

Primer subglottik larenks kanseri

Primary carcinoma of the subglottic larynx

Burak ERDAMAR, Yusufhan SÜOĞLU, A. Haluk H. EMİN, Kamil AKDAĞ,
Erkan KIYAK, Tayfun SUNAY, İsmail ÇÖLHAN

Amaç: Larenksin primer olarak subglottik bölgesinden kaynaklanan tümörler seyrek görülür. Bu çalışmada, primer subglottik kanserli hastalar ile ilgili gözlemlerimizi ve izlem sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntemler: Primer subglottik tümör nedeniyle tedavi edilen 15 hasta (14 erkek, 1 kadın; ort. yaş 62.8; dağılım 45-95) incelendi. Hastaların, üç yıllık sağkalım oranları hesaplandı; Kaplan-Meier yaşam eğrileri çıkarıldı ve farklı klinik parametrelerin bu değerler üzerindeki olası etkileri araştırıldı.

Bulgular: Tanı aşamasında tümör evreleri iki hastada (%14) T1, beş hastada (%33) T2, üç hastada (%20) T3, beş hastada (%33) T4 şeklindeydi. Üç yıl sonunda sağkalım oranı %73.4 (11/15) bulundu. Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplanan medyan yaşam süresi 45 ay idi. Ekstralarenjeal uzanımı olan hastaların yaşam süreleri ile, larenkse sınırlı hastalık nedeniyle tedavi edilen olgular arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.

Sonuç: Primer subglottik larenks kanseri, lokal olarak agresif seyirli olmasına ve tanı anında larenks dışına yayılım olasılığı yüksek bulunmasına rağmen, uygun tedavi yönteminin seçimiyle yüksek sağkalım oranları elde edilebilir.

Anahtar Sözcükler: Karsinom/skuamöz hücreli/cerrahi/radyoterapi; kombine tedavi; glottis; larenjeal neoplazmlar/cerrahi/radyoterapi; larenjektomi; sağkalım oranı.

Objectives: Primary carcinoma of the subglottic larynx is very rare. This study was designed to evaluate patients who were treated for primary carcinoma of the subglottic larynx.

Patients and Methods: The study included 15 patients (14 men, 1 woman; mean age 62.8 years; range 45 to 95 years) with primary subglottic carcinoma. Correlations of different clinical parameters with three-year survival rate and Kaplan-Meier survival analysis were investigated.

Results: On presentation, two patients (14%) had T1, five patients (33%) had T2, three patients (20%) had T3, and five patients (33%) had T4 tumors. The overall three-year survival rate was 73.4% (11/15). The median survival calculated by the Kaplan-Meier method was 45 months. No significant differences were found between the survival rates of patients with and without extralaryngeal extension.

Conclusion: Although primary subglottic cancer is locally aggressive with high tendency to extend to the extralaryngeal compartment at the time of diagnosis, high survival rates can be expected when appropriate treatment modalities are selected.

Key Words: Carcinoma, squamous cell/surgery/radiotherapy; combined modality therapy; glottis; laryngeal neoplasms/surgery/radiotherapy; laryngectomy; survival rate.

◆ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

◆ Dergiye geliş tarihi: 19 Ocak 2002. Düzeltme isteği: 6 Nisan 2002. Yayın için kabul tarihi: 12 Nisan 2002.

◆ İletişim adresi: Dr. Burak Erdamar. T.H.Y. Sitesi, M 1 Blok, Daire: 4, 80840 Ortaköy - İstanbul.
Tel/fax: 0212 - 533 57 64
e-posta: erdamar@e-kolay.net

◆ Department of Otolaryngology, Medicine Faculty of Istanbul University, İstanbul - Turkey.

◆ Received: January 19, 2002. Request for revision: April 6, 2002. Accepted for publication: April 12, 2002.

◆ Correspondence: Dr. Burak Erdamar. T.H.Y. Sitesi, M 1 Blok, Daire: 4, 80840 Ortaköy, İstanbul, Turkey.
Tel/fax: +90 212 - 533 57 64
e-mail: erdamar@e-kolay.net

Larenksin primer olarak subglottik bölgesinden kaynaklanmış tümörlere sık rastlanmamaktadır.^[1] Bu bölgenin tümörleri primer ve sekonder olarak iki sınıfta incelenmektedir. Primer lezyonlar subglottisten kaynaklanan, sekonder lezyonlar ise glottik bölge başta olmak üzere, larenksin diğer bölgelerinden buraya uzanan tümörleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Primer subglottis tümörlerinin, tüm larenks malignitelerinin %1-3.6'sını oluşturdukları kabul edilmektedir.^[2] Subglottik bölgenin anatomik tanımında alt sınırın, krikoid kıkırdağın alt sınırı olduğu kabul edilirken, üst sınır tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar vokal kordların serbest kenarının 5 mm altından çekilen hayali bir çizgiyi, diğerleri ise vokal kordların alt bölümünü üst sınır olarak kabul etmektedirler.^[3]

Subglottik tümörlerin tanısı genellikle hastalık ileri evrelere ulaştıktan sonra konabilmektedir. Bunun nedeni, tümörlerin larenjeal muayenede zor görüntülenebilmesinin yanı sıra solunum sıkıntısı ve ses kısıklığı gibi uyarıcı şikayetlerin hastalığın ileri evresinde ortaya çıkmasıdır. Diğer larenks tümörlerinin aksine, en çok subglottik yerleşimli tümörlerde hastalara acil trakeotomi açılması gerekmektedir.^[4] Günümüzde gerek bilgisayarlı tomografi (BT), gerekse manyetik rezonans görüntüleme (MRG) aracılığıyla tedavi öncesinde tümörün alt sınırının belirlenmesi, krikoid kartilaj invazyonu, ekstralarenjeal uzanımın varlığı, olası servikal, prelarenjeal, paratrakeal metastatik hastalığın değerlendirilmesi hakkında önemli bilgiler edinilmektedir.

Primer subglottik kanserli hastaların tedavisinde radyoterapi, cerrahi ve bu iki tedavi yönteminin birlikte uygulandığı çalışmalar az sayıda da olsa yayınlanmaktadır. Tek başına radyoterapi ile tedavi edilmiş hastalarda beş yıllık sağkalım oranı %22-61^[1,5] arasında değişirken, tek başına cerrahi ile daha iyi sonuçların (%36-70) alındığı gözlenmektedir.^[1,5] Kombinasyon tedavilerinde ise beş yıllık sağkalım oranlarının %100'e ulaştığı görülmektedir.^[1] Yayınlanan çalışmalarda hasta sayısının az olması, bu az rastlanan larenjeal tümörün tedavisine yaklaşımda güçlük yaratmaktadır. Subglottik bölgedeki lenfatik ağının zenginliğine karşın, servikal metastaz oranlarının düşüklüğü dikkat çekmektedir.^[6,7] Harrison^[8] hastalarının %50'sinde, klinik ve radyolojik olarak belirlenemeyen paratrakeal lenfatik metastaz varlığı bildirmesine karşın, diğer çalışmalarda bu oranlar çok daha düşüktür.^[6,7]

Bu retrospektif çalışmada primer subglottis yerleşimli hastalar ile ilgili gözlemlerimizi ve tedavi sonrası izlem sonuçlarımızı sunmayı amaçladık.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, 1992-1998 yılları arasında larenks kanseri tanısı konmuş ve tedaviye alınmış hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Toplam 560 hastanın 15'inde (%2.7; 14 erkek, 1 kadın; ort. yaş 62.8; dağılım 45-95) tanı primer subglottik larenks tümörü idi.

Hastaların evrelemesinde, 1992 American Joint Committee on Cancer TNM sistemi^[9] esas alındı. Tümör değerlendirme kartlarındaki indirekt, direkt larengoskopi bulguları ve radyolojik çekimler (BT, MRG) yeniden değerlendirildi; yaş, TNM, kartilaj invazyonu (krikoid, tiroit), tümörün ekstralarenjeal uzanımı, tiroit gland invazyonu varlığı, krikotiroit, paratrakeal, servikal nodal metastaz varlığı gibi farklı klinik parametrelerin hastaların sağkalımı ile ilişkisi incelendi.

Evre I ve II hastalarda, erken dönemde tanı konmuş kabul edilip yalnızca cerrahi tedavi; evre III ve IV hastalarda ise, lokal ileri hastalık olarak kabul edildiği için, cerrahinin ardından radyoterapi uygulandı. Cerrahi tedavi total larenjektomi, iki taraflı pre-paratrakeal lenf nodu diseksiyonu, hemisubtotal-total tiroidektomi ve boyun diseksiyonundan (klinik, radyolojik şüpheli servikal metastatik hastalık varlığında) oluşmakta idi. Ameliyat sonrasındaki radyoterapi, iki taraflı servikal lenf nodlarına, lokal hastalık bölgesine ve üst mediastene (50-60 Gy) uygulandı.

Hastaların üç yıllık sağ kalım oranları belirlendi; Kaplan-Meier yaşam eğrileri çıkarıldı ve farklı klinik parametrelerin, bu değerler üzerindeki olası etkileri araştırıldı.

BULGULAR

Tüm hastalarda histopatolojik tanı yassı epitel hücreli karsinom idi. Tanı sırasında iki hasta (%14) T₁, beş hasta (%33) T₂, üç hasta (%20) T₃, beş hasta (%33) T₄ aşamasında idi. T₁ ve T₂ aşamasındaki yedi hasta erken evre, T₃ ve T₄ aşamasındaki sekiz hasta ise ileri evre kabul edildi. Erken evreli yedi hastaya total larenjektomi, iki taraflı pre-paratrakeal lenf nodu diseksiyonu, uygun tiroidektomiyle beraber uygulanırken, ameliyat öncesi servikal lenfadenopati saptanması nedeniyle T₂ olan dört hastaya (N₁)

fonksiyonel boyun diseksiyonu uygulandı. İleri evrede bulunan sekiz hastanın beşine (N₁) boyun diseksiyonunu da içeren cerrahi tedavinin yanında, ameliyat sonrası radyoterapi (50-60 Gy, ortalama beş haftada) uygulandı.

Palpabl lenfadenopati nedeniyle boyun diseksiyonu uygulanan dokuz hastanın histopatolojik değerlendirmelerinde metastatik hastalığa rastlanmadı. Hastaların pre-paratrakeal lenf nodu diseksiyon materyallerinin değerlendirmelerinde metastatik hastalığa rastlanmazken, biri T₃, diğeri ise T₄ tümör nedeniyle tedavi edilmiş iki hastanın (%13) prelaranjial krikotiroit (Delphian) lenf nodunda metastatik hastalık görüldü.

Tümörlerin intralarenjeal patolojik değerlendirmelerinde, hastaların tümünde lezyonda subepitelial, sirküler yayılım özelliği saptanırken, hastalığın sefalik uzanım yerine trakeaya doğru uzandığı gözlemlendi. Beş hastada (%33) larenjeal çatının dışına krikotiroit membran aracılığı ile ekstralarenjeal uzanım gözlemlendi. Hiçbir hastada tiroit gland invazyonu bulunmazken, bir hastada tiroit gland kapsülü ile yakın komşulukta (3 mm) hastalık uzanımı saptandı.

Hastaların üç yıl sonunda sağkalım oranı %73.4 (11/15) bulundu. Yaşamını yitiren dört hastanın ikisi erken evre (T₂), ikisi ileri evre (T₄) tümörler nedeniyle tedavi görüyordu. Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan ortalama yaşam 45 ay bulundu (Şekil 1). Erken evre nedeniyle yalnızca cerrahi tedavi gören yedi hasta için Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplanan ortalama yaşam 45 ay iken, ileri evre nedeniyle tedavi gören sekiz hastada 42 ay olarak hesaplandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (p=0.73) (Şekil 2).

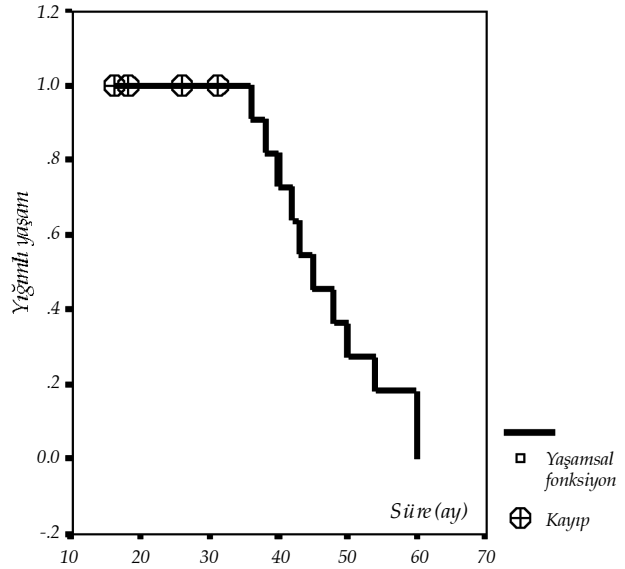
Ekstralarenjeal uzanımlı olguların yaşam süreleri ile, larenkste sınırlı hastalığı olan olguların yaşam süreleri arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi (Şekil 3). Ölümler hastalığın ilk 31 ayı içinde görüldü; üç hasta kontrol edilemeyen lokal rekürens, bir hasta ise uzak metastatik hastalık nedeniyle yaşamlarını yitirdiler.

TARTIŞMA

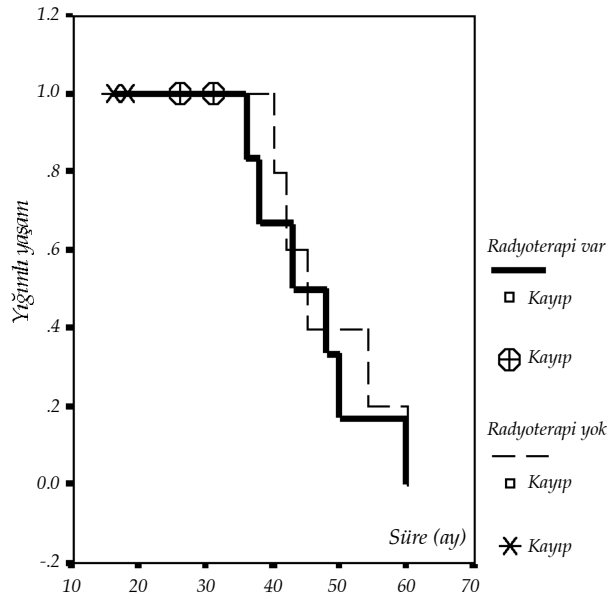
Primer subglottik kansere sık rastlanılmaması nedeniyle, çalışmalarda bildirilen olgu sayısı azdır ve bunların sonuçları da farklılık göstermektedir. Çalışmaların çoğunda olgular arasında, bugün artık primer subglottis tümörü yerine subglottik uzanımı bulunan vokal kord tümörü olarak değerlendirilen

vokal kordun altından başlamış tümörlerin bulunması, hasta serilerinin bütünlüğünü bozmakta ve sonuçları tartışmalı kılmaktadır.

Subglottik bölgede sık karşılaşılan maligniteler, yassı epitel hücreli karsinom, adenoid kistik karsinom ve kondrosarkom şeklinde sıralanabilir.^[10] Çalışmamızdaki tümörlerin hepsi yassı epitel hücreli



Şekil 1 - Primer subglottik kanserli hastalarda Kaplan-Meier yöntemi yöntemi ile yapılan sağkalım analizi.



Şekil 2 - Erken evre (radyoterapi uygulanmamış) ve ileri evre (ameliyat sonrası radyoterapi uygulanmış) hastalarda Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan sağkalım analizi.

karsinomdu. Bu bölge tümörlerinin dairesel biçimde intralüminal bir yayılım şekli gösterdiği bildirilmektedir. Olgularımızın hepsinde lezyon, bu bölgeye özel intralüminal yayılım gösterirken, subglottisin en az 2/3'ünü tutacak şekilde dairesel tutulum yapmıştı.

Bu bölge tümörlerinde ekstralarenjeal uzanımına sık karşılaşılmaktadır.^[11] Larenks dışına yayılımın en sık olduğu bölge, önde çok sayıda lenf ve kan damarlarının perforasyon oluşturduğu krikotiroit membrandır.^[12] Larenks dışına çıkmış tümörün özellikle tiroit gland istmusuna invazyon yapması beklenirken, çalışmamızda beş hastada (%33) larenks dışına yayılım saptadık. Hiçbir hastada tiroit glandda direkt invazyona rastlamadık. Ancak, bir hastada gland kapsülünün 3 mm kadar yakınında tümör dokusu saptandı.

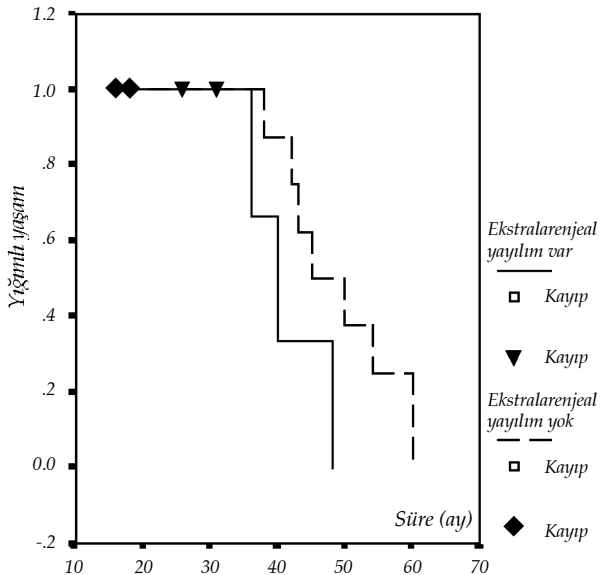
Subglottik tümörlerin ileri evrelere kadar asemptomatik kalması nedeniyle hastalığın geç fark edilmesi beklenirken, çalışmamızda hastaların yarıya yakınında (7/15, %47) hastalık erken evrede teşhis edilmiştir. Hastalık, çoğunlukla tümörün mekanik etkisine bağlı gelişen stridor ve nefes darlığı ile ortaya çıkmaktadır. Acil trakeotominin en sık açıldığı larenks kanseri türünün primer subglottik tümörler olduğu bildirilirken, çalışmamızda bir olguda acil trakeotomiye gerek duyulmuştur. Acil trakeotomi sayısının düşük olması, klinik olarak larenks kanser-

li hastaların tedavisinde ameliyat öncesi trakeotominin tercih edilmemesi nedeniyledir. Bu tip hastaların küratif amaçlı cerrahi tedavilerini, acil trakeotomi uygulamadan, en kısa zamanda gerçekleştirmeyi tercih ediyoruz.

Hastalık lokal olarak agresif bir seyir gösterse de, tanı konduğunda servikal metastatik hastalıkla karşılaşma oranı oldukça düşüktür.^[13,14] Bildirilen metastaz oranları %0-14 arasında değişmektedir. Ameliyat öncesi klinik değerlendirmelerde şüpheli servikal metastatik hastalık düşünülen dokuz hastada (9/15) boyun diseksiyonu uygulamamıza karşın, bunların hiçbirinde metastatik hastalıkla karşılaşmamıştır. Biri T₃, diğeri T₄ tümörü olan iki hastada, görüntüleme ve ameliyat sırasında yapılan değerlendirmelerde fark edilemeyen krikotiroit (Delphi-an) lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Hiçbir hastanın paratrakeal lenf nodlarında metastaza rastlanmamıştır. Diğer çalışmalarda da vurgulandığı gibi, ileri evre subglottik karsinomlarda, Delphi-an lenf nodu en sık (%25, 2/8) lenfatik metastazla karşılaşılan bölgeyi oluşturmaktadır.^[15]

Primer subglottik tümörlerin diğer larenjeal tümörlere oranla daha kısa sağkalım ile seyrettiğini belirten çalışmaların yanı sıra,^[11] özellikle yassı epitel hücreli karsinomlar için, kombine tedavi yöntemlerinin %83.3-%100 arasında değişen oldukça yüksek beş yıllık sağkalım oranları sağladığı da bildirilmektedir. Kliniğimizde, özellikle erken evre (T₁-T₂) tümörlerde, uygun olan tiroidektomi, peri-paratrakeal lenf nodu diseksiyonu, prelarenjeal doku eksizyonu ile beraber total larenjektomi uygulanmaktadır. Erken evre tümörlü hastalarda üç yıl sonunda sağkalım oranı %71.4 (5/7) iken, Kaplan-Meier ile hesaplanan yaşam süresi 45 aydır (dağılım 39-51 ay). İleri evre hastalarda, tedaviye cerrahiden sonra radyoterapi de eklenmektedir. Bu grup hastalarda üç yıl sonunda sağkalım oranı %75 (6/8) iken, yaşam süresi 43 ay (dağılım 31-55 ay) olarak hesaplanmıştır. Bu grupta ekstralarenjeal uzanımı olan hastalar da bulunmasına karşın, oldukça yüksek sağkalım gözlenmiştir. Bu sonuçlara dayanarak, özellikle ileri evre hastalarda, boyna elektif-profilaktik diseksiyon uygulamadan, cerrahi ile beraber radyoterapi uygulanmasının uygun tedavi şekli olduğunu düşünüyoruz.

Lokal rekürens, subglottik kanserli hastalarda sık gözlenmekte ve hasta ölümlerinin başlıca nedenini oluşturmaktadır.^[16] Lokal rekürens erken-ileri evre hastalık gözetmeksizin yaklaşık %30 oranında gö-



Şekil 3 - Ekstralarenjeal uzanımı bulunan ve bulunmayan hastalarda Kaplan-Meier yöntemi ile yapılan sağkalım analizi.

rüldüğü; ileri evre hastalarda ameliyat sonrası radyoterapi uygulaması dışında rekürens azaltmanın olanaksız olduğu bildirilmektedir.^[16] Lokal rekürens gözlenen üç hasta, daha sonra uygulanan tedavilere rağmen kontrol edilemeyen hastalık nedeniyle kaybedilmiştir. Rekürens ilk 18 ay içinde olduğu gözlenirken, rekürens ardından hastalar ortalama 12 ay yaşayabilmişlerdir. Uzak metastaz oranları %15-32 arasında bildirilirken, bu hastaların %75'inde hastalığın erken evrede olduğu bildirilmektedir.^[1,3] Çalışmamızda, ileri evre T₄ tümör nedeniyle tedavi edilen bir hastada (%6.6), izlemin 29. ayında akciğere uzak metastaz saptanmıştır.

Sonuç olarak, primer subglottik larenks kanseri, lokal olarak agresif seyirli, tanı anında eksteriyörize olması olasılığı yüksek; ancak uygun tedavi yönteminin seçimi ile yüksek sağkalımın elde edilebildiği bir hastalıktır. Özellikle nedeni açıklanamayan ses kısıklığı, stridor ya da kord fiksasyonu görüldüğünde, endoskopik larengoskopik muayeneye ek olarak görüntüleme yöntemlerinden de yararlanması gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998;108:741-6.
2. Sessions DG, Ogura JH, Fried MP. Carcinoma of the subglottic area. *Laryngoscope* 1975;85:1417-23.
3. Ferlito A, Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:168-73.
4. Santoro R, Turelli M, Polli G. Primary carcinoma of the subglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:548-51.
5. Vermund H. Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging. A review. *Cancer* 1970;25:485-504.
6. Lederman M. Radiotherapy of cancer of the larynx. *J Laryngol Otol* 1970;84:867-96.
7. McGavran M, Bauer W, Ogura J. The incidence of cervical lymph node metastasis from epidermoid carcinoma of the larynx and their relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Cancer* 1961;14:55-66.
8. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1971;80:6-12.
9. Beahrs OH. The larynx. In: Beahrs OH, editor. *Manual for staging cancer of the American Joint Committee on Cancer*. 4th ed. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1992. p. 39-41.
10. Muntz H, Sessions D. Surgery of the laryngopharyngeal and subglottic cancer. In: Bailey BJ, editor. *Surgery of the larynx*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1985. p. 311-4.
11. Lund WS. Classification of subglottic tumors and discussion of their growth and spread. *Can J Otolaryngol* 1974;3:469-72.
12. Kirchner JA. One hundred laryngeal cancers studied by serial section. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78: 689-709.
13. Haylock BJ, Deutsch GP. Primary radiotherapy for subglottic carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1993; 5:143-6.
14. Pietrantonio L, Agazzi C, Fior R. Indications for surgical treatment of cervical lymph nodes in cancer of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 1962;72:1511-27.
15. Thaler ER, Montone K, Tucker J, Weinstein GS. Delphian lymph node in laryngeal carcinoma: a whole organ study. *Laryngoscope* 1997;107:332-4.
16. Hosal IN, Onerci M, Turan E. Peristomal recurrence. *Am J Otolaryngol* 1993;14:206-8.