösteren N evresine göre N1-3 hastalar ve uzak metastazı gösteren M sınıflamasında uzak metastazı olan hastalar (M1) ileri evredir.

Supraglottik kanserlerde T3 evresi vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdığın iç korteksini invaze eden tümör olarak tanımlanırken T4 evresi T4a tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kaslar, tiroid veya özofagus vb) invaze tümörü gösterirken T4b tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış hastalığı tanımlamaktadır.

Glottik kanserlerde T3 evresi vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kartilajın iç korteksine invaze tümörleri gösterirken T4a evresinde tümör tiroid kartilajın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuyu (trakea, dili ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze etmiştir. T4b evresinde ise tümör prevertebral boşluğa invaze etmiş veya karotid arteri sarmıştır.

Subglottik tümörlerde T3 evresi vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümörü tanımlarken T4a tümörler krikoid veya tiroid kartilajı ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuyu (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze etmiştir. T4b tümörler ise prevertebral boşluğa invaze etmiş veya karotid arteri sarmıştır.

Bölgesel lenf nodları sınıflamasına göre N1 aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı, N2 Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı, N2a Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı N2b Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı, N2c İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve N3 En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ını göstermektedir.

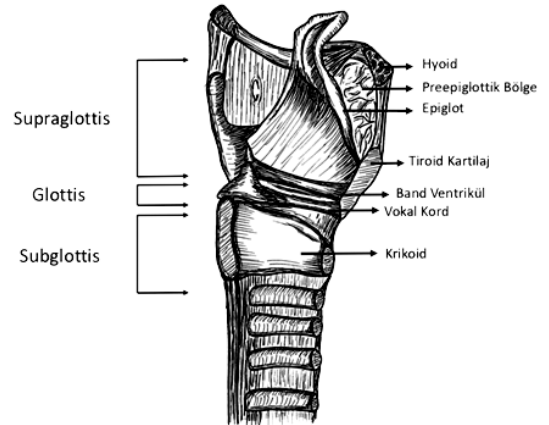
Uzak metastaz sınıflamasına göre ise Mx uzak metastaz değerlendirilemez, M0 uzak metastaz yok, M1 uzak metastaz mevcut anlamına gelmektedir. Bu sınıflamaya göre;

Evre	T	N	M
Evre III	T3	N0	M0
	T1/T2/T3	N1	M0
Evre IV A	T4a	N0	M0
	T4a	N0	M0
	T1/T2/T3/T4a	N2	M0
Evre 4B	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre 4C	Herhangi T	Herhangi N	M1

Larenks kanserlerinin tam evrelemesi dikkatli klinik ve radyolojik değerlendirme ile yapılabilmektedir. Ancak özellikle T3 sınıflamasında kullanılan vokal kord fiksasyonunun değerlendirilmesi büyük kitlesi olan bazı vakalarda güç olmaktadır. Ayrıca vokal kordların hareket kısıtlılığı ile fiksasyonunu da ayırt etmek zordur. T3 olarak değerlendirilen tiroid kartilajın iç korteksinin invazyonu radyolojik olarak tam olarak değerlendirilemez.

T4 evresi T4a ve T4b olarak sınıflandırılmaktadır ve T4b tümörler prevertebral fasya, karotis arter veya üst mediastene uzanmıştır. Bu tip tümörler sağlam sınırlarla rezeke edilemeyeceğinden genellikle primer cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar olarak değerlendirilirler.

Larenks kanserlerinin %40'ından fazlası ileri evre olarak tespit edilir. Klinik evreye göre 5 yıllık sağkalım oranları değişmektedir. Evre III supraglottik kanserlerde 5 yıllık sağ kalım %50-60, Evre IV supraglottik kanserlerde ise %28-53'tür. Evre III glottik kanserlerde 5 yıllık sağkalım %50-60'ken Evre IV glottik kanserlerde bu oran %22-52 arasındadır⁽³⁾.



Şekil 1: Sagittal kesit larenks görünümü

Değerlendirme ve Tanı

Larenks kanseri hastalarının değerlendirilmesinde hiyake çok önemli rol oynar. Hastaların başvuru şikayetleri glottik kanserler için ses kısıklığı ve supraglottik

kanserler için sıcak patates sesi şeklinde olabilir. Ayrıca supraglottik kanserlerde dispne, disfaji ve otalji de görülebilir. Hastalar ayrıca aspirasyon pnömonisi, hemoptizi veya boğaz ağrısı ile de başvuruabilirler. Glottik kanserler genellikle daha erken semptom verdikleri için daha erken tanınabilirler. Supraglottik kanserler erken evrede daha az semptom verir ve genellikle daha geç evrede tanı alır.

Hastaların değerlendirilmesine tam bir baş boyun muayenesi ile devam edilir. Muayene ile hastalığın evresi, ikinci primer odak, diğer bulgu ve komorbiditeler tespit edilebilir. Muayene sırasında dişlerin de muayenesi yapılmalıdır. Larenks ve hipofarenks muayenesi için fleksible fiberoptik larengoskopi kullanılarak oldukça detaylı bilgi edinilebilir. Muayene sırasında lezyonun yerleşimi, uzanımı, hava yolu durumu, vokal kordların hareketi ve pozisyonu değerlendirilmelidir. Boyun palpasyonu ile de ekstralarengeal tutulum, boyun lenf nodları tutulumu ve lenf nodlarının komşu yapılarla ilişkisi tespit edilebilir.

Görüntüleme

Tümör derinliği ve uzanımı sadece fizik muayene ile değerlendirilemeyebilir. Özellikle ileri evre larenks kanserlerinde hastalığın yaygınlığı (kıkırdak invazyonu, paraglottik ve preepiglottik alan tutulumu, ekstralarengeal uzanım ve boyun tutulumu gibi) ancak görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilebilir. MR ve BT larenks kanseri görüntülenmesinde oldukça değerli yöntemlerdir. BT ile kartilaj invazyonu ile ilgili daha spesifik bilgi elde edilebilir. BT ile kıkırdaklarda skleroz, lisis, ekstralarengeal yayılım kartilaj invazyonunu gösterir. MR ile lezyonun yumuşak doku yayılımı, preepiglottik ve paraglottik yayılım gösterilebilir. MR görüntüleme ile kıkırdak invazyonu da gösterilebilir ancak kıkırdak yapıdaki MR ile tespit edilebilen değişiklikler kanser invazyonuna spesifik değildir ve enflamatuvar durumlarda da benzer bulgular elde edilebilir. Yağ baskılı T2 görüntülemelerde kıkırdak içinde kontrastlanma kartilaj invazyonunu gösterebilir.

Preoperatif değerlendirmede tüm hastalara akciğer grafisi çektirilmelidir. Bu film ile hastalardaki aktif veya kronik bir akciğer hastalığı tespit edilebilirken senkron veya metastatik bir akciğer malignitesi de gösterilebilir.

Larenks kanserlerinde kullanılan bir diğer görüntüleme yöntemi de PET görüntülemesidir. Bu yöntemle vücut fonksiyonel durumunun 3 boyutlu incelemesi yapılır. Malignitelerin hipermetabolik durumu o bölgedeki tutulumu artırır. İleri evre larenks kanserlerinde PET faydalı bir yöntem olarak günümüzde daha da değer kazanmıştır. Primer tümörün yaygınlığı ile ilgili ayrıntılı

bilgi vermezken PET değerlendirme uzak metastazlar ve boyun lenf nod tutulumunu oldukça iyi bir şekilde gösterir⁽⁴⁾. Boyun metastazının tespitinde PETin sensitivitesi %74-94, spesifitesi %82-100 civarındadır ve BT incelemelerinden daha yüksektir^(5,6,7). Tedavi sonrası dönemde de PET kullanılarak rezidüel ve reküren hastalık tespit edilebilir. Uzak metastazların tespitinde PET görüntülemenin sensitivitesi %86, spesifitesi ise %84'tür⁽⁸⁾.

Preoperatif Değerlendirme

Larenks kanserli tüm hastalar panendoskopik muayene ile değerlendirilmelidir. Bu değerlendirmede genel anestezi altında direkt larengoskopi, trakeobronkoskopi ve özefagoskopi uygulanmalıdır. Anestezi altında yapılan direkt larengoskopik muayene ile tümörün yayılımı hakkında bilgi sahibi olunabilir ve hastanın parsiyel bir cerrahiye uygun olup olmadığı tespit edilebilir.

Cerrahi Tedavi

Larenks kanserlerinde çeşitli cerrahi seçenekler mevcuttur. Bu seçenekler arasında mikrolarengeal lazer cerrahileri, açık parsiyel cerrahiler ve total larenjektomi bulunur.

Endoskopik Lazer Mikrocerrahisi

Endoskopik cerrahiler T1 ve T2 larenks kanserleri için uygulanı gelen bir yöntemken lazer cerrahisi deneyimi arttıkça ve teknolojik ilerlemelerle birlikte bu yöntem seçilmiş T3 ve T4 hastalarda da kullanılmaya başlamıştır. Strong ve Jako lazeri ilk defa larengoskop içinden uygulamışlar ve bu yöntemin ilk kullanıcıları olmuşlardır. Daha sonra Steiner ve diğer Avrupalı eksperler yöntemi uygulamış ve geliştirmişlerdir. Lazer cerrahisinde endoskoplara, karbondioksit lazer ve mikroskop kullanılır. Lazer mikrocerrahi ile etraf dokulara daha az zarar verilerek tümör takip edilir ve parçalar halinde çıkarılır. Bu sayede hastalarda fonksiyon daha fazla korunabilir ve mikroskop altında çalışıldığı için sınır pozitifliği oranı daha düşük olur. Açık cerrahinin tersine lazer cerrahisinde tümör içinden kesiler yapılarak parçalı bir şekilde eksizyon uygulanır. Bu sayede hem tümörün invazyon derinliği öğrenilebilir hem de larengoskoptan daha büyük tümörler rezeke edilebilir. Bu yöntemin uygulanabilmesi için larengoskopik ekspozisyonun yeterli olması gerekir. Eğer hastanın larenksi endoskop altında tamamen vizüalize edilemiyorsa bu tip cerrahi uygulanamaz. Açık cerrahiye oranla daha az invazif olan bu yöntemle larengeal destek yapıları korunduğu için postoperatif dönemde larengeal fonksiyonun geri kazanılması daha hızlıdır, larenks rekonstrüksiyonuna ihtiyaç yoktur,

majör komplikasyon oranı düşüktür, trakeostomi ihtiyacı çok azdır. Ayrıca lazer cerrahisi sonrasında hastaların takipleri ve nükslerin tespit edilebilmesi daha kolaydır. Diğer bir avantaj ise nüks eden hastalarda her türlü cerrahi seçeneğin uygulanabilme şansının devam etmesidir.

İleri evre larenks kanserlerinde Hinni 2007 yılında çok merkezli bir çalışma yayınlamıştır⁽⁹⁾. Bu yazıya göre 117 hasta ileri evre glottik ve supraglottik larengeal kanser sebebi ile transoral lazer mikrocerrahisi ile tedavi edilmiş, 2 yıllık larenks korunma oranını %92, 5 yıllık lokal kontrolü %74, lokal ve bölgesel kontrol oranını %68 ve sağ kalım oranını %55 olarak bildirmişlerdir. Yine 2013 yılında yayınlanan bir makalede glottik ve supraglottik T4a larenks kanserlerinde lazer cerrahisi ile 5 yıllık organ korunma %80 ve lokal kontrol %67.2, genel sağkalım %55.8 bulunmuştur⁽¹⁰⁾.

Konservatif Parsiyel Larenjektomiler

Konservatif larenks cerrahisi larengeal fizyolojik fonksiyonları korunurken hastalığın eradike edilmesi anlaşılmalıdır. Bu tip cerrahilerde larengeal fonksiyonlar olabildikçe korunmaya çalışılırken onkolojik açıdan da hastalar risk altına sokulmamalıdır. Bu tip cerrahilerin uygulanabilmesi için hasta seçiminin çok iyi yapılması gerekir. Tek bir krinkoaritenoid ünite (krikoid kıkırdak, sağlam bir aritenoid ve çalışan bir inferior larengeal sinir) korunması larengeal fonksiyonları sağlanabilmesi için yeterlidir ancak larenks fonksiyonlarının korunabilmesi için tümör rezeksiyonundan taviz verilmesi istenmeyen sonuçlar doğuracaktır.

Vertikal Parsiyel Larenjektomi

Glottik malignitelerde organ koruyucu bir cerrahi seçenektir. Bu yöntemlerle vokal kord, band ventrikül, ventrikül, tiroid kartilajın bir kısmı ve aritenoid kıkırdak rezeke edilebilir. Çeşitli varyasyonlarla (Vertikal hemilarenjektomi- tutulan kord ve tiroid kıkırdakın bir kısmı çıkartılır, Frontolateral larenjektomi-ön komissür ve karşı korda uzanan tümörler, frontoanterior larenjektomi- her iki kord anterior 1/3 ve ön komissürü tutan kanserlerde) tümör sağlam sınırlarla en blok şekilde çıkartılır ve çeşitli yöntemlerle larengeal rekonstrüksiyon gerçekleştirilir.

Vertikal hemilarenjektomi erken evre glottik kanserlerde uygulanabilen bir yöntemdir. Bu cerrahi seçilmiş T3 ve T4 larenks kanser hastalarında uygulanabilir. Hemilarenjektomi için kontraendikasyonlar vokal kord fiksasyonu, posterior komissür tutulumu, bilateral aritenoid tutulumu, preepiglottik bölge tutulumu, subglottik uzanım (10 mm'den fazla), krikoid kıkırdak tutulumu, büyük transglottik tümörler ve ekstralarengeal uzanımdır.

Vertikal parsiyel larenjektomiler T1 ve T2 lezyonlar için uygulanmakla birlikte seçilmiş T3 ve T4 glottik kanserlerde de uygulanabilir. Ancak evre ilerledikçe bu cerrahinin lokal başarısızlık oranı artmaktadır. Vertikal parsiyel larenjektomi ile tedavi edilen T3 glottik kanserlerin lokal nüks oranları %11-46 arasında değişmektedir.

Supraglottik Larenjektomi

Horizontal parsiyel larenjektomiler arasında olan supraglottik larenjektomide tiroid kıkırdakın üst yarısı, epiglot, ventrikül, band ventrikül, ariepiglottik kıvrımlar ve preepiglottik bölge rezeke edilir. Bu prosedür T1, T2 ve sınırlı preepiglottik bölge tutumlu T3 supraglottik kanserlerde uygulanabilir. Bu prosedürün uygulanabilmesi için hastaların kord hareketlerinin normal olması, tiroid kıkırdak invazyonu olmaması ve dil köküne kısıtlı uzanım bulunması gerekmektedir. Kontraendikasyonları ön komissür tutulumu, kord fiksasyonu, piriform apeks, bilateral aritenoid, posterior komissür tutulumu sayılabilir. Evre III ve IV hastalarında supraglottik larenjektomi ile 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %85, 5 yıllık genel sağ kalım %83 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾. Literatürde ileri evre hastalarda bu cerrahinin başarısı ile ilgili değişik oranla verilmektedir ancak lokal nüks oranları T3 ve T4 vakalarda %70'lere ulaşabilmektedir. Genel olarak 5 yıllık genel sağ kalım Evre III hastalarda %75-80, Evre IV hastalarda ise %55-70 arasındadır^(12, 13, 14, 15).

Suprakrikoid Parsiyel Larenjektomi (SKL)

Bu prosedürle tiroid kartilaj, paraglottik boşluk, her iki vokal kord, epiglot ve preepiglottik bölge rezeke edilebilir. İki tip suprakrikoid larenjektomi tipi vardır; krikohyoidoepiglottotoksi (KHEP) ve krikohyoidotoksi (KHP). Supraglottik yapıların tutulumuna göre epiglot ve preepiglottik bölge de çıkartılabilir ve KHP uygulanabilir. SKL lareksin korunabildiği en radikal cerrahidir. Bu prosedür T2-4 larenks kanserlerinde uygulanabilir. Nakayama SKL-KHEP uygulanan 73 hastada 5 yıllık larenks korunmasının %92 ve genel sağ kalımın %85 olduğunu bildirmiştir⁽¹⁶⁾. Silver SKL'nin total larenjektomiye alternatif bir tedavi olduğunu belirtmiştir⁽¹⁷⁾. Hartl T3 ve T4a hastalarda bu yöntemin organ koruma stratejisini araştırmış ve total larenjektomiye alternatif bir yöntem olduğunu bildirmiştir⁽¹⁸⁾.

Near Total Larenjektomi (NTL- Pearson prosedürü)

Supraglottik veya suprakrikoid cerrahiye uygun olmayan büyük T3 ve T4 lezyonların tedavisinde uygulanabilen ses koruyucu cerrahidir. Bu yöntemde hemilarenks ve karşı kordun ön kısmı çıkartılır. Ayrıca krikoid

kıkırdağın lezyon tarafındaki kısmı ve proksimal trakea da rezeksiyona dahil edilir. Trakeostoma kalıcıdır ancak hastalar seslerini kullanabilir. Bu yöntemin kontraendikasyonları interaritenoid tutulum, postkrikoid tutulum ve kontralateral kordun 2/3'ünün korunamayacağı vakalardır. Pearson 1998 yılında bu yöntemin onkolojik sonuçlarının total larenjektomiden farksız olduğunu (%7 lokal başarısızlık) bildirmiştir⁽¹⁹⁾.

Total Larenjektomi (TL)

TL larenks kanserlerinin altın standart tedavisidir ve onkolojik başarısı oldukça yüksektir. Ancak doğal konuşma ve ses bu cerrahi sonrasında mümkün değildir. TL T3-4 larenks kanserleri, RT başarısızlığı ve konservatif larenks cerrahisi başarısızlığında endikedir. bu prosedürle larenks tüm yapıları, hyoid kemik en blok olarak rezeke edilir ve trakea kalıcı şekilde cilde ağızlaştırılır.

TL ile tedavi edilen glottik T3 hastalarında 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %49-80 arasında değişmektedir^(20, 21, 22). Genel sağkalım ise %54'tür⁽²³⁾. T4 glottik tümörlerde 5 yıllık sağ kalım %32-63 arasındadır^(21, 22, 23). Evre 3 ve 4 hastalarının nüks oranları %37'dir ve bu nükslerin çoğu primer bölgededir⁽²⁴⁾.

Boyun Tedavisi

Supraglottik bölge lenfatik olarak oldukça zengindir ve bilateral servikal lenf nodları tedavi planına dahil

edilmelidir. Supraglottik kanserlerde boyun metastazı patolojik olarak T1 vakaların %10'unda, T2 tümörlerin %29'unda, T3 vakaların %38'inde ve T4 tümörlerin %57'sinde tespit edilebilir. Okült metastaz oranları ise T1 vakalarda %0-14, T2 vakalarda %20, T3 vakalarda %28-35 ve T4 olgularda %40-75'tir. Supraglottik tümörler seviye II-IV'e bilateral olarak metastaz yapabilir.

Glottik bölgenin lenfatik ağı daha az olduğu için nodal metastaz oranları da düşüktür. T1 vakalarda nodal metastaz %0.1, T2 vakalarda %5, T3 vakalarda %18 ve T4 vakalarda %32'dir. Glottik kanserlerde risk altındaki lenf nod grupları seviye II-IV ve VI'dır. Bilateral ve kontralateral metastaz oldukça nadirdir.

Genel kabul edilen kılavuzlara göre bölgesel lenf nodu metastaz riski %20 ve daha fazlaysa boyun da tedavi edilmelidir. T3 glottik tümörlerde bölgesel yayılım riski %10-20, T4 glottik tümörlerde ise %25-40'tır. T3 supraglottik tümörlerin bölgesel yayılım oranları %38-65, T4 supraglottik tümörlerin ise %57'dir⁽²⁵⁻²⁹⁾. N0 veya N1 boyun cerrahi veya RT ile tedavi edilebilir. Burada seçilecek cerrahi modalite N0 için selektif boyun diseksiyonu (seviye II-IV), N1 için ise selektif veya fonksiyonel boyun diseksiyonudur.

N2-3 boyun ise multimodal şekilde (cerrahi ve RT) tedavi edilmelidir. Bu gibi hastalar seviye II-V kapsayacak şekilde radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonu ile tedavi edilirler.

KAYNAKLAR

1. Worden FP, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in patients with T4 laryngeal squamous cell carcinoma with cartilage invasion. *Laryngoscope* 2009; 119(8): 1510-1517.
2. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A III, eds. *Larynx AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010: 57-62.
3. Shah JP, et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123(5): 475-483.
4. Chu MM, et al. FDG PET with contrast-enhanced CT: a critical imaging tool for laryngeal carcinoma. *Radiographics* 2010; 30(5): 1353-1372.
5. Hannah A, et al. Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer. *Ann Surg* 2002; 236(2): 208-217.
6. Braams JW, et al. Detection of lymph node metastases of squamous-cell cancer of the head and neck with FDG-PET and MRI. *J Nucl Med* 1995; 36(2): 211-216.
7. Laubenbacher C, et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxy-glucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995; 36(10): 1747-1757.
8. Gourin CG, et al. Identification of distant metastases with PET-CT in patients with suspected recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2009; 119(4): 703-6.
9. Hinni ML, et al. Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133(12): 1198-1204.
10. Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Sep; 270(10): 2719-27.
11. Chun JY, et al. The oncologic safety and functional preservation of supraglottic partial laryngectomy. *Am J Otolaryngol* 2010; 31(4): 246-251.

12. Robbins KT, Davidson W, Peters LJ and Goepfert H: Conservation surgery for T2 and T3 carcinomas of the supraglottic larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 114: 421- 426
13. Sessions DG, Lenox J and Spector GJ: Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005; 115: 1402- 1410.
14. Prades JM, Simon PG, Timoshenko AP, Dumollard JM, Schmitt T and Martin C: Extended and standard supraglottic laryngectomies: A review of 110 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 947-952.
15. Sevilla MA, Rodrigo JP, Llorente JL, Cabanillas R, López F and Suárez C: Supraglottic laryngectomy: analysis of 267 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 11-16.
16. Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okamoto M and Hayakawa K: Functional organ preservation for laryngeal cancer: Past, present and future. *J Clin Oncol* 2012; 42(3): 155-160.
17. Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A and Ferlito A: Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otolaryngol* 2009; 266: 1333- 1352.
18. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, Wolf GT. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck*. 2011 Nov; 33(11): 1638-48.
19. Pearson BW, et al. Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998; 107(10 Pt 1): 820-825.
20. Skolnik EM, et al. Carcinoma of the laryngeal glottis therapy and end results. *Laryngoscope* 1975; 85(9): 1453-1466.
21. Vermund H. Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging. A review. *Cancer* 1970; 25(3): 485-504.
22. Yuen A, et al. Management of stage T3 and T4 glottic carcinomas. *Am J Surg* 1984; 148(4): 467-472
23. Sessions DG, et al. Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope* 2002; 112(7 Pt 1): 1281-1288
24. Spector GJ, et al. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope* 2004; 114(8): 1438-1446.
25. Redaelli de Zinis LO, et al. Incidence and distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1994; 14(1): 19-27.
26. Johnson JT, Myers EN. Cervical lymph node disease in laryngeal cancer. In: Silver CE, ed. *Laryngeal Cancer*. New York: Thieme, 1991.
27. Daly CJ, Strong EW. Carcinoma of the glottic larynx. *Am J Surg* 1975; 130(4): 489-492.
28. Jesse RH. The evaluation of treatment of patients with extensive squamous cancer of the vocal cords. *Laryngoscope* 1975; 85(9): 1424-1429.
29. Redaelli de Zinis LO, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck* 2002; 24(10): 913-92.



LOKAL İLERİ LARENKS KANSERİNDE KEMORADYOTERAPİ VE ORGAN KORUYUCU YAKLAŞIM

Dr. Ayşe Okumuş

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı

Özet:

Larenks Kanserleri Baş Boyun bölgesinde en sık görülen kanser türüdür. Histolojik olarak en sık skuamöz hücreli karsinom görülmektedir. Lokal ileri larenks kanserlerinde geleneksel yaklaşım olan total larenjektomi yerini yapılan çalışmalar ile lokal bölgesel kontrol ve hastalıksız sağkalımdaki benzer sonuçlar yanında organ korunması nedeni ile de kemoradyoterapiye bırakmıştır.

Summary:

Laryngeal cancers are the most common cancer type seen around the head and neck. Pathologically squamous cell carcinoma is observed in most cases. In the cases of locally advanced laryngeal cancers, in addition to similar results like locoregional control and free-survival total laryngectomy which is the traditional method with concomitant chemoradiotherapy also allows the protection of the organ that's why it has become the golden standart for the treatment.

Baş boyun kanserleri; tüm kanserler içerisinde altıncı sıklıkta, kansere bağlı ölümler arasında ise yedinci sıklıkta izlenen bir kanser türüdür⁽¹⁾. Başvuru anında hastaların üçte ikisi ileri evrededir⁽²⁾. Skuamöz hücreli baş boyun kanserleri (SHBBK) en sık izlenen tür olup, tüm tümörlerin % 90'ını oluşturmaktadır⁽³⁾.

Larenks kanserlerinin % 90'ından fazlası ilk başvuru sırasında lokal ya da bölgesel hastalık olarak karşımıza çıkmakta olup lokal ve bölgesel kontrol tedavide hedefdir. Bu nedenle lokal tedavi modaliteleri olan cerrahi ve radyoterapi (RT)'nin tedavideki rolleri ön plana çıkmaktadır. Lokal kontrolün yanı sıra ses sağlamadaki rolü nedeniyle organ korunması da tedavide göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür⁽⁴⁾. Anatomik lokalizasyonu nedeniyle yaşamı tehdit etmesi kadar fonksiyonel kayıpta büyük önem taşımaktadır.

Tedavi alanında kayda değer gelişmeler olmasına karşın sağkalımdaki artış sınırlı düzeydedir. Erken evre hastalıkta (evre I ve II) cerrahi ve/veya radyoterapi önerilmekte iken lokal ileri hastalıkta (evre III) tek ajan

sisplatinle birlikte uygulanan konkomitan kemoradyoterapi standart tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır⁽⁵⁾. Lokal ileri evre SHBBK'nin uzun dönemli tedavi sonuçları halen çok umut verici olmamakla birlikte KRT'nin RT'ye göre sağkalım ve lokal kontrol avantajı sağladığı kanıtlanmıştır⁽⁶⁾.

Lokal İleri Larenks Tümörlerinde Tedavi Stratejileri

Son yıllara kadar lokal ileri larenks kanserlerinde ve hipofarenks kanserlerinde konvansiyonel tedavi şekli total larenjektomi ile birlikte boyun disseksiyonu ve postoperatif radyoterapi idi. Ancak bu yaklaşım; hastalarda ses kaybı, yutkunma problemi ve beslenme bozukluğuna yol açtığı için larenksin korunmasına yönelik çalışmaların gelişmesine yol açmıştır⁽⁷⁾.

• Definitif RT-KRT-İndüksiyon KT

Yaklaşık olarak yirmi yıl öncesine kadar larenksin lokal ileri kanserlerinde, sağkalım avantajı nedeniyle,

cerrahi tedavi yani total larenjektomi (TL), radyoterapiye tercih edilmekteydi. Hem TL'den kaçınmanın, hem de sağkalımı olumsuz etkilemeden cerrahi dışı yollarla lokal ileri evredeki hastalığı tedavi etmenin mümkün olabileceği ilk kez Veterans Affairs (VA) çalışması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada rezektabl olan evre III/IV 332 hasta iki eşit gruba ayrılıp birinci gruba iki kür sisp-latin-florourasil (PF) tedavisi verilip ikinci kür tamamlandıktan 18-21 gün sonra tedavi cevabı değerlendirilerek, tümör boyutunda en az yarı yarıya azalma olan olgulara üçüncü kür PF verilip ardından primer bölgeye 6600-7600 cGy, boyuna hastalık durumuna göre gerekli dozlarda RT uygulanmıştır. Yeterli yanıt alınamayan veya progresyon gösteren olgulara ise TL ve adjuvan RT uygulanmıştır. Bildirilen tam ve parsiyel cevap oranları iki kürden sonra sırasıyla %31 ve %54 olarak bulunmuştur. Üç kürden sonra tam yanıt oranının %49'a çıktığı görülmüştür. Ortalama takip süresi 33 ay olan çalışmada 2 yıllık sağkalım oranları her iki kolda da %68 olarak saptanmıştır. İK alan grupta başlangıçtaki larenks korunma oranı %64 olarak bildirilmiştir. Bu gruptaki larenjektomilerin yarısı İK sonrası diğer yarısı ise RT sonrası yapılmıştır. Median 33 aylık takip sonucunda İK ve RT grubunda yer alan 166 hastadan 101'inin hayatta (%61) ve 65 hastanın da (%39) fonksiyonel bir larenksinin olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlar lokal ileri larenks kanseri tedavisinde yeni bir dönem açmıştır⁽⁸⁾.

Diğer bir büyük randomize çalışma olan RTOG 91-11 çalışması üç kollu bir çalışmadır. Bu çalışmaya T4 olan hastalar dahil edilmemiş ve hastalara cerrahi uygulanmamıştır. Bu çalışmaya 1992-2000 yılları arasında 518 olgu alınmış ve bu olgular RT (tek başına), İK'yi takiben RT ve eşzamanlı kemoradyoterapi (KRT) olacak şekilde üç kola ayrılmış. Çalışmanın indüksiyon kolu, VA çalışmasındaki gibi iki kür platin-florourasil (PF) şeklinde uygulanmıştır. Konkomitant KRT kolundaki hastalara RT ile beraber 1, 22 ve 43. Günlerde 100 mg/m² cisplatin verildi. Radyoterapi dozu primer bölgeye 7000 cGy, boyun için ise N(+) olgularda 7000, N(-) olgularda ise 5000 cGy idi. VA çalışmasından farklı olarak 3 cm'den büyük veya birden fazla nodal metastaz varlığında RT bittikten sekiz hafta sonra rutin olarak boyun disseksiyonu yapılmıştır. Median 3.8 yıl takip süresince larenksin korunma oranı konkomitant grubunda %84 olarak bildirilmiştir. Bu oran hem İK (%72) hem de sadece RT (%67) grubundan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Genel sağkalım açısından bakıldığında üç grup arasında fark bildirilmemiştir (2 yıllık sağkalım oranları %74, %75 ve %76; 5 yıllık sağkalım oranları ise %54, %55 ve %56). Hastaliksız sağkalım KRT grubunda diğer iki gruba göre daha

iyi olarak bildirilmiştir. Lokal kontrol açısından bakıldığında KRT, hem İK hem de tek başına RT'ye göre daha başarılı bulunmuştur. Konkomitant tedavi alanlarda 2 yıllık hastaliksız sağkalım ortalama olarak İK grubundakilere göre %17, sadece RT alanlara göre ise %22 daha yüksektir. Bu çalışmada radyoterapiye kemoterapi eklenmesinin uzak metastaz sıklığını azalttığı da tespit edilmiştir. Bu çalışmada konkomitant uygulamanın larenjektomiyi %43 oranında azaltığının saptanması, İK'dan KRT tedaviye geçişi başlatmıştır⁽⁹⁾.

GORTEC çalışmasında ise 220 rezektabl T3-T4 larenks ve hipofarenks tümürlü hasta 3 kür TSF ve SF rejimi sonrası KRT ile iki kola ayrılmış ve sonuçları karşılaştırılmıştır. 5 ve 10 yıllık larenks koruma oranının (%74 - %58.1) (% 70.3 - %46.5) TSF kolunda daha yüksek olduğu saptanmıştır⁽¹⁰⁾.

İkinci büyük randomize çalışma European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 24954 randomize çalışmasının uzun dönem güncellemesinde, lokal ileri rezektabl larinks (T3-4, N0-2) ve hipofarenks (T2-4, N0-2) tümürlü 450 hasta iki kola randomize edilmiştir. Birinci kolda cisplatin ve 5-FU indüksiyon KT sini takiben cevap değerlendirmesi yapılmış, cevaplı olanlara 7000 cGy RT uygulanmış cevapsız olanlara ise total larenjektomi yapılmış. İkinci kolda ise indüksiyon sisp-latin-5 FU KT'si (1-4-7-10. hafta) sonrası 2000 cGy (2-3.hafta, 5-6 hafta, 8-9. hafta) total olarak 6000 cGy RT uygulanmış ve sonuçları karşılaştırılmış, 10 yıllık genel sağkalım her iki kolda benzer bildirilmiştir(%31- % 33.6) ancak ikinci kolda larenks korunmasının daha iyi olduğu gözlemlenmiştir⁽¹¹⁾.

• Postoperatif RT

Cerrahi sonrası yüksek risk faktörlerinin varlığında (pozitif cerrahi sınır, iki veya daha fazla metastatik lenf nodu varlığı veya ekstrakapsüler yayılım varlığı), inoperabil hastalıkta ve organ koruyucu tedavinin planlandığı durumlarda eş zamanlı kemoradyoterapi altın standarttır⁽¹²⁻¹³⁾. Bu EORTC 22931 ve RTOG 9501 çalışmalarında gösterilmiştir.

EORTC 22931 çalışmasında; 334 lokal ileri evre oral kavite, orofarenks, larenks ve hipofarenks tümürlü; T3-T4, ileri nodal hastalık, ektranodal tutulum, pozitif cerrahi sınır, perinöral invazyon, vasküler embolizm mevcut olan hastalar radikal cerrahi sonrası iki kola ayrılmışlardır. Bir kola sadece RT uygulanırken diğer koldaki hastalara cisplatin ile eşzamanlı KRT uygulanmıştır. Sonuçlara bakıldığında kemoterapi eklenmesinin 5 yıllık progresyonsuz sağkalımı %11, genel sağkalımı %13 arttırdığı gözlemlenmiştir⁽¹²⁾.

RTOG 9501 çalışmasında ise 459 lokal ileri evre oral kavite, orofarenks, larenks ve hipofarenks tümürlü hasta; pozitif cerrahi sınır, iki ve daha fazla tutulu lenf nodu ve ektranodal tutulumu göre postoperatif RT ve KRT kollarına ayrılarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda da EORTC 22931’de olduğu gibi lokal bölgesel kontrol ve hastalısız sağkalımın KRT alan grupta daha iyi olduğu görülmüştür⁽¹³⁾.

• Hedefe Yönelik Tedaviler

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) skuamöz hücreli baş boyun tümörleri (SCCHN)’nin büyük çoğunluğu tarafından ekprese edilir ve tümörün agresif davranışını gösterir. Bu nedenle EGFR’ne bağlanan ligandın bloke edilmesi, reseptörün monoklonal antikor ile bloke edilmesi ve tirozinkinaz aktivitesinin inhibe edilmesi bu alandaki önemli tedavi yaklaşımlarını oluşturmaktadır⁽¹⁴⁾.

Baş boyun tümör hücrelerinde hem EGFR tirozoin kinaz inhibitörleri hem de EGFR monoklonal antikorlarının doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Kemoterapi ile birlikte kullanıldıklarında aditif etki sağladıkları, radyoterapi ile birlikte kullanıldıklarında da akselerere popülasyonu engelleyerek radyoduyarlastırıcı etki gösterdikleri belirtilmiştir⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

EGFR’ye karşı oluşan IgG1 monoklonal antikor (setuksimab); Bonner ve arkadaşları tarafından yürütülen bir faz III çalışmada lokal ileri SCCHN’lü olgularda; bir gruba sadece RT diğer gruba ise radyoterapiye setuksimab (400 mg/m² yükleme dozunu takiben, 250 mg/m² haftalık, 2-8 hafta) eklenerek tedavi sonuçları

karşılaştırılmış. Kemoterapinin uygulanmadığı bu çalışmanın sonucunda 1- ve 3- yıllık lokal kontrol oranları setuksimab eklenen kolda daha iyi (sırasıyla %58 vs %71 ve %34 vs %47), 2- ve 3-yıllık sağkalım oranları da setuksimab eklenen kolda daha iyi bulunmuştur⁽¹⁹⁻²⁰⁾.

Randomize faz II Tremplin çalışmasında; Evre 3-4 lokal ileri larenks ve hipofarenks tanılı 153 olgu; 3 kür TPF sonrası değerlendirilmiş. Tedavi cevabı %50’nin altında olan hastalara total larenjektomi uygulanmış. Tedavi cevabı %50’nin üzerinde olanlar ise iki gruba ayrılmış. Birinci gruba sisplatin ile eşzamanlı KRT, diğer gruba setuksimab ile RT uygulanmış. Tedavi sonrası 3.ayda larenks koruyuculuğu değerlendirilmiş ve her iki grupta benzer saptanmıştır (% 93- %96). Değerlendirmede 18. ay larenks koruyuculuğu oranları sisplatin alan grupta daha yüksek olmakla birlikte benzer bulunmuştur (% 87 - % 82). Her iki grupta genel toksisitenin benzer olduğu, lokal başarısızlık oranının sisplatin ve RT alanlarda daha az, salvage cerrahi ihtiyacının setuksimab ve RT alanlarda daha fazla olduğu görülmüştür⁽²¹⁾.

Sonuç olarak; Lokal ileri SHBBK’de VA çalışması ışığında organ korumaya yönelik olarak eşzamanlı kemoradyoterapi altın standart olarak kabul edilmiştir. RTOG çalışması da; VA çalışmasını destekleyerek lokal kontrol ve hastalısız sağkalım açısından KRT’nin önerilen tedavi şekli olduğunu desteklemiştir.

Radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler ile minimum sağlam doku hasarı maksimum tümör kontrolü hedeflenerek ve reseptör düzeyindeki hedefe yönelik tedavilerdeki ilerlemeler, antianjiogenik tedavi çalışmalarının kombine kullanımları ile tedavi başarısı ve sağkalım oranlarında daha anlamlı iyileşmeler görülecektir.

KAYNAKLAR

1. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, et al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2:37, 2002
2. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *HeadNeck*2009; 31: 748-58.
3. Rogers SJ, Harrington KJ, Rhys-Evans P, et al. Biological significance of cerb family on co- genes in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2005. 24: 47-69,
4. E.Kayihan, E. Levent Baş Boyun Kanseri 2003: 385
5. Awada A, Lalami Y. Molecular markers, molecular targeted therapies and taxanes: how to integrate the progress in to clinical research and practice for the management of head and neck cancers. *Curr Opin Oncol* 2005; 17: 209-211
6. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Metaanalyses of Chemotherapy in Head and Neck Cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 112-4.
7. Adelstein Dj, Sharan VM, Earle AS, et al. Long Term follow-up of a prospective randomized trial comparing simultaneous and sequential chemoradiotherapy for squamous cell head and neck cancer. In: Salmon SE, editör. *Adjuvant Therapy of cancer*. 7th ed, Philadelphia: J B Lippincott, 1993; 82-91
8. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in pa-

- tients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
9. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 2091-8.
 10. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P et al. Long-term Results of a Multicenter Randomized Phase III Trial of Induction Chemotherapy With Cisplatin, 5-fluorouracil, ± Docetaxel for Larynx Preservation. 2015 Dec 16; 108(4).
 11. Henriques De Figueiredo B, Fortpied C Long-term update of the 24954 EORTC phase III trial on larynx preservation. *Eur J Cancer* 2016 Sep; 65: 109-12
 12. Bernier J, Dommange C, Özşahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al; European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945-52.
 13. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al; Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004; 350: 1937-44.
 14. Jeon GA, Lee JS, Patel V, et al. Global gene expression profiles of human head and neck squamous carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2004; 112: 249-258,
 15. Di Gennaro E, Barbarino M, Bruzzese F, et al. Critical role of both p27 KIP1 and p21 CIP1/WAF1 in the antiproliferative effect of ZD1839 ('Iressa'), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in head and neck squamous carcinoma cells. *J Cell Physiol* 2003; 195: 139-150
 16. Matheny KE, Barbieri CE, Sniezek JC, et al. Inhibition of epidermal growth factor receptor signaling decreases p63 expression in head and neck squamous carcinoma cells. *Laryngoscope* 2003; 113: 936-939
 17. Schmidt-Ullrich RK, Mikkelsen RB, Dent P, et al. Radiation-induced proliferation of the human A431 squamous carcinoma cells is dependent on EGFR tyrosine phosphorylation. *Oncogene* 1997; 15: 1191-1197
 18. Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 885-892
 19. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11: 21-8.
 20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-578
 21. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, Alfonsi M, Baudoux A, Sire C, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 853-9.

AJCC

KANSER EVRELEME ATLASI

2013

ÇEVİRİ EDITÖRÜ

Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY

Türkiye Kanseri Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Nazofarenks için T2a lezyonlar artık T1 olarak tayin edilecektir. Evre IIA buna bağlı olarak Evre I olacaktır. Daha önceden T2b olarak evrelenen lezyonlar T2 kabul edilecek; böylece Evre IIB artık Evre II olacaktır. Retrofarenjeal lenf bez(ler)i tek ya da çift taraflı olmasına bakılmaksızın N1 olarak değerlendirilecektir.
- Orofarenks ve hipofarenks için T4 lezyonlar T4a (orta düzeyde lokal ileri) ve T4b (Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık) olmak üzere Evre IV hastalığı Evre IVA (orta düzeyde ileri lokal/bölgesel hastalık), Evre IVB (çok ilerlemiş lokal/bölgesel hastalık) ve Evre IVC (uzak metastazlı hastalık) şeklinde sınıflandırılacak şekilde ikiye ayrılmıştır.

ICD-O-3 TOPOGRAFİ KODLARI

- C01.9 Dil tabanı, NOS
- C02.4 Ligual tonsil
- C05.1 Yumuşak damak, NOS
- C05.2 Uvula
- C09.0 Tonsillar fossa
- C09.1 Tonsillar pillar
- C09.8 Tonsilin üst üste binen lezyonu
- C09.9 Tonsil, NOS
- C10.0 Vallecula
- C10.2 Orofarenksin lateral duvarı
- C10.3 Posterior faranjeal duvar
- C10.4 Brankiyal klef
- C10.8 Orofarenksin üst üste binen lezyonu
- C10.9 Orofarenks, NOS
- C11.0 Nazofarenksin süperior duvarı
- C11.1 Nazofarenks posterior duvarı
- C11.2 Nazofarenks lateral duvarı
- C11.3 Nazofarenks anterior duvarı
- C11.8 Nazofarenksin üst üste binen lezyonu
- C11.9 Nazofarenks, NOS
- C12.9 Piriform sinüs
- C13.0 Postkrikoid bölge
- C13.1 Ariepliglotik katlantının hipofarenjeal yüzü
- C13.2 Hipofarenks posterior duvarı
- C13.8 Hipofarenksin üst üste binen lezyonu
- C13.9 Hipofarenks, NOS

ICD-O-3 HİSTOLOJİK KOD ARALIĞI

8000-8576, 8940-8950, 8980-8981

ANATOMİ

Primer Bölge ve Alt Bölgeler. Farenks 3 kısma ayrılır: nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks (Şekil 4.1, 4.2, ve 4.3). Her bölge aşağıda özetlendiği üzere ayrıca spesifik alt bölgelere ayrılmaktadır.

Nazofarenks. Nazofarenks önde posterior koana düzeyinden başlayıp yumuşak damağın serbest kenarı düzeyine kadar inen hava sütunu boyunca devam eder. Bir kubbeye, lateral duvarlara (Rosenmüller ve torus tubarisi kaplayan mukoza) ve posterior duvara sahiptir. Tabanı yumuşak damağın üst yüzeyidir. Koanal orifislerin ve nazal septumun arka kenarı nazal fossa içinde yer alır. Parafarenjeal boşluğun (PFB) tutulumu olmaksızın nazal kaviteye ya da orofarenkse uzanmış olan nazofarenjeal tümörler için prognoz sadece nazofarenkse sınırlı tümörlerden daha kötü değildir. Bu nedenle, evreleme sisteminin bu versiyonu nazofarenks kanseri evrelemesi için önemli olan PFB tutulumunun prognostik etkisini yansıtmak üzere güncellenmiştir.

PFB styloid çıkıntının önünde (prestyloid) yer alan ve kafa tabanından mandibula köşesine kadar uzanan üçgen şeklinde bir boşluktur. PFB farenks lateralinde, mastikatör ve parotis boşluklarının medyalinde yer alır. PFB parotis bezinin derin lobu, yağ dokusu, vasküler yapılar ve beşinci kraniyal sinirin mandibular parçasına ait ufak dalları barındırmaktadır. İçerdiği vasküler bileşenler internal maksiler arter, asendan farenjeal arter ve farenjeal venöz pleksustur. Diğer daha az göze çarpan bileşenler ise lenf bezleri ve minör tükürük bezleridir.

Poststyloid boşluk ya da diğer adı ile karotis boşluğu (KB), styloid çıkıntının arkasında ve retrofarenjeal boşluk (RFB) ile prevertebral boşluk (PVB) lateralinde yer alır. Alar fasyanın bir parçası KB'nin medyal duvarını oluşturarak RFB ile PVB'den ayırır. Suprahoid boyunda KB önde styloid çıkıntı ile PFB, lateralde diğastrik kasın arka kısmı ile parotis boşluğu ve mediyalde RFB'nin lateral duvarı tarafından sınırlandırılır. KB karotis arter, internal jugular ven, IX-XII. kraniyal sinirler ve lenf bezlerini içerir. KB yukarıda jugular foramene aşağıda aortik arka uzanır.

Mastikatör boşluk özellikle çiğneme kaslarını barındırır. Anatomik olarak derin servikal fasyanın süperfisyal katmanı, çiğneme kaslarını sarmak üzere ayrılır ve mastikatör boşluğu oluşturur. Bu kaslar medyal ve lateral pterygoid, masseter ile temporalistir. Boşlukta yer alan diğer yapılar: mandibula ramusu ile V. kraniyal sinirin foramen ovaleden suprahoid boyuna geçen üçüncü dalıdır.

Orofarenks. Orofarenks farenksin yumuşak damağın üst yüzeyinden başlayıp hyoid kemiğin (ya da vallekülanın) üst yüzeyine kadar uzanan parçasıdır. Dil kökü, yumuşak damağın inferior (anterior) yüzü, uvula, anterior ve posterior tonsillar pillar, glossotonsillar sulkuslar, farenjeal tonsiller ile lateral ve posterior farenjeal duvarları barındırır.

Hipofarenks. Hipofarenks hyoid kemiğin (ya da vallekülanın) üst yüzeyinden başlayıp krikoid kıkırdığın alt sınırına kadar uzanan farenks parçasıdır. Piriform sinüsleri (sağ ve sol), lateral ve posterior hipofarenjeal duvarları ve postkrikoid bölgeyi barındırır. Postkrikoid alan aritenoid kıkırdaklardan krikoid kıkırdığın alt sınırına doğru uzanır ve iki piriform sinüsü birleştirerek hipofarenksin ön duvarını oluşturur. Piriform sinüs, farengoepiglotik katlantıdan krikoid kıkırdığın alt sınırında

yer alan özefagus üst ucu düzeyine uzanır. Lateralde farenksin lateral duvarı; medyalde aryepiglotik katlantının ve arytenoid ile krikoid kıkırdakların lateral yüzeyleri tarafından sınırlandırılır. Farenks posterior duvarı hiyoid kemiğin (ya da vallekülanın) üst yüzeyinden başlayıp krikoid kıkırdığın alt sınırı ve her bir priform sinüsün apeksine kadar uzanır.

Bölgesel Lenf Nodları. Farenks kanserlerinin bölgesel lenf nodlarına yayılma riski yüksektir. Nazofarenksin primer tümörleri sıklıkla retrofarenjeal, üst jugular ve aksesuar spinal lenf nodlarına sıklıkla bilateral olarak yayılır. Nazofarenks kanserinde servikal lenf nodu tutulumu olmadan ve lateraliteden bağımsız olarak retrofarenjeal lenf nodu tutulumu N1 olarak evrelenir. Orofarenks kanserleri üst/orta jugular nodlar ile daha az sıklıkla submental/submandibular nodları tutar. Hipofarenks kanserleri ise parafarenjeal, paratrakeal ve orta/alt jugular nodlara yayılır. İki taraflı lenfatik drenaj sıkıdır.

Klinik değerlendirmede, nodal kitlenin en geniş boyutu ölçülmelidir. Çapı 3cm'den büyük kiteller çoğunlukla tek bir nod olarak değil de birden fazla nodun konfluensi ya da yumuşak doku kitlesi anlamına gelmektedir. Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks için klinik olarak tutulu nodların 3 kategorisi vardır: N1, N2 ve N3. Alt grup olarak a,b ve c kullanımı gerekmektedir. Orta hat bezleri aynı taraf olarak kabul edilir. Süperior mediastinal lenf nodları bölgesel nod (seviye VII) olarak kabul edilir. Nodların N kategori tanımında kullanılan bileşenlere ek olarak tutulu boyun seviyeleri de belirtilmelidir. Tutulu lenf nodlarının boyun seviyeleri (**daha aşağıdaki daha kötüdür**) de EKY varlığı gibi prognostik olarak önemlidir. Görüntülemeye amorf spiküle kontur varlığı ya da internodal yağ tutulumuna bağlı nodun normal oval/yuvarlak şeklini kaybetmesi EKY için önemli bir bulgudur. Ancak bu hastalık uzanımının belgelenmesi için patolojik inceleme şarttır. Günümüzde, bölgesel lenf bezindeki mikroskopik kanser odağını saptayabilen ya da ufak reaktif bir lenf bezini malign olandan ayırt edebilen (santral heterojenite var olmadıkça) herhangi bir görüntüleme yöntemi mevcut değildir.

pN için selektif diseksiyonda 6 ya da daha fazla ve radikal veya modifiye radikal boyun diseksiyonda 10 ya da daha fazla lenf nodu içermelidir. Daha az sayıda lenf nünün negatif olduğu patolojik inceleme yine pN0 olarak tayin edilmektedir.

Uzak Metastaz. Akciğer en yaygın uzak metastaz bölgesidir. İskelet sistemi ve karaciğer metastazları daha az sıklıkla görülür. Seviye VII (innominat arter üstünde kalan anterior süperior mediastinal lenf nodları) dışındaki mediastinal lenf nodu tutulumu uzak metastaz olarak kabul edilir.

PROGNOSTİK ÖZELLİKLER

Daha önceden altı çizilmiş olan TNM faktörlerinin önemine ek olarak olgunun genel sağlık durumu da net bir şekilde sonuçları etkilemektedir. Tümör ile ilişkili olan ve olmayan tüm etkenleri göz önünde bulundurarak prognozu eksiksiz bir şekilde değerlendirme çabası devam etmektedir. Kanser kayıt elemanları prognozla ilişkisi bakımından önemli olan bilgileri toplamaya devam edeceklerdir. Bu bilgiler ilerdeki revizyonlarda evreleme sisteminin öngörü gücünü daha da keskinleştirmek için kullanılacaktır.

Ayrıca komorbidite, var olan medikal hastalıklara ait spesifik ölçütlerle sınıflanabilir. Olguya ait tüm hastalıkların doğru bir şekilde kaydedilmesi, bu parametrelerin doğru bir şekilde değerlendirilmesi için şarttır. Genel performans ölçümleri sağkalımı tahmin etmede faydalıdır. AJCC klinisyenin, standart evreleme bilgileriyle birlikte ECOG, Zubrod ya da Karnofsky performans ölçümleri ile genel performans durumunu da belgelemesini özellikle önermektedir. Majör performans araçlarının her birinin diğeriyle ilişkisi bulunmaktadır.

ZUBROD/ECOG PERFORMANS SKALASI

0. Tamamen aktif, herhangi bir kısıtlama olmaksızın hastalık öncesi tüm aktiviteleri yerine getirebilmekte (Karnofsky 90-100)
1. Fiziksel olarak güç aktivitede kısıtlanmış; ancak ayaktan tedavi edilmekte ve az güç isteyen işleri yapabilmekte veya sedanter. Örneğin basit ev ya da ofis işleri (Karnofsky 70-80)
2. Ayaktan tedavi edilmekte ve kendine bakabilmekte; ancak herhangi bir iş yapamamaktadır. Gün içerisinde uyanık olunan zamanın %50'sinde uyanık. (Karnofsky 50-60)
3. Sınırlı bir şekilde kendine bakabilmekte; Uyanık olduğu zamanın %50 ya da daha fazlasında yatağa ya da koltuğa kısıtlı (Karnofsky 30-40)
4. Tamamen iş görmez. Kendine bakamaz. Tamamen yatağa kısıtlı (Karnofsky 10-20)
5. Ölüm (Karnofsky 0)

Sigara ve alkol bağımlılığı gibi faktörler sağkalımı olumsuz etkilemektedir. Sigara (paket/yıl miktarı) ve alkol (haftanın kaç günü alındığı ve günlük alınan miktar) kullanımının doğru bir şekilde kaydedilmesi geleceğe dönük analizler için önemli bilgiler sağlayacaktır. Beslenme prognoz açısından önemlidir, dolaylı olarak vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybı ile ölçülebilir. Depresyon yaşam kalitesini ve sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir. Önceden var olan ya da yeni ortaya çıkan depresyon tanısı tıbbi kayıtlara eklenmelidir.

MUKOZAL MELANOM

Baş ve boyun mukozal melanomuna ait evreleme Böl. 9'da tartışılmıştır.

TNM TANIMLAMASI

Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ

Nazofarenks

T1	Nazofarenkse sınırlı veya parafarenjeal uzanımı olmadan orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanan tümör* (Şekil 4.4, 4.5)
T2	Parafarenjeal uzanımlı tümör* (Şekil 4.4, 4.6)
T3	Kafatabanının kemik yapılarını ve/veya paranasal sinüsleri tutan tümör (Şekil 4.7)
T4	İntrakraniyal uzanımı olan ve/veya kraniyal sinir, hipofarenks, orbita tutulumu olan veya infratemporal/mastikatör boşluğa uzanımı olan tümör (Şekil 4.8A, B)

* Not: Parafarenjeal uzanım tümörün posterolateral infiltrasyonunu göstermektedir.

Orofarenks

T1	En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör (Şekil 4.9)
T2	En büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör (Şekil 4.10)
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı olan tümör (Şekil 4.11)
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör larenks, dilin ekstrasik kasları, mediyal pterigoid, sert damak ve mandibulaya invaze* (Şekil 4.12)
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör lateral pterigoid kas, pterigoid düzlem, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze ya da karotid arteri sarmış (Şekil 4.13)

*Not: Dil kökü ve valleculanın primer tümörü tarafından epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanım larenks invazyonu olarak kabul edilmez.

Hipofarenks

T1	Hipofarenksin bir alt bölgesine sınırlı ve/veya en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör (Şekil 4.14A, B, C)
T2	Hipofarenksin birden fazla alt bölgesine veya çevre dokuya invaze ya da hemilarenks fiksasyonu olmadan en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör (Şekil 4.15A, B, C, D, E)
T3	En büyük boyutu 4 cm'den büyük veya hemilarenks fiksasyonu olan veya özofagusu uzanımı olan tümör (Şekil 4.16A, B, C, 4.17A)
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tümör tiroid/krikoid kartilaj, hiyoid kemik, tiroid bez veya yumuşak dokunun santral bölümüne invaze* (Şekil 4.17B)
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş (Şekil 4.18)

*Not: Yumuşak dokunun santral bölümü prelarenjeal strap kasları ve subkütan yağı içermektedir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)

Nazofarenks

Nazofarenks kanserlerinin –özellikle indifferansiye olmayan tipinin- bölgesel lenf noduna yayılım şekli ve prognoz üzerindeki etkisi diğer mukozal baş boyun kanserlerinden farklıdır. Bu durum farklı bir N sınıflamasının kullanılmasına neden olmaktadır.

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları ve/veya tek taraflı/bilateral ≤ 6 cm retroferenjeal lenf nodları*
N2	Bilateral supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları*
N3	En büyük boyutu > 6 cm ve/veya supraklaviküler bölge tutulumu
N3a	En büyük boyutu > 6 cm
N3b	Supraklaviküler bölge tutulumu**

*Not: Orta hat yerleşimli bezler ipsilateral olarak kabul edilir.

**Not: Supraklavikular fossa nazofarenjeal karsinomların evrenmesi ile ilgili olup Ho tarafından tanımlanmış üçgen bir bölgedir. Üç nokta tarafından sınırlandırılır: (1) Klavikulanın sternal ucunun üst sınırı, (2) Klavikula lateral ucunun üst sınırı, (3) Boyunun omuz ile birleştiği nokta (Şekil 4.2). Seviye IV ve VB'nin kaudal parçalarını barındırdığına dikkat ediniz. Bu fossada lenf nodu mevcut olan (tümü ya da bir kısmı) tüm olgular N3b olarak kabul edilir.

Bölgesel Lenf Nodları (N)* (Bkz. Bölüm II Baş ve Boyun Şekil II.1-II.4)

Orofarenks ve Hipofarenks

NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2b	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2c	iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N3	En büyük boyutu > 6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

*Not: Seviye VII mediastinal lenf bezlerine metastaz bölgesel lenf bezlerine metastaz olarak kabul edilir.

Uzak Metastaz (M)

M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

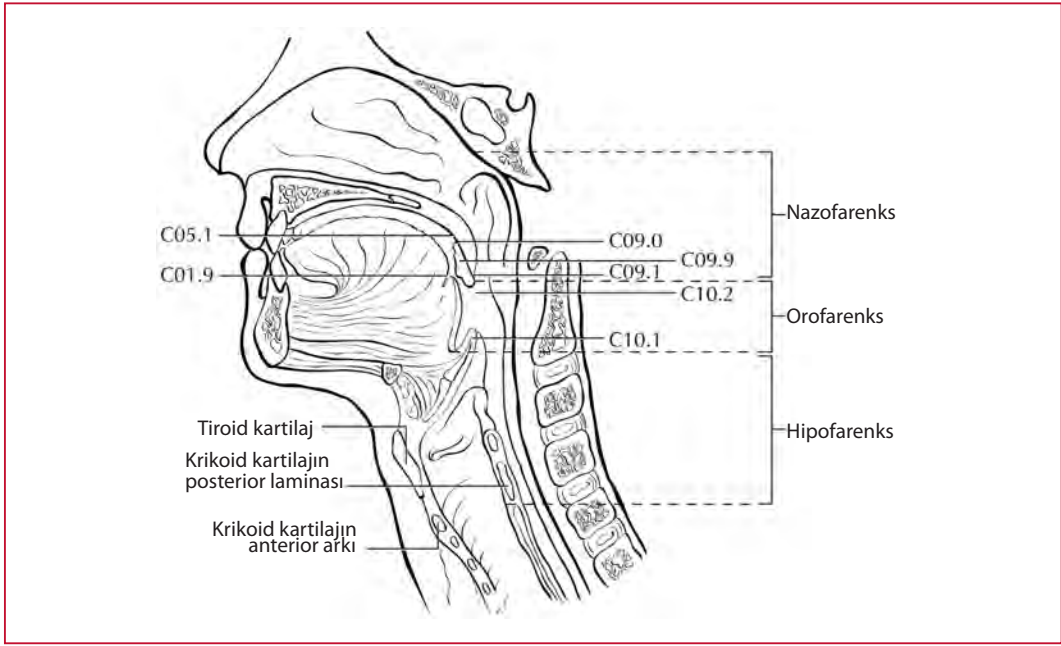
ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

Nazofarenks

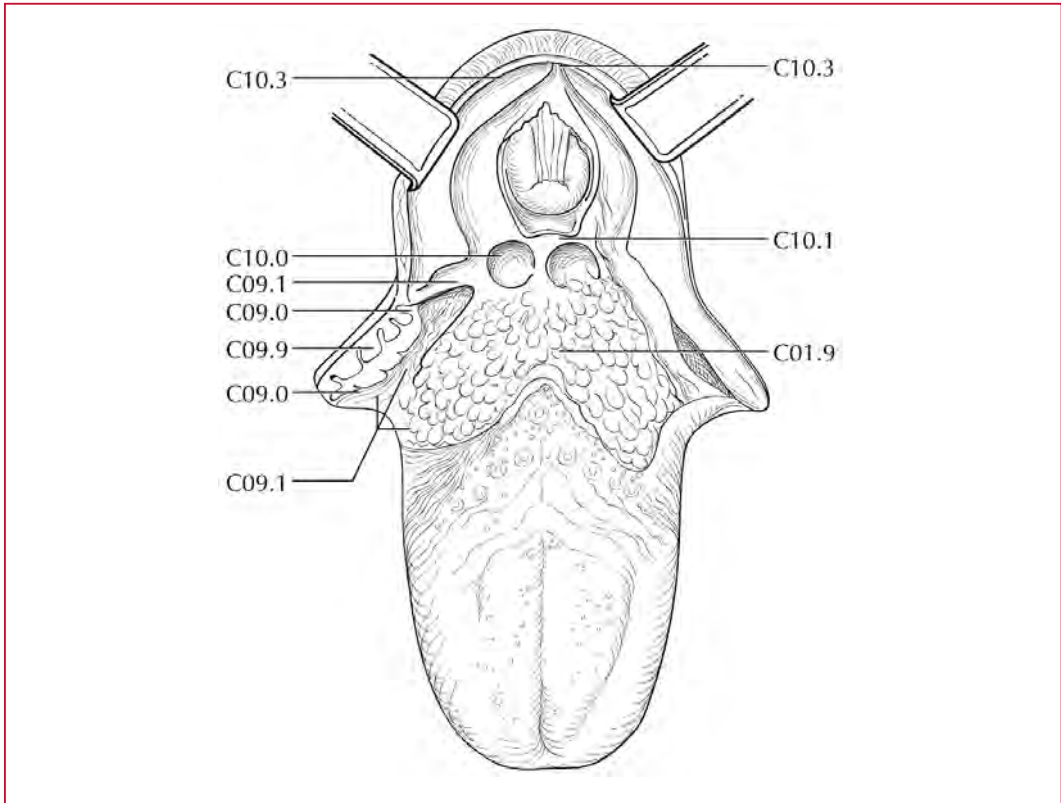
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
	T2	N1	M0
Evre III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre IVB	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1

Orofarenks, hipofarenks

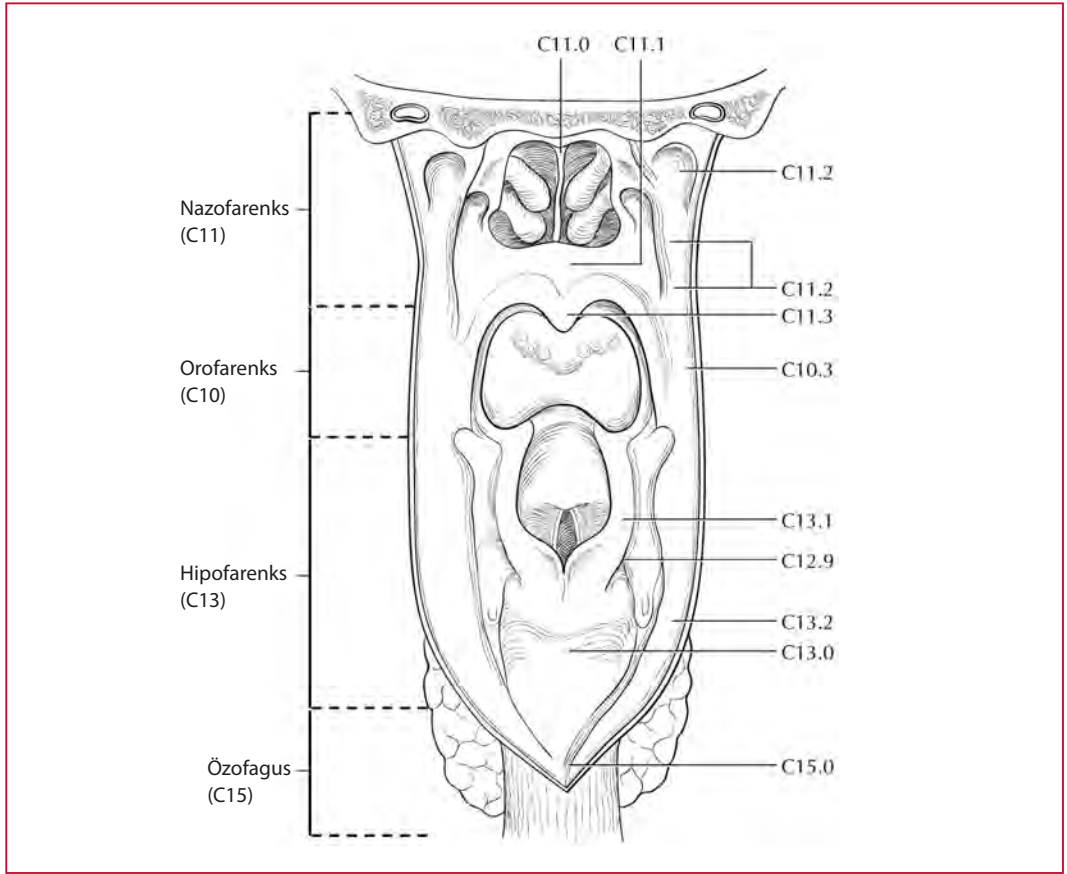
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1



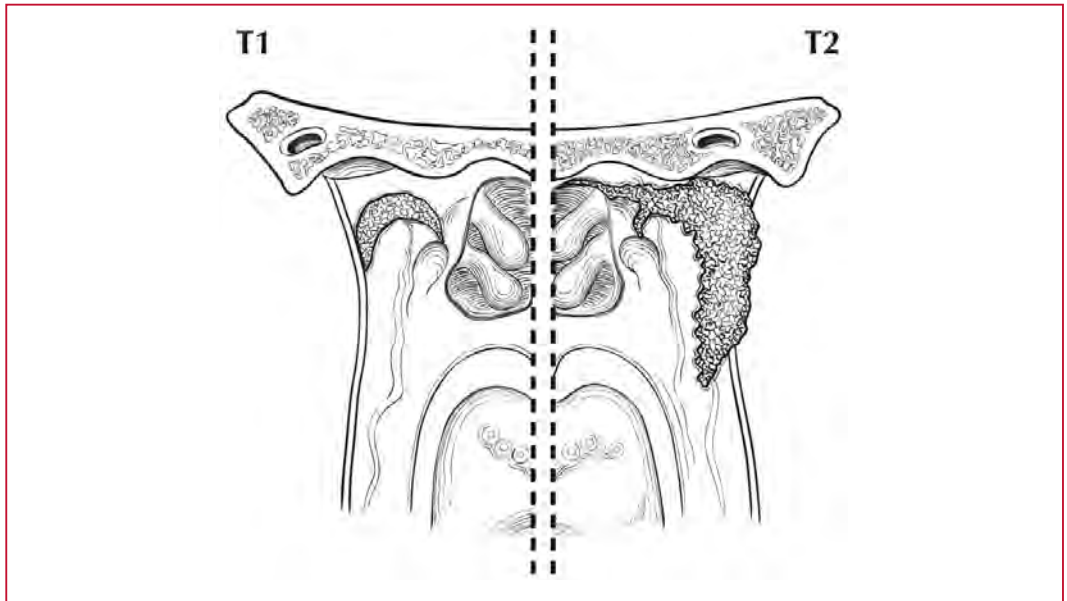
ŞEKİL 4.1. Yüz ve boyunun, farenks alt bölümlerini yazıda tarif edildiği şekilde gösteren sağıtal görünümü.



ŞEKİL 4.2. Orofarenksin anatomik bölge ve alt bölgeleri

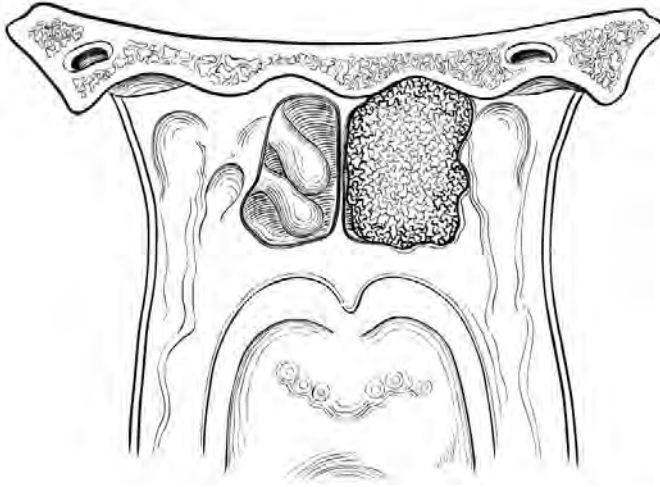


ŞEKİL 4.3. Nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve özofagusun anatomik bölge ve alt bölgeleri



ŞEKİL 4.4. Nazofarneks için T1 tümörler nazofarenkse sınırlı (sol), T2 ise parafarenjeal dokuya uzanımlı tümör olarak tanımlanmaktadır.

T1



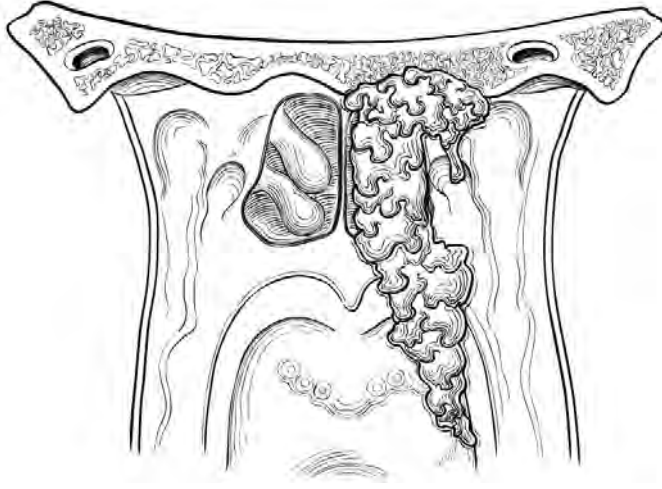
ŞEKİL 4.5. Nazofarenksin T1 tümörleri ayrıca parafarenjeal uzanımı olmadan orofarenks ve/veya nazal kaviteye uzanan tümör olarak da tanımlanmaktadır.

T2



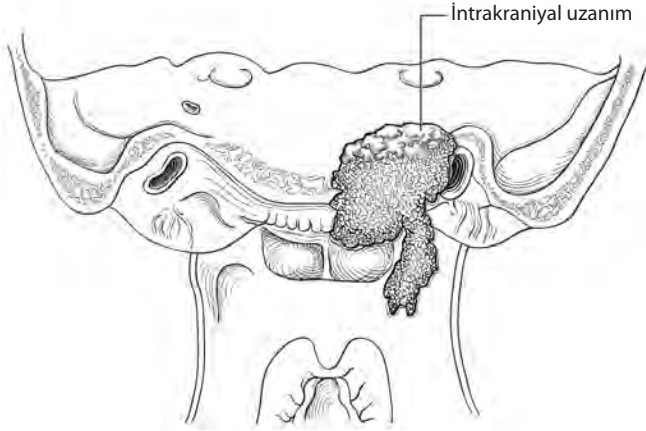
ŞEKİL 4.6. Nazofarenksin T2 tümörleri parafarenjeal uzanımı olan herhangi bir nazofarenks tümörü olarak tanımlanmaktadır.

T3

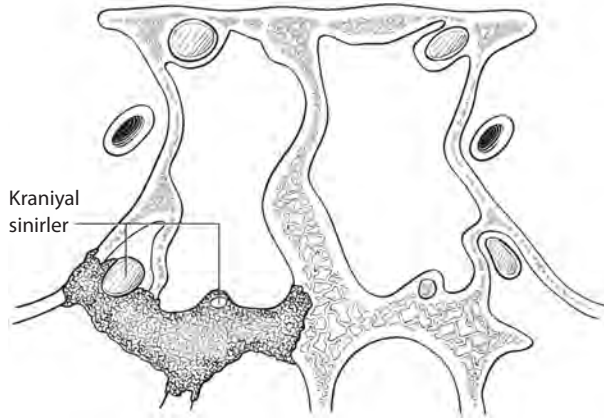


ŞEKİL 4.7. Nazofarenksin T3 tümörleri kemik yapıları ve/veya paranasal sinüsleri tutmaktadır.

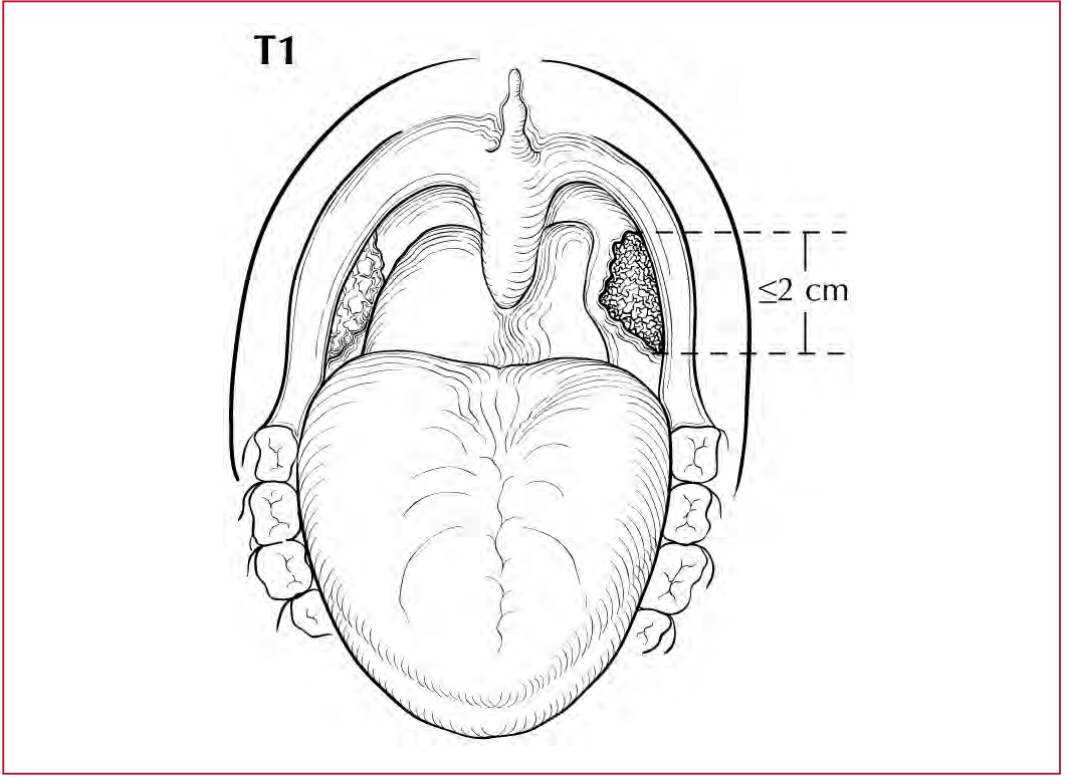
A T4



B T4

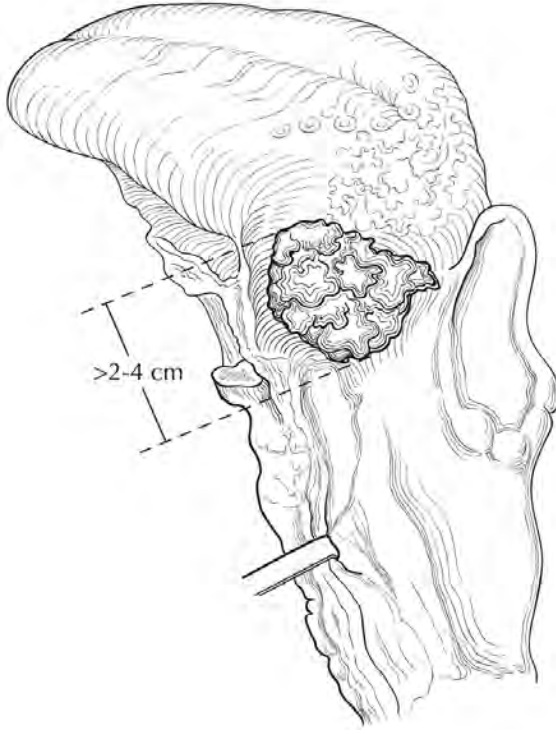


ŞEKİL 4.8. Nazofarenksin T4 tümörleri intrakraniyal uzanımı olan ve/veya (A) kraniyal sinir, (B) hipofarenks, orbita tutulumu olan veya infratemporal/mastikatör boşluğa uzanımı olan tümör şeklinde tanımlanmaktadır.

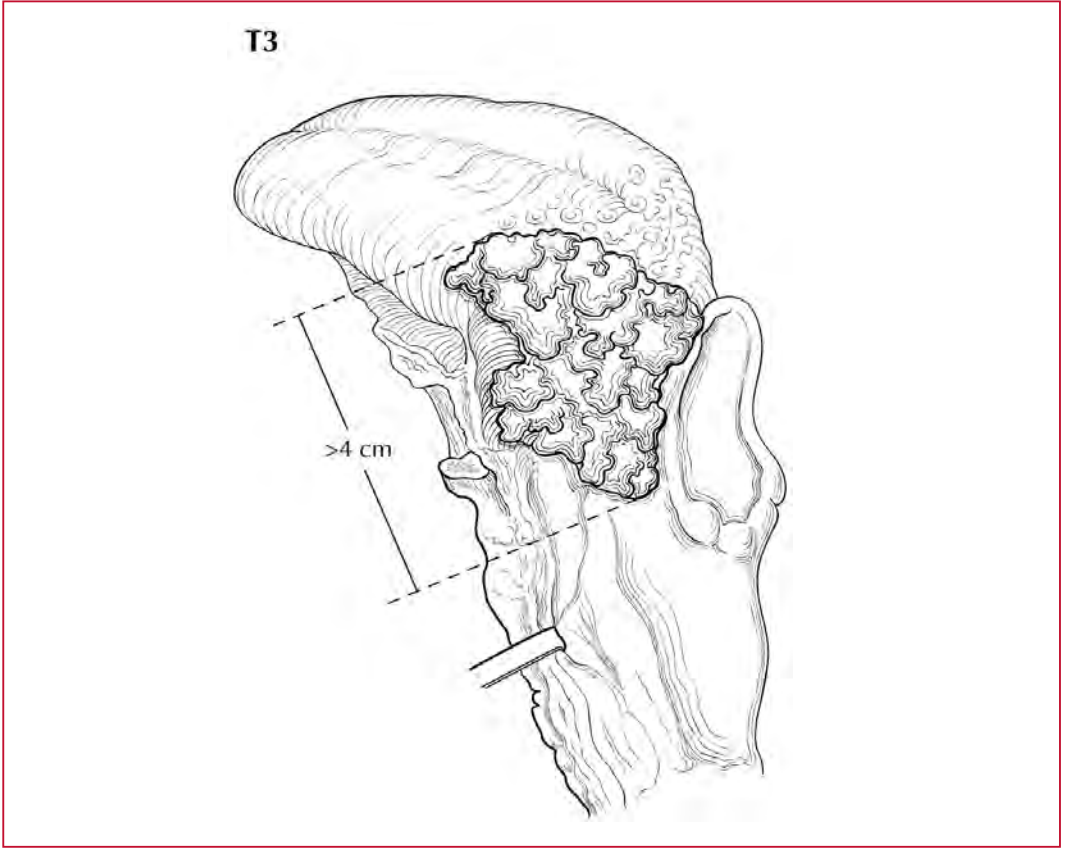


ŞEKİL 4.9. Orofarenksin T1 tümörleri en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümörlerdir.

T2

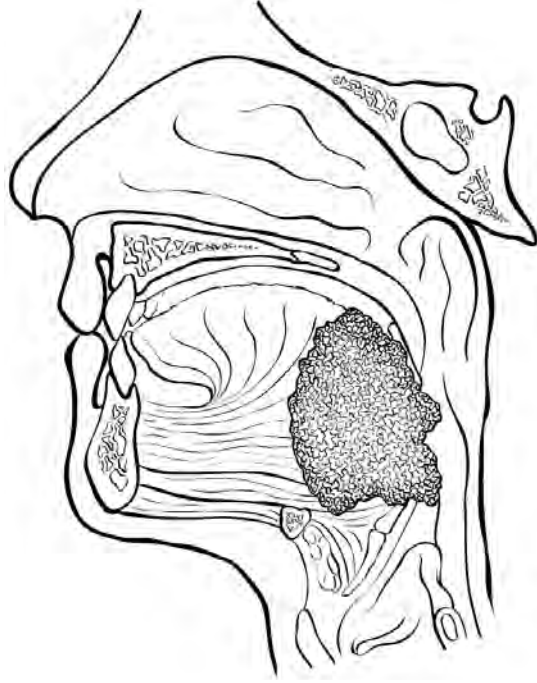


ŞEKİL 4.10. Orofarenksin T2 tümörlerinin büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçüktür.

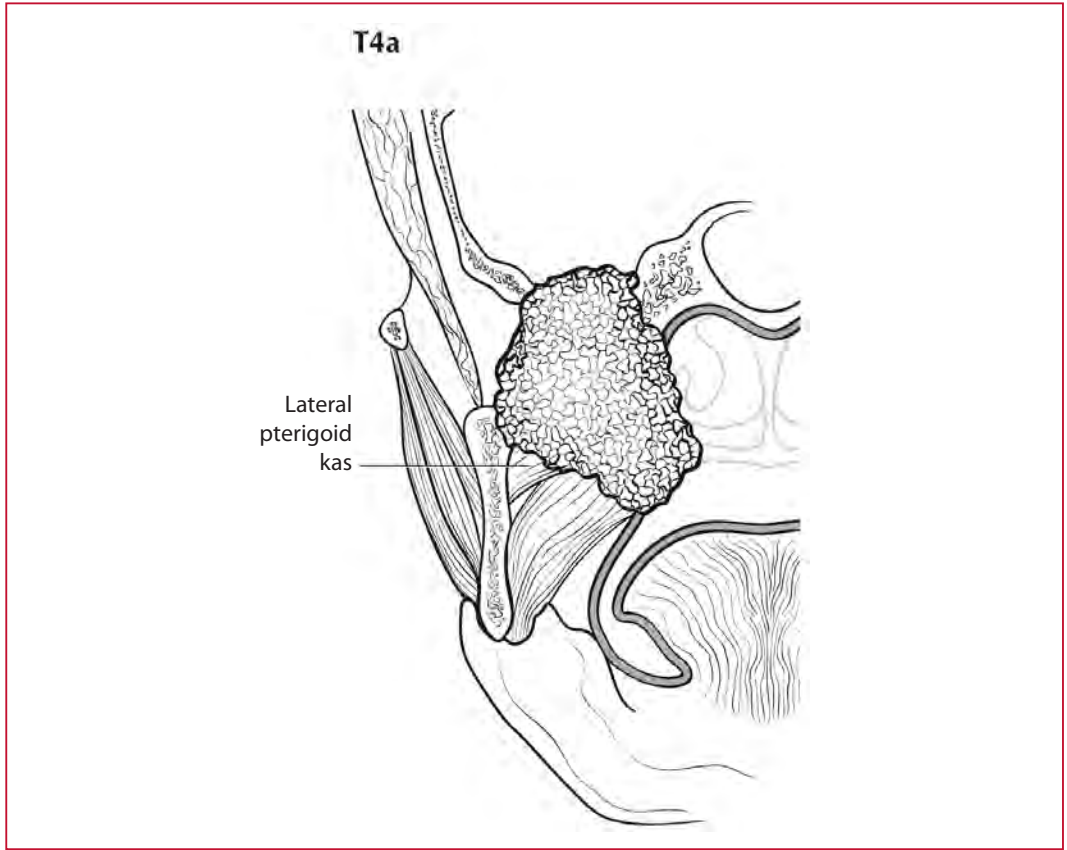


ŞEKİL 4.11. Orofarenksin T3 tümörlerinin en büyük boyutu 4 cm'den büyüktür ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı vardır.

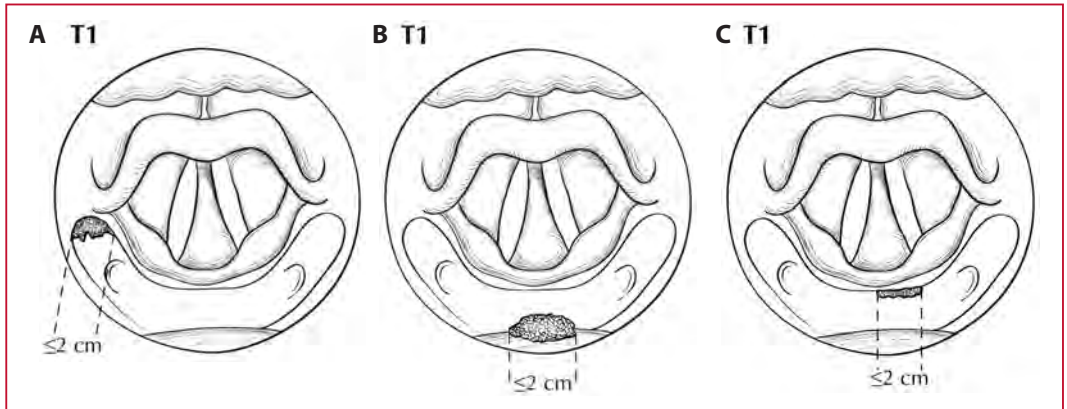
T4a



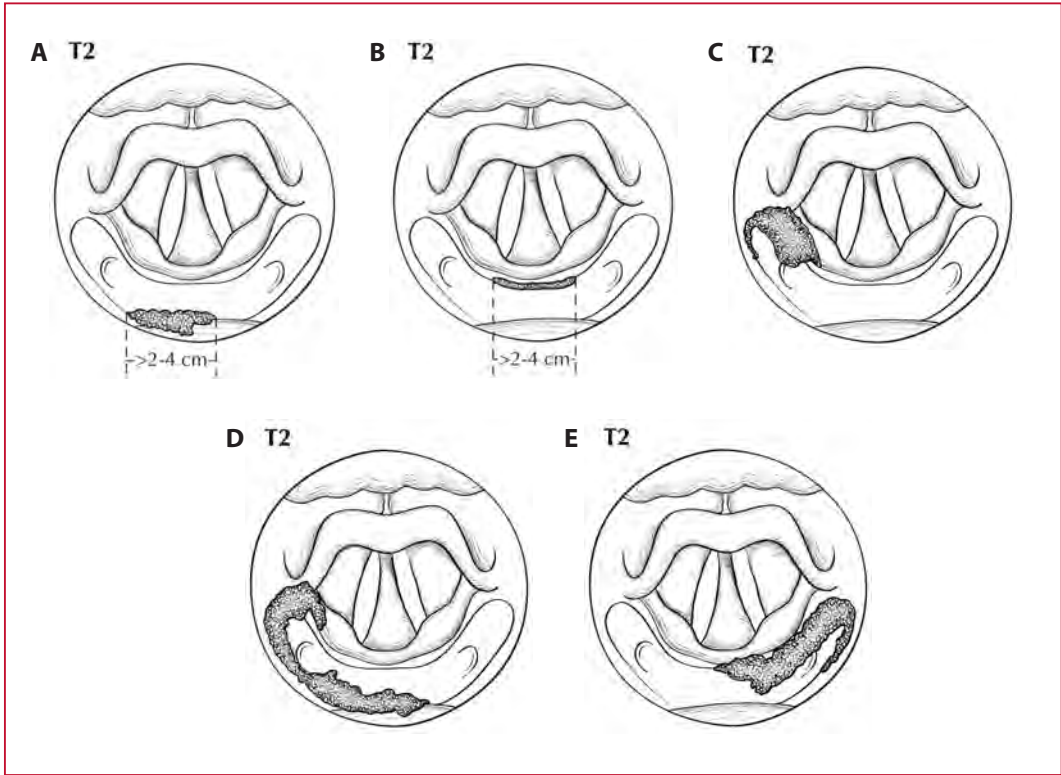
ŞEKİL 4.12. Orofarenksin T4a tümörleri orta düzeyde lokal ileri hastalık, larenks, dilin ekstrinsik kasları, mediyal pterigoid, sert damak ve mandibulaya invaze bir tümör olarak tanımlanmaktadır.



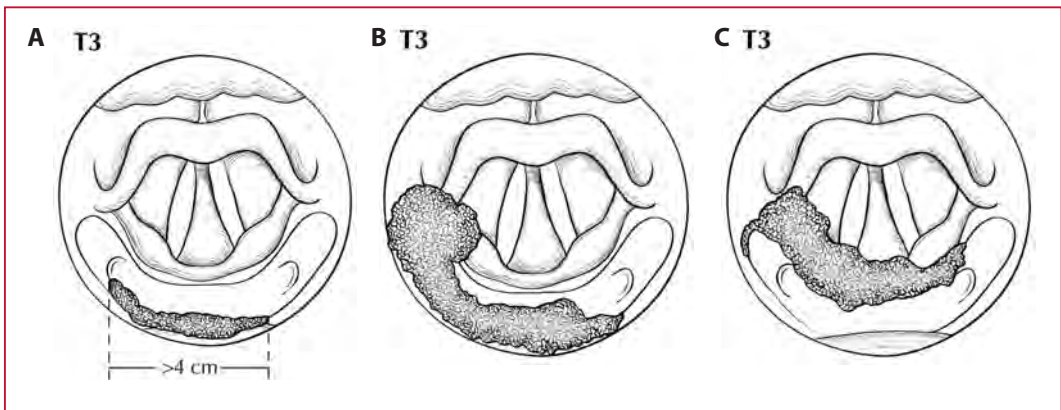
ŞEKİL 4.13. Orofarenksin T4b tümörü çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık, lateral pterigoid kas, pterigoid düzlem, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze ya da karotid arteri sarmış tümör olarak tanımlanmaktadır.



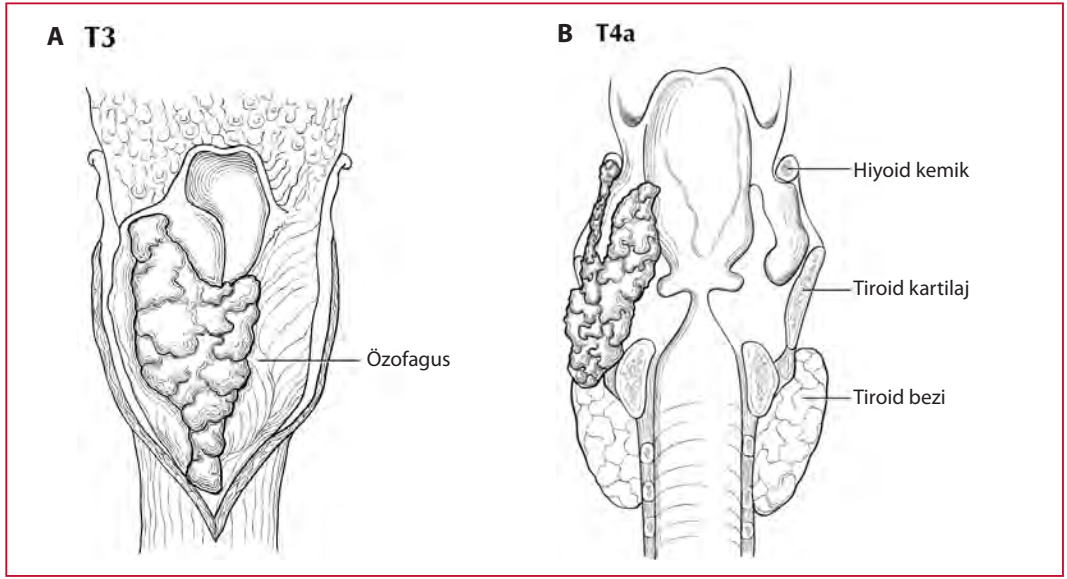
ŞEKİL 4.14. (A) Hipofarenksin piriform sinüsü tutmuş T1 tümörü. (B) Hipofarenksin posterior duvar tutulumu olan T1 tümörü. (C) Hipofarenksin Post-Krikoid bölge tutulumu olan T1 tümörü.



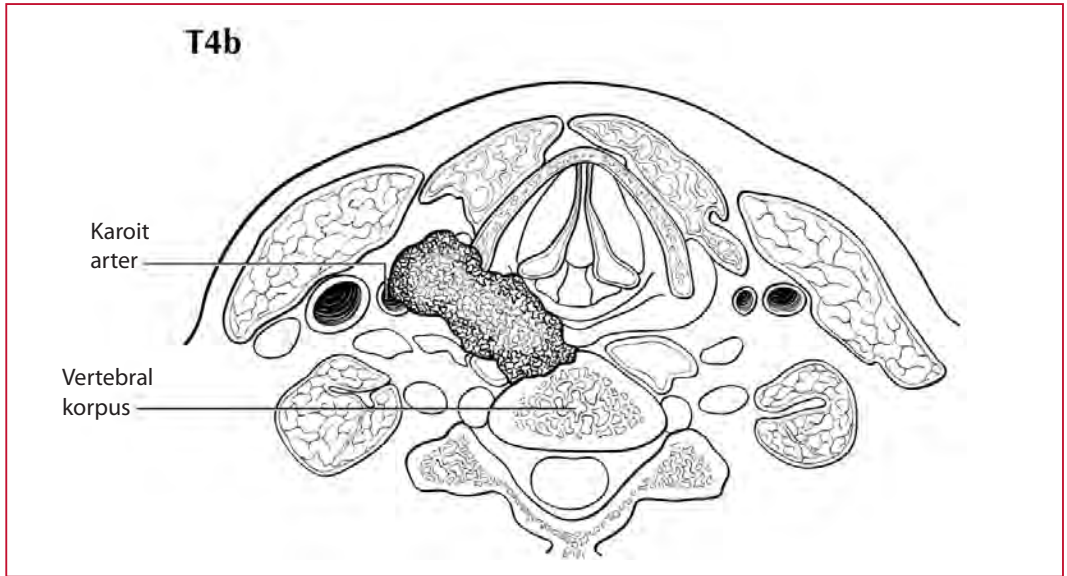
ŞEKİL 4.15. (A) Hipofarenksin posterior duvar tutulumu olan T2 tümörü. (B) Hipofarenksin post-krikoid bölge tutulumu olan T2 tümörü. (C) Hipofarenksin piriform sinüs veya ariepiglotik katlantı tutulumu olan T2 tümörü. (D) Hipofarenksin piriform sinüs ve posterior duvar tutulumu olan T2 tümörü. (E) Hipofarenksin piriform sinüs ve post-krikoid bölge tutulumu olan T2 tümörü.



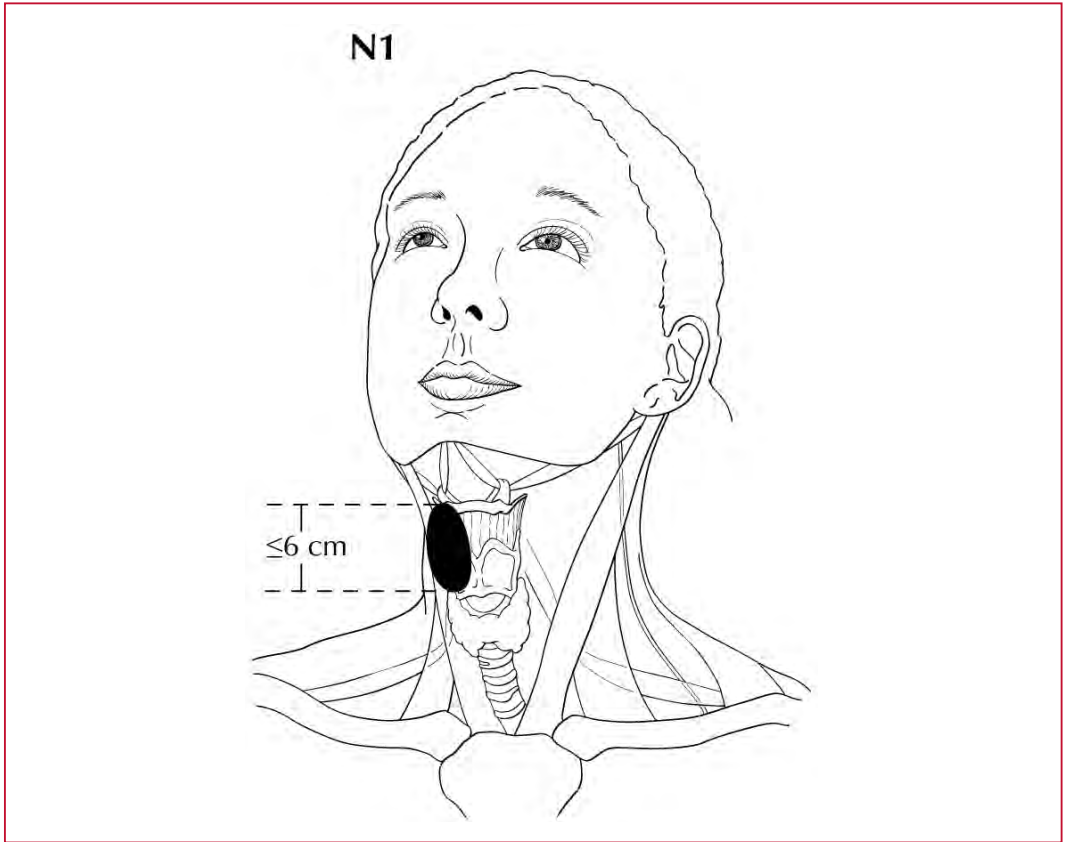
ŞEKİL 4.16. (A) Hipofarenksin en büyük boyutu 4 cm'den büyük ve posterior duvar tutulumu olan T3 tümörü. (B) Hipofarenksin hemilarenks fiksasyonu ve piriform sinüs, ariepiglotik katlantı ve posterior duvar tutulumu olan T3 tümörü. (C) Hipofarenksin hemilarenks fiksasyonu ve piriform sinüs ile post-krikoid bölge tutulumu olan T3 tümörü.



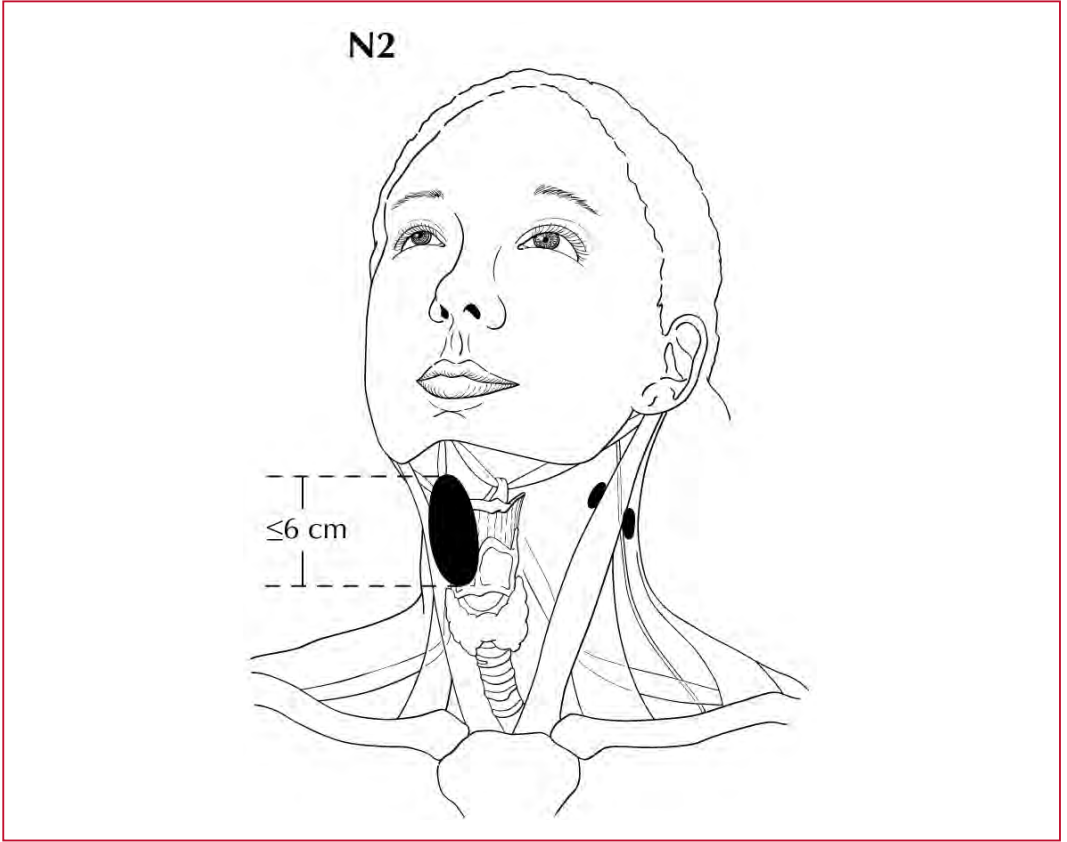
ŞEKİL 4.17. (A) Hipofarenksin özofagusa invaze T3 tümörü. (B) Hipofarenksin orta düzeyde lokal ileri hastalık, tiroid/krikoid kartilaj, hiyoid kemik, tiroid bez veya yumuşak dokunun santral bölümüne invaze T4a tümörü.



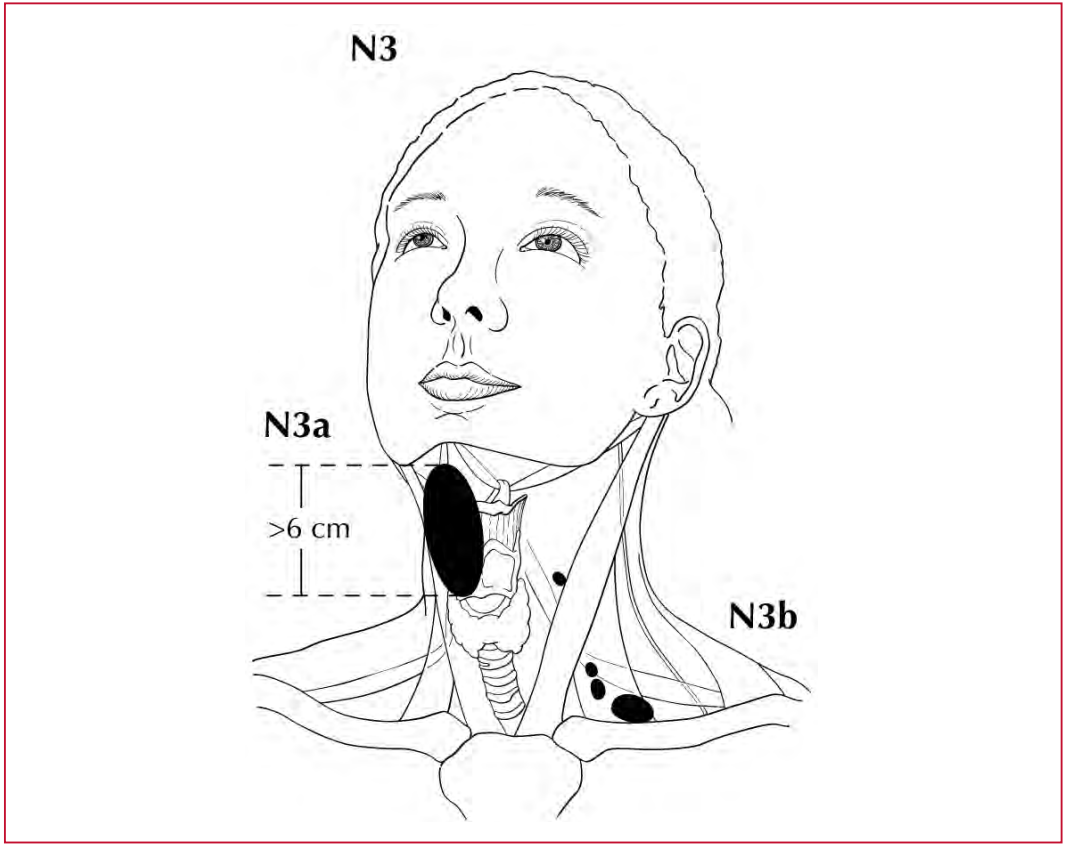
ŞEKİL 4.18. Hipofarenksin çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık, prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş T4b tümörü.



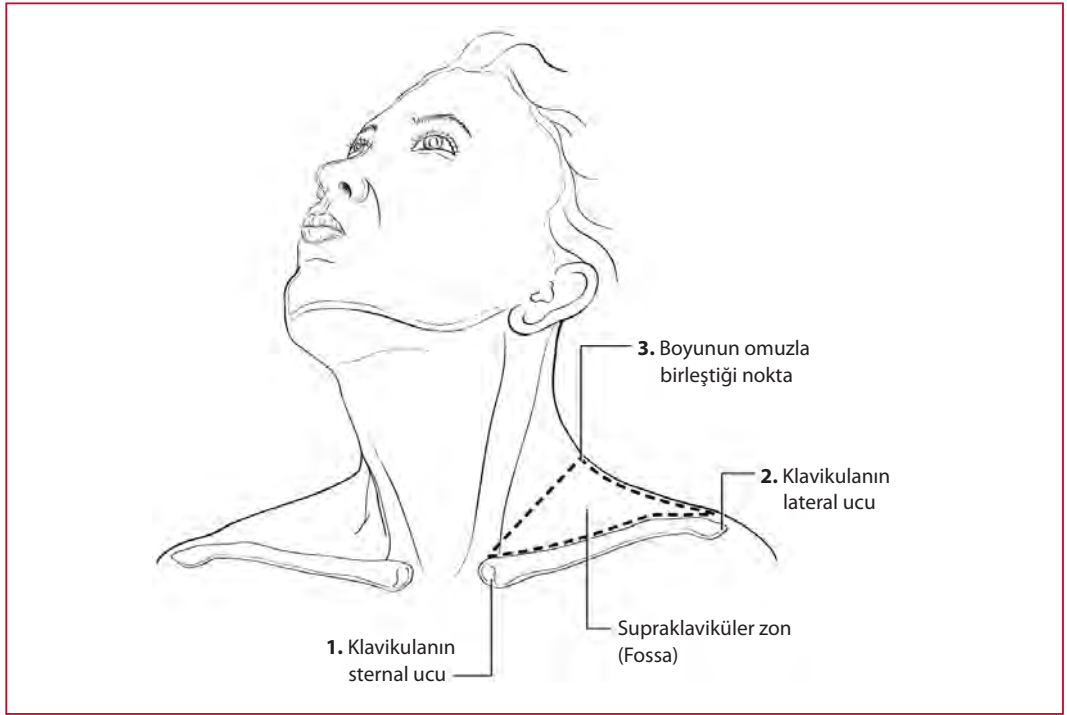
ŞEKİL 4.19. Nazofarenks kanseri için N1, aynı tarafta supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤ 6 cm servikal lenf nodları ve/veya tek taraflı/bilateral ≤ 6 cm retroferenjeal lenf nodları şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 4.20. Nazofarenks kanseri için N2 bilateral supraklaviküler bölgenin üstünde en büyük boyutu ≤6 cm servikal lenf nodları şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 4.21. Nazofarenks kanseri için N3, en büyük boyutu >6 cm olan N3a (sol) ve/veya supraklaviküler bölgeye metastaz olan N3b (sağ) şeklinde tanımlanmaktadır.



ŞEKİL 4.22. Taralı üçgen bölge nazofarenks kanseri evrelemesinde kullanılan supraklaviküler fossadır.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli	Yok
Klinik olarak önemli	Lenf bezi boyutu EKY varlığı Baş ve boyuna ait seviye I-III lenf bezleri Baş ve boyuna ait seviye IV-V lenf bezleri Baş ve boyuna ait seviye VI-VII lenf bezleri Diğer lenf bezi grupları Servikal bezlerin klinik yerleşimi Klinik EKY varlığı Patolojik EKY varlığı HPV Tümör kalınlığı

DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- T4 lezyonlar T4a (orta düzeyde lokal ileri) ve T4b (Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık) olmak üzere Evre IV hastalığı Evre IVA (orta düzeyde ileri lokal/bölgesel hastalık), Evre IVB (çok ilerlemiş lokal/bölgesel hastalık) ve Evre IVC (uzak)

ICD-O-3 TOPOGRAFI KODLARI

- C10.1 Epiglottisin anterior (lingual) yüzeyi
- C32.0 Glottis
- C32.1 Supraglottis (larynjeal yüzey)
- C32.2 Subglottis
- C32.3 Larynjeal kartilaj
- C32.8 Larenksin üst üste binen lezyonu
- C32.9 Larenks, NOS

ICD-O-3 HİSTOLOJİK KOD ARALIĞI

8000-8576, 8940-8950, 8980-8981

ANATOMİ

Primer Bölge. Buradaki tanımlanan larenks anatomisi lateral veya posterior farenjeal duvar, piriform sinüs, postkrikoid alan ya da dil kökünden köken alan kanserleri dışlamakta olup sadece mukozal membranlardan köken alan karsinomları sınıflamaya olanak sağlamaktadır.

Larenksin ön sınırı suprahoid epiglotun anterior ya da lingual yüzeyi, tirohyoid membran, anterior komissür ve tiroid kıkırdak, krikotiroid membran ve krikoid kıkırdağın anterior arkından meydana gelen subglottik bölgenin ön duvarından oluşmaktadır.

Arka ve lateral sınırları aryepiglotik katlantılar, aritenoid bölge, interaritenoid boşluk ve krikoid kıkırdağın yüzeyini kaplayan mukozal membrandan ibaret olan subglotik boşluğun posterior yüzeyi tarafından oluşmaktadır.

Superolateral sınırı epiglotun ucu ve lateral sınırlarından ibarettir. Alt sınırı krikoid kıkırdağın alt kenarından geçen hat tarafından oluşmaktadır.

Larenks klinik evre sınıflaması amacıyla 3 bölgeye ayrılır: Supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottis epiglottis (her iki larynjal ve lingual yüzey), ariepiglotik katlantı (Larenjeal yüzey), aritenoidler ve ventriküler bantlardan (yalancı kord) oluşur. Epiglottis evreleme amacıyla hyoid kemik seviyesindeki bir plan tarafından suprahoid ve infrahyoid kısımlarına ayrılır. Supraglottisin alt sınırı ventrikülün vokal kord ile birleştiği noktadaki lateral kenarından geçen yatay bir plandır. Glottis anterior ve posterior komissürler dahil olacak şekilde gerçek vokal kordların üst ve alt yüzeylerini içermektedir. Ventrikül lateral kenarından aşağıya doğru uzanan 1 cm kalınlığındaki bir bölgeyi oluşturmaktadır. Subglottis glottisin alt sınırından başlayıp krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanan bölgedir.

Larenksin bölümleri aşağıda özetlenmiştir:

Bölge	Alt bölge
Supraglottis	Suprahoid epiglottis İnfrahyoid epiglottis Aryepiglotik katlantı (Larynjal yüzey); arytenoidler Ventriküler bantlar (Yalancı kord)
Glottis	Gerçek vokal kordlar; anterior ve posterior komissürler dahil
Subglottis	Subglottis

Bölgesel Lenf Nodları. Larenks kanserlerinde servikal nodal metastazların görülme sıklığı ve dağılımı, primer tümörün çıkış noktası ve T evresine bağlı olarak değişmektedir. Gerçek vokal kordlar lenfatiklere sahip olmaması nedeniyle bu düzeye ait tümörler bölgesel lenf nodlarına nadiren yayılırlar. Aksine supraglotik bölge birbiriyle bağlantısı olan ve iki taraflı zengin bir lenfatik ağa sahiptir ve supraglotik kanserlerinin bölgesel lenf bezlerine yayılımı siktir. Glotik tümörler komşu yumuşak dokular ile prelarenjeal, pretrakeal, paralarenjeal ve paratrakeal lenf nodlarına ve yine üst, orta ve alt jugular nodlara direkt yayılım gösterebilir. Supraglotik tümörler sıklıkla üst ve orta jugular nodlara, daha az sıklıkla submental ya da submandibular nodlara ve nadiren de retrofarenjeal nodlara yayılırlar. Nadir primer subglotik tümörler önce komşu yumuşak doku ile prelarenjeal, pretrakeal, paralarenjeal ve paratrakeal lenf nodlarına, sonrasında da orta ve alt jugular nodlara yayılırlar. Karşı taraf lenfatik yayılım siktir.

Klinik değerlendirmede nodal kitlenin fiziksel boyutu ölçülmelidir. Çapı 3 cm'den büyük kitleler çoğunlukla tek bir nod olarak değil de birden fazla nodun konfluensi ya da yumuşak doku kitlesi anlamına gelmektedir. Klinik olarak tutulu nodların 3 kategorisi vardır: N1, N2 ve N3. Orta hat bezleri aynı taraf olarak kabul edilir. Nodların N kategori tanımında kullanılan bileşenlere ek olarak tutulu boyun seviyeleri de belirtilmelidir. Ancak bu hastalık uzanımının belgelenmesi için patolojik inceleme şarttır. Görüntülemelerde amorf spiküle kontur varlığı ya da internodal yağ tutulumuna bağlı nodun normal oval/yuvarlak şeklini kaybetmesi EKY için önemli bir bulgudur. Günümüzde, bölgesel lenf bezindeki mikroskopik kanser odağını saptayabilen ya da ufak reaktif bir lenf bezini malign olandan ayırt edebilen (santral heterojenite var olmadıkça) herhangi bir görüntüleme yöntemi mevcut değildir.

Uzak Metastaz. Uzak metastaz sadece ciddi boyutta bölgesel lenfadenopatiye sahip hastalarda siktir. Uzak metastaz var ise en sık tutulan organ akciğerdir. İskelet sistemi ve karaciğere metastaz daha az sıklıkla görülür. Seviye VII (innominat arterin üstünde anterior süperior mediasten) dışındaki mediastinal lenf nodu metastazları uzak metastaz olarak kabul edilir.

MUKOZAL MELANOM

Baş ve boyun mukozal melanomuna ait evreleme Böl. 9'da tartışılmıştır.

TNM TANIMLAMASI

Primer Tümör (T)

TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ

Supraglottis

T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine sınırlı tümör
T2	Larenks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, piriform sinüsün mediyal duvar mukozası, vb) invaze tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglotik boşluk, paraglotik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Glottis

T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu tutmuş tümör
T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde bozukluk
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kartilajın iç korteksine invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilajın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Subglottis

T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör

(devamı var)

Primer Tümör (T) (devamı)

T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Krikoid veya tiroid kartilaja ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Tümör prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış

Bölgesel Lenf Bezleri (N)* (Bkz. Bölüm II Baş ve Boyun Şekil II.1-II.4)

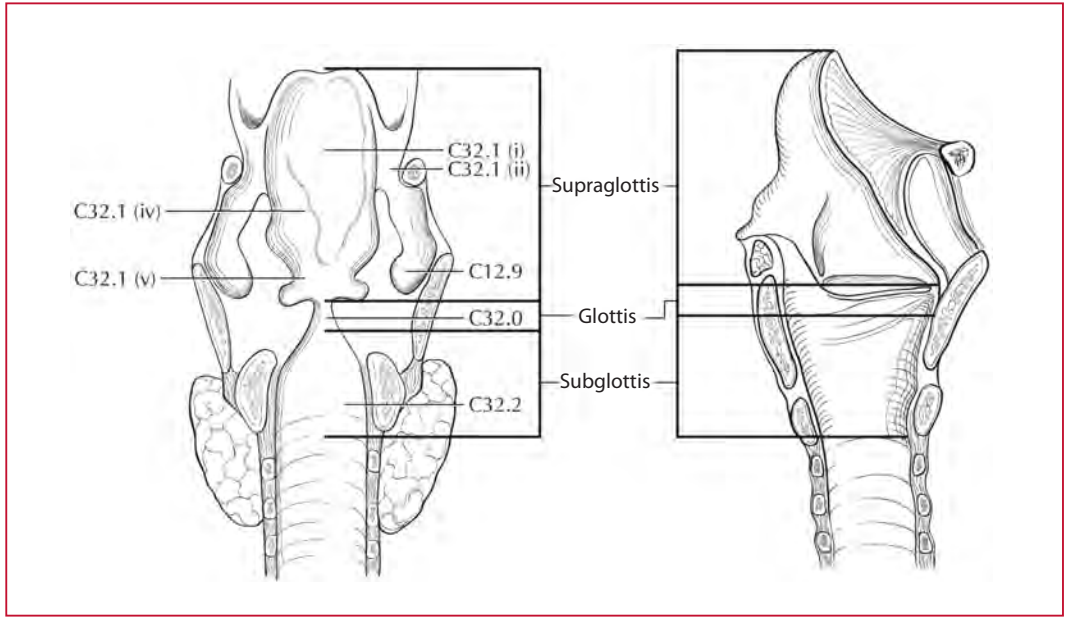
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤3 cm olan tek lenf nodu metastazı
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı veya iki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu >3 cm ancak ≤6 cm tek lenf nodu metastazı
N2b	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm tek lenf nodu metastazı
N2c	İki taraflı ya da karşı tarafta en büyük boyutu ≤6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı
N3	En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak Metastaz (M)

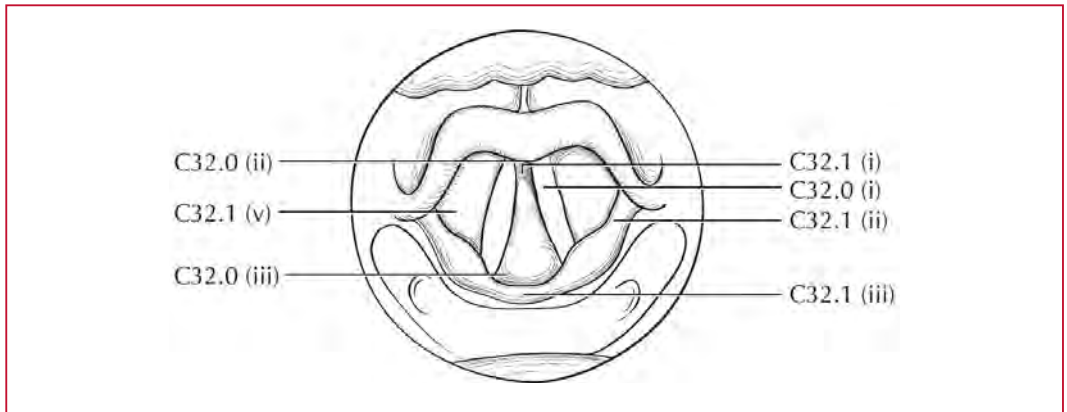
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

ANATOMİK EVRE /PROGNOSTİK GRUPLAR

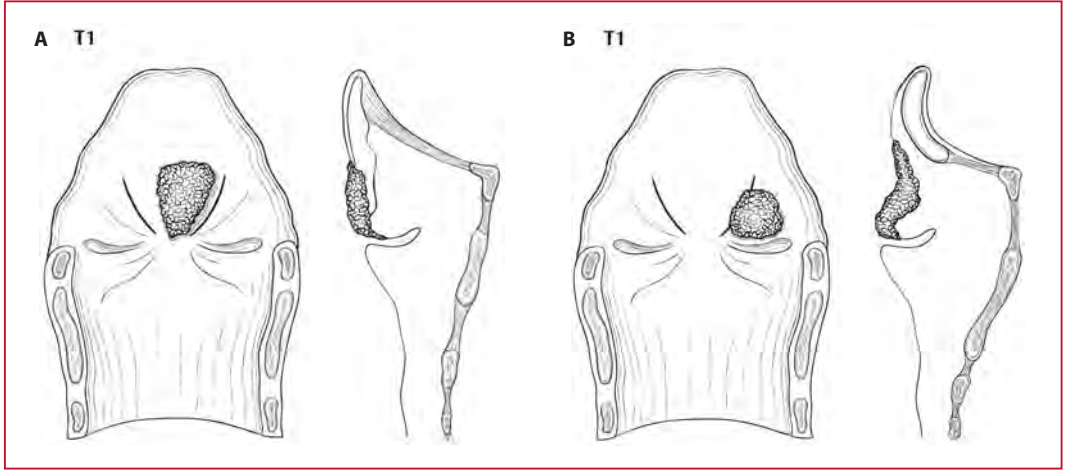
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N1	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
Evre IVC	Herhangi T	Herhangi N	M1



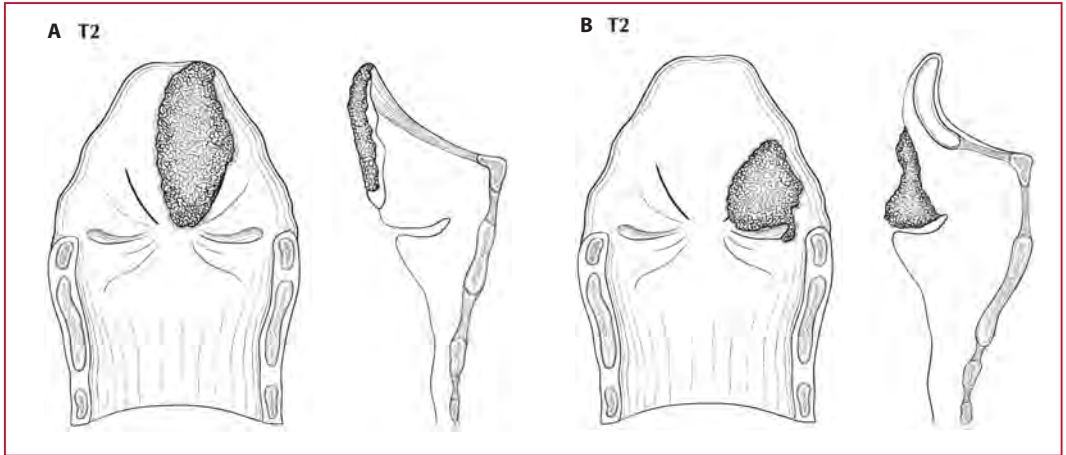
ŞEKİL 5.1. Larenksin üç kısmının anatomik bölge ve alt bölgeleri: Supraglottis, glottis ve subglottis. Supraglottis (C32.1) suprah-yoid epiglottis (i), aryepiglotik katlantı laryneal yüzey (ii), infrahyoid epiglottis (iv), ve ventriküler bantlar ya da yalancı kordu (v) içermektedir.



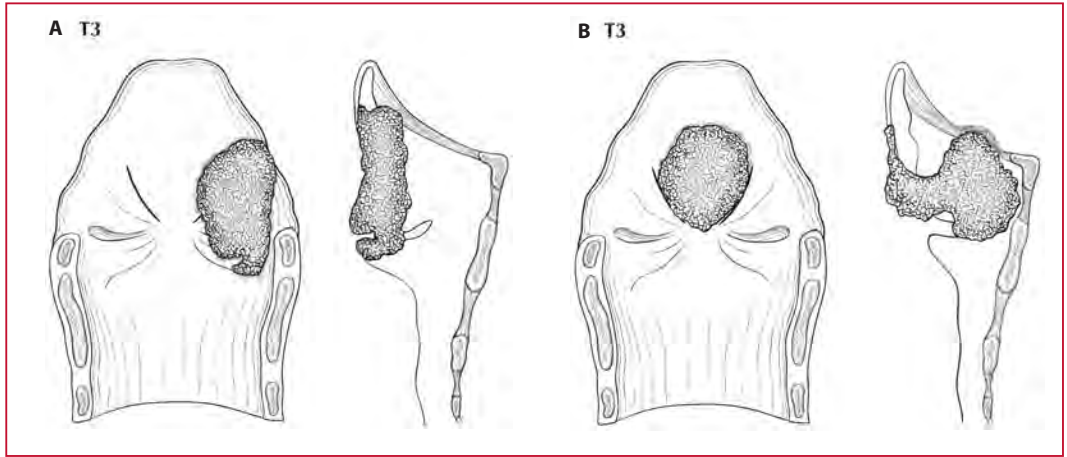
ŞEKİL 5.2. Supraglottis ve glottisin anatomik bölge ve alt bölgeleri. Supraglottis (C32.1) suprah-yoid epiglottis (i), aryepiglotik katlantı laryneal yüzey (ii), aritenoidler (iii), ve ventriküler bantlar ya da yalancı kordu (v) içermektedir. Glottis (C32.0) vokal kordler (i), anterior komissür (ii) ve posterior komissürü (iii) içermektedir.



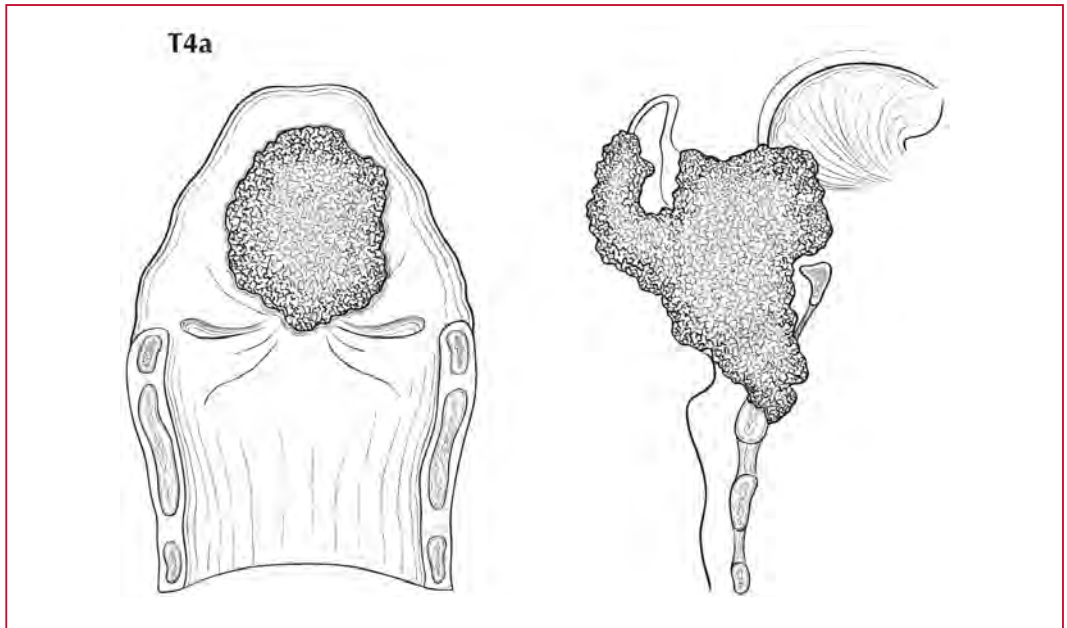
ŞEKİL 5.3. (A) Supraglottis için T1, normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine (burada epiglotta) sınırlı tümör olarak tanımlanmaktadır. (B) Supraglottis için T1, normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir kesimine (burada ventriküler bantlarda) sınırlı tümör olarak tanımlanmaktadır.



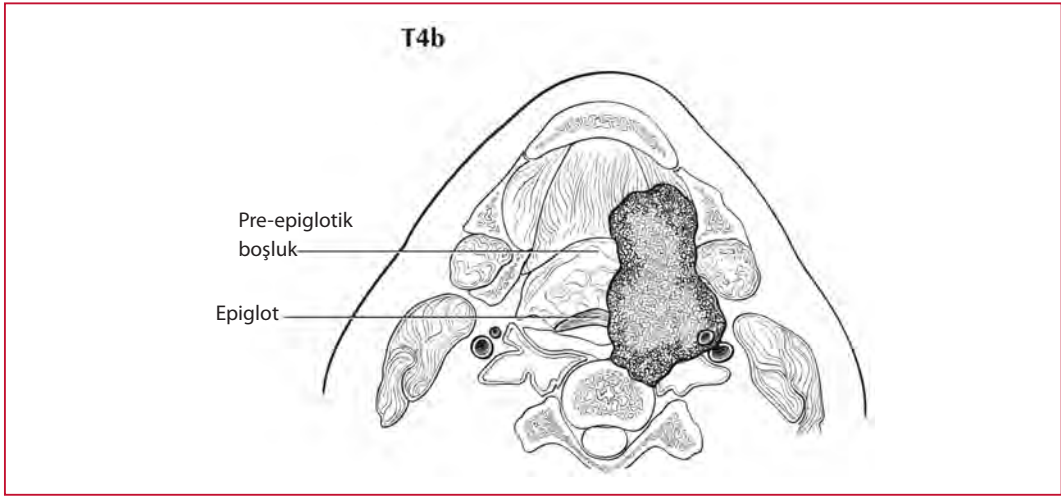
ŞEKİL 5.4. Mukozası, vb) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır (burada suprahoid ve infrahyoid epiglotun mukozasına invaze tümör görülmektedir). (B) ventriküler bantlar (yalancı kordlar) ve epiglit invazyonu olan Supraglottis için T2.



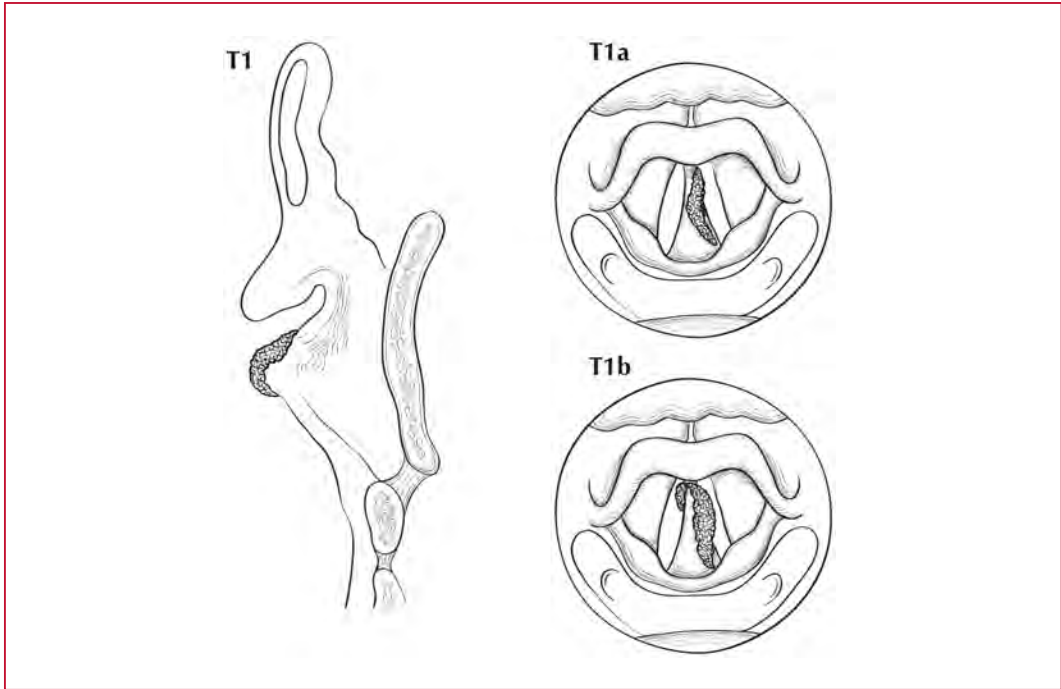
ŞEKİL 5.5. (A) Supraglottis için T3 vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, pre-epiglotik dokular, paraglotik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör olarak tanımlanmaktadır (burada supraglottis ve vokal kordun vokal kord fiksasyonu ile birlikte invazyonu görülmektedir). (B) vokal kord fiksasyonu ile birlikte pre-epiglotik dokulara invaze supraglottis için T3.



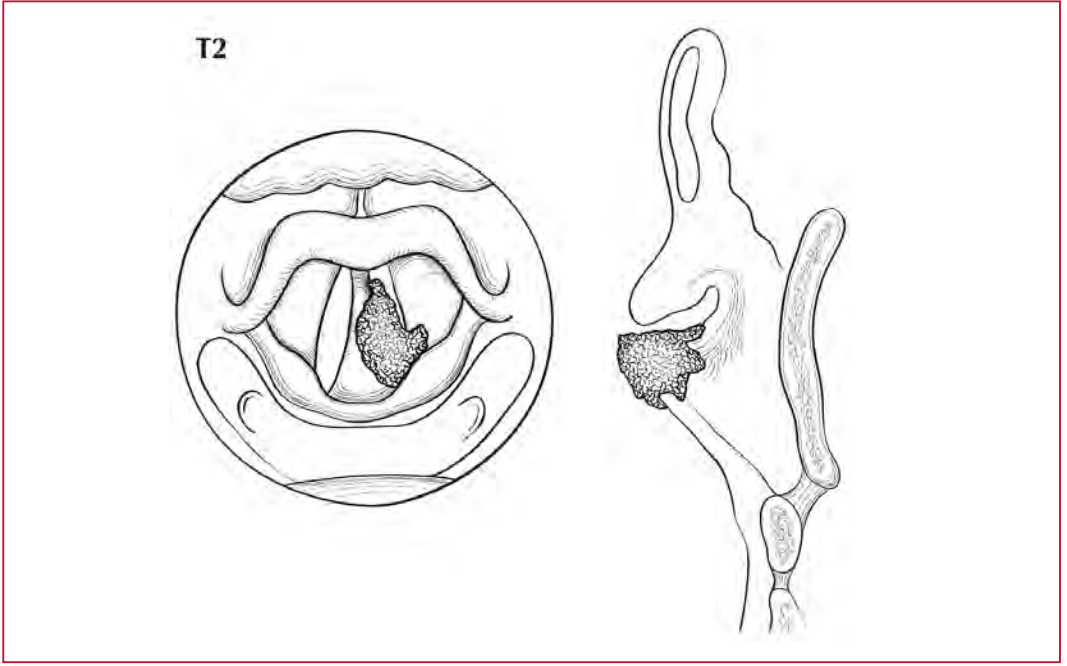
ŞEKİL 5.6. Supraglottis için T4a, orta düzeyde lokal ileri hastalık, tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır. burada tümör larenks dışına vallekula, dil kökü ve boyun yumuşak dokularına invaze olmuştur.



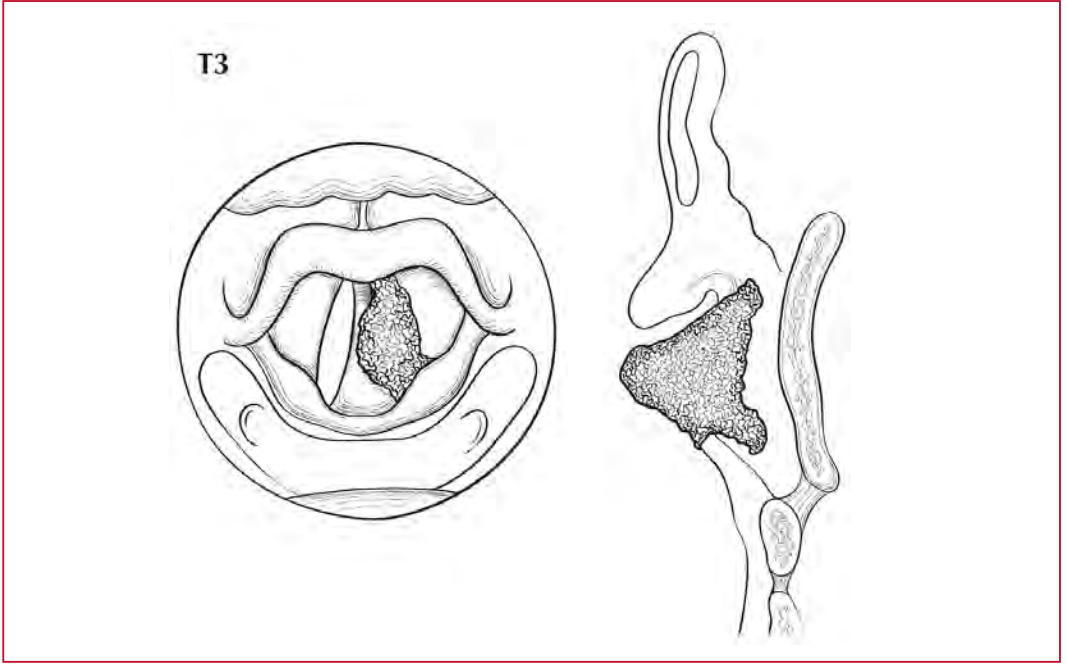
ŞEKİL 5.7. Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık, prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış (görülmemekte) veya mediastinal yapılara invaze tümör olarak tanımlanan supraglottisin T4b tümörünün kesitsel görünümü.



ŞEKİL 5.8. Glottisin T1 tümörleri normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlıdır (anterior veya posterior komissürü tutabilir). T1a, bir vokal korda sınırlıdır (üst sol) ve T1b her iki vokal kordu tutmuştur (alt sağ).

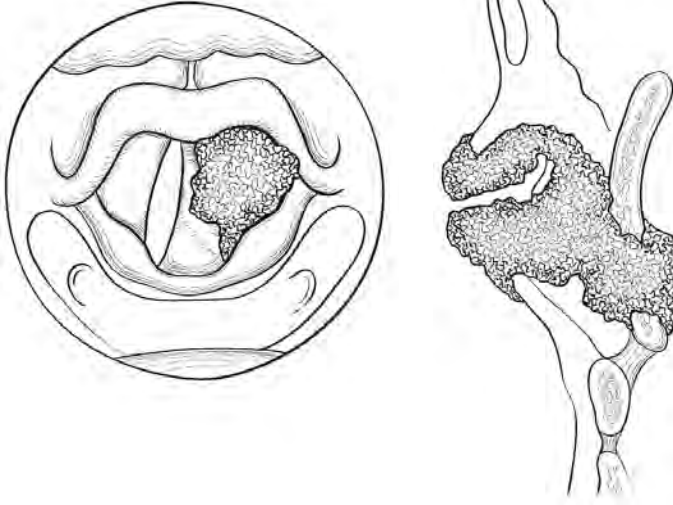


ŞEKİL 5.9. Glottisin T2 tümörleri supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya vokal kord hareketlerinde bozukluk vardır.



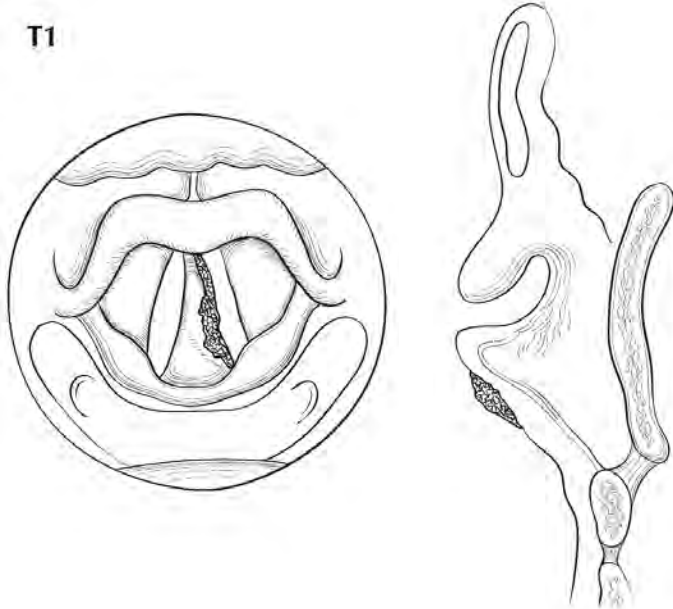
ŞEKİL 5.10. Glottisin T3 tümörleri vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlıdır (görülmemekte) ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kartilajın iç korteksine invazidir.

T4a

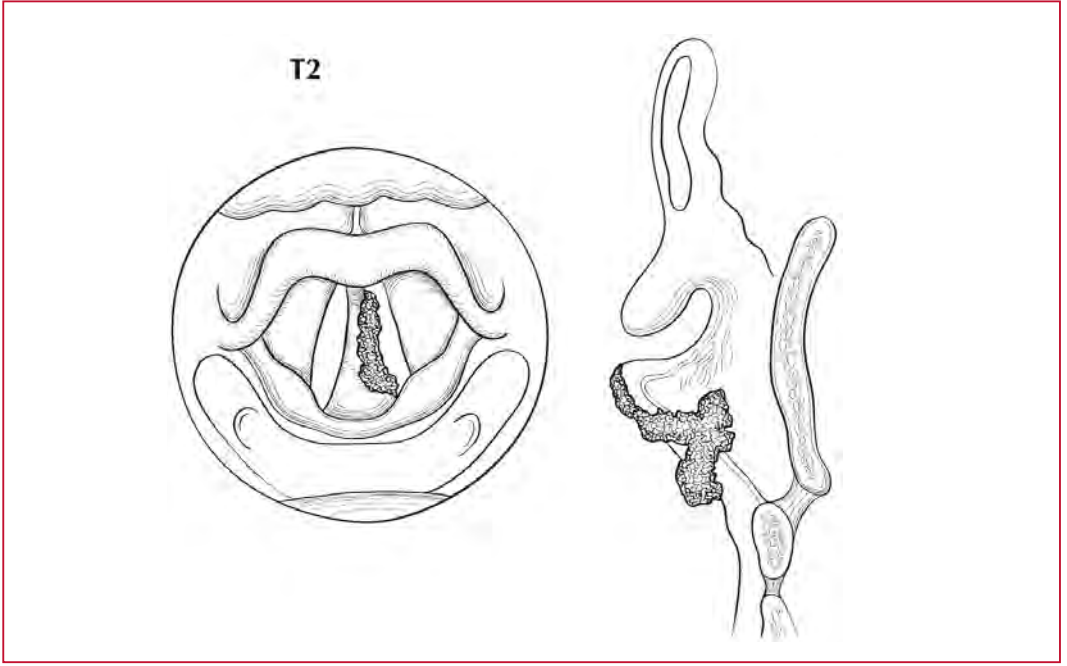


ŞEKİL 5.11. Glottisin T4a tümörleri orta düzeyde lokal ileri hastalık, tiroid kartilajın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invaze tümör olarak tanımlanmaktadır.

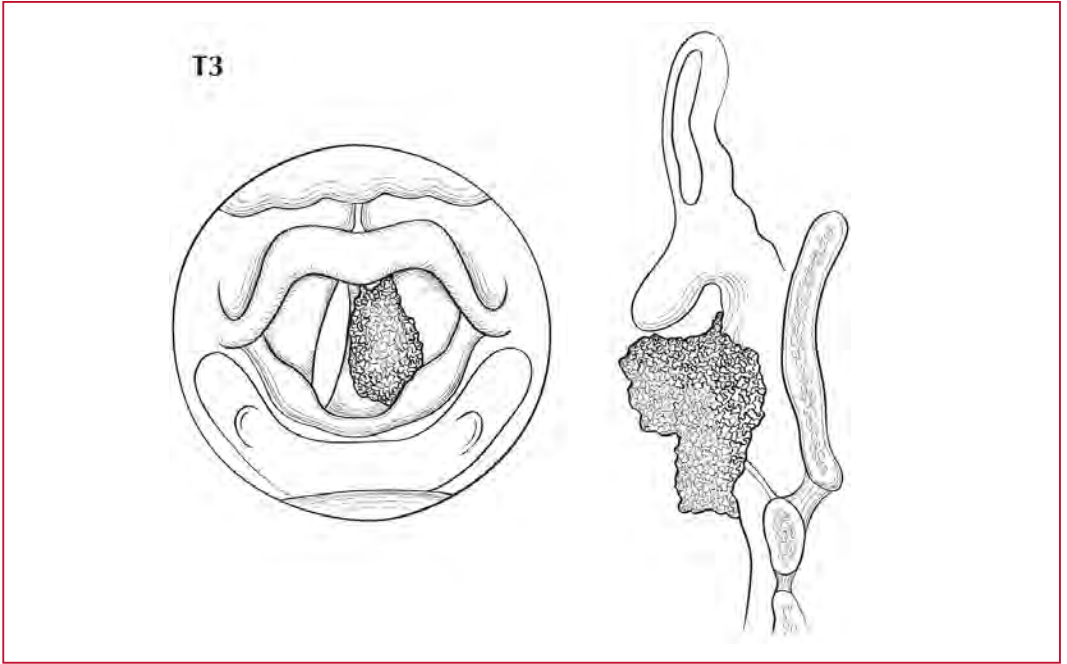
T1



ŞEKİL 5.12. Subglottisin T1 tümörleri subglottise sınırlıdır.

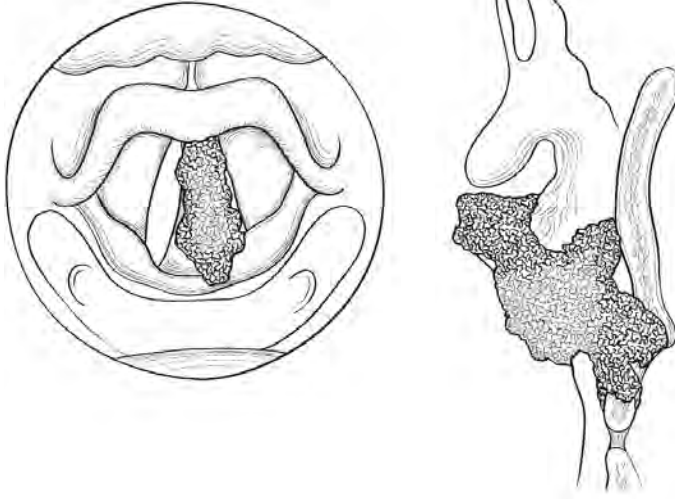


ŞEKİL 5.13. Subglottisin T2 tümörleri vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş bir şekilde vokal korda uzanım göstermektedirler.



ŞEKİL 5.14. Subglottisin T3 tümörleri vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümörlerdir.

T4a



ŞEKİL 5.15. Subglottisin T4a tümörleri orta düzeyde lokal ileri hastalıktır ve krikoid veya tiroid kartilaja ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrinsik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invazedir.

PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)

(Toplanması önerilen)

Evreleme için gerekli

Yok

Klinik olarak önemli

Lenf bezi boyutu

EKY varlığı

Baş ve boyuna ait seviye I-III lenf bezleri

Baş ve boyuna ait seviye IV-V lenf bezleri

Baş ve boyuna ait seviye VI-VII lenf bezleri

Diğer lenf bezi grupları

Servikal bezlerin klinik yerleşimi

Klinik EKY varlığı

Patolojik EKY varlığı

HPV



Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı, In(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

ÇEVİRİ KİTAP

Konu yazarı: konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

MAKALE

Konu yazarı: makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa

www.kanservakfi.com



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.
ayrıca www.kanservakfi.com adresinden
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

www.kanservakfi.com



TÜRKİYE
KANSELERE
SAVAŞ VAKFI



www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi