

# Erken evre glottik larenks kanserlerinde küratif radyoterapi

## Curative radiotherapy in early stage glottic laryngeal carcinoma

Mustafa ESASSOLAK, Senem DUBOVA, Serra KAMER, Barbaros AYDIN

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı*

### AMAÇ

Küratif radyoterapi uygulanan erken evre glottik larenks kanserli olgularda tedavi sonuçları ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesidir.

### GEREÇ VE YÖNTEM

1995-2004 yılları arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, küratif radyoterapi uygulanan 83 hasta (80 erkek; 3 kadın; ort. yaş 62; dağılım 40-85) geriye dönük olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 83 olgunun 29'u (%34.9) T<sub>1a</sub>, 29'u (%34.9) T<sub>1b</sub>, 25'i (%30.1) T<sub>2</sub> evresinde idi. Ortalama 56 aylık takipte toplam 13 olguda yineleme görüldü. Beş yıllık lokal kontrol oranları T<sub>1</sub> olgularda %90.5, T<sub>2</sub> olgularda %73.2, lokal bölgesel kontrol oranları ise T<sub>1</sub> olgularda %89, T<sub>2</sub> olgularda %70.5 idi. Radyoterapiye beş günden fazla ara verilmesi lokal, lokal-bölgesel kontrolü etkileyen prognostik faktör olarak saptandı. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları; T<sub>1</sub> olgularda %94, T<sub>2</sub> olgularda %79 olarak belirlendi; T evresi ve radyoterapiye beş günden fazla ara verilmesi hastalığa özgü sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak saptandı.

### SONUÇ

Erken evre glottik larenks kanserlerinde, tek başına küratif radyoterapi, etkin bir tedavi modelidir.

**Anahtar sözcükler:** Kanser; larenjeal neoplaziler/mortalite/patoloji/terapi; larenjektomi/yöntem; neoplazi, evre; prognoz; radyoterapi dozu; radyoterapi, adjuvan; randomize araştırma çalışması; sağkalım analizi.

### OBJECTIVES

To evaluate the prognostic factors and the treatment results in early stage glottic laryngeal carcinoma patients treated with radiation therapy.

### METHODS

The records of 83 patients (80 males; 3 females; mean age 62 years; range 40 to 85 years) treated with radical radiotherapy at Ege University Medical School Department of Radiation Oncology during January 1995-December 2004 were studied retrospectively.

### RESULTS

Twenty-nine patients had (34.9%) T<sub>1a</sub>, 29 patients had (34.9%) T<sub>1b</sub> and 25 patients had (30.1%) T<sub>2</sub> stage disease. During a median follow-up of 56 months, 13 patients had failures. Five year local control rates were 90.5% in T<sub>1</sub> and 73.2% in T<sub>2</sub> patients. Locoregional control rates were 89% in T<sub>1</sub> and 70.5% in T<sub>2</sub> patients. Treatment interruption more than 5 days was noted as a prognostic factor affecting local and locoregional control. Five year disease specific survival rates were 94% in T<sub>1</sub> and 79% in T<sub>2</sub> patients, T stage and radiotherapy interruption more than 5 days were noted as prognostic factors affecting disease specific survival.

### CONCLUSION

Curative radiotherapy is an effective treatment modality in early stage glottic laryngeal cancer.

**Key words:** Carcinoma; laryngeal neoplasms/mortality/pathology/therapy; laryngectomy/methods; neoplasm staging; prognosis; radiotherapy dosage; radiotherapy, adjuvant; randomized controlled trials; survival analysis.

Erken evre (T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) glottik larenks kanserlerinde, transoral laser eksizyonu, açık parsiyel larenjektomi veya lokal radyoterapi (RT) kabul gören benzer etkinlikteki tedavi modelleridir.<sup>[1]</sup> Her ne kadar, hemilarenjektomi ve kordektomi gibi ses koruyucu cerrahi yöntemler de radyoterapi ile eşdeğer lokal kontrol oranları sağlıyorsa da, pek çok merkezde ilk tedavi seçeneği çoğunlukla radyoterapi olmaktadır. Bununla birlikte, erken evre glottik larenks kanserlerinde radyoterapi ve cerrahi sonuçlarını karşılaştıran randomize çalışma yoktur.

Radyoterapinin en önemli avantajı ses kalitesinin korunmasıdır. Rosier ve ark.<sup>[2]</sup> T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> hastalık nedeniyle tedavi edilen 106 olguyu geriye dönük olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, olgulardan 41'i RT, 34'ü parsiyel larenjektomi ve 31'i de lazer mikrocerrahi ile tedavi edilmiştir. Beş yıllık lokal kontrol olasılığı, her üç grupta da eşdeğer iken, ses kalitesi yönünden yapılan değerlendirmede, RT ile tedavi edilen olguların diğer gruplardan daha avantajlı olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde pek çok çalışmada RT'nin daha kaliteli ses sağladığı bildirilmiştir.<sup>[3,4]</sup> Radyoterapinin bir başka avantajı ise erken tanınan lokal yinelemelerin parsiyel larenjektomi ile tedavi edilebilir sesin korunabilmesidir.<sup>[5]</sup>

Erken evre glottik larenks kanserlerinde küratif RT ile beş yıllık lokal kontrol oranları; T<sub>1</sub> olgular için %80-95, T<sub>2</sub> olgular içinse %50-85 arasında bildirilmektedir.<sup>[6-9]</sup> Oranlar arasındaki bu farklılık aynı evredeki tümörlerde dahi prognozu etkileyen farklı alt grupların belirlenmesinin önemini göstermektedir. Larenks kanserlerinde hastaya ait (yaş, cinsiyet, RT öncesi hemoglobin düzeyi v.b.), tümöre ait (ön komissür yayılımı, subglottik-supraglottik yayılım, histopatolojik özellikler v.b.) ve uygulanan tedaviye ait (tedavi süresi, alan genişliği, günlük doz, total doz v.b.) olabilecek prognostik faktörler tanımlanmıştır. Bilinen bu prognostik faktörlerin dışında genetik ve immünohistokimyasal belirleyiciler (epidermal büyüme faktörü reseptörü – EGFR, Bcl2, p53 v.b.) üzerinde de çalışmalar devam etmektedir.<sup>[10,11]</sup>

Bu çalışmada, küratif radyoterapi uygulanan erken evre glottik larenks kanserli 83 olgunun has-

talık özellikleri, lokal, lokal-bölgesel kontrol, sağkalım oranları ve bunları etkileyen prognostik faktörler, geriye dönük olarak değerlendirildi.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1995-Aralık 2004 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalında, tümü indirekt larengoskopi ardından direkt larengoskopi ile değerlendirip, histopatolojik olarak larenks kanseri tanısı almış, erken evre glottik larenks kanserli 83 olguya küratif radyoterapi uygulandı. Olgulara ait yaş, cinsiyet, evrelere dağılım, histolojik alt tip, tümör yerleşimi, sigara kullanımını, tedavi öncesi hemoglobin düzeyi gibi özellikler Tablo 1'de özetlendi.

Evreleme ve vokal kord mobilitesi direkt larengoskopik-endoskopik bulgular eşliğinde tanımlandı. Olguların tümünde tam kan tetkiki ve akciğer grafisi istenirken, çoğunda boyun tomografisi de değerlendirilerek, dosya kayıtlarına göre; 2002 TNM sistemi kullanılarak tüm olgular retrospektif olarak yeniden evrelendirildi.<sup>[12]</sup> Buna göre; 29 olgu (%34.9) T<sub>1a</sub>, 29 olgu (%34.9) T<sub>1b</sub>, 25 olgu (%30.2) T<sub>2</sub> tümör olarak evrelendirildi. Tümör yerleşimi; 20 olguda (%24.1) sağ vokal kord, 21 olguda (%25.3) sol vokal kord, 42 olguda (%50.6) iki taraflı tutulum olarak değerlendirildi. Anterior komissür yayılımı 30 olguda (%36.1) gözlemlendi, 10 olguda ise (%12.0) şüpheli olarak kaydedildi. T<sub>2</sub> olguların 6'sında (6/25, %24.0) kesin, 2'sinde (%8.0) şüpheli subglottik yayılım kaydedilirken, 18'sinde (%72.0) supraglottik yayılım saptandı, 6 olguda ise (%24.0) ise vokal kord mobilitesinde kısıtlılık belirlendi.

Radyoterapi; termoplastik maske ile sabitleme sağlanan olgularda, Co60 veya 6MV lineer hızlandırıcı ile haftada beş gün, günde tek fraksiyonla karşılıklı paralel alanlardan uygulandı. T<sub>1</sub> tümürlü olgularda 4.5x4.5–5x5 cm'lik alanlar kullanılırken T<sub>2</sub> tümörlerde 5.5x5.5–6x6 cm'lik alanlar tümör yayılımına uygun şekilde konumlandırılarak kullanıldı. Günlük doz 31 olguda (%37.3) 2 Gy, 52 olguda (%62.7) 2.25 Gy olup, total doz 60-72 Gy arasında değişmektedir. Tedaviyi ara vermeden tamamlayan olgu sayısı 37 (%44.6) idi. Otuz iki olguda (%38.6) tedavi 40 günden kısa sürede

**Tablo 1**  
Olguların genel özellikleri

	Sayı	Yüzde
Yaş (medyan 62 yılı; aralık=40-85)		
Cinsiyet		
Erkek	80	96.4
Kadın	3	3.6
Histopatoloji		
Epidermoid	82	97.6
Verruköz	1	1.2
Sarkomotoid	1	1.2
Sigara kullanım öyküsü		
Yok	8	9.6
10 paket yılı	6	7.2
10-20 paket yılı	5	6
20-40 paket yılı	23	27.7
40 paket yılı ↑	22	26.5
Bilinmeyen	19	22.9
Tanıda Hb (medyan 14.7 g/dl; aralık=10.3-17)		
Tümör yerleşimi		
Sağ kord	20	24.1
Sol kord	21	25.3
İki taraflı	42	50.6
Anterior komissür yayılımı		
Yok	43	51.8
Var	30	36.1
Bilinmeyen (şüpheli)	10	12
Subglottik yayılım		
Yok	75	90.4
Var	6	7.2
Bilinmeyen (şüpheli)	2	2.4
Supraglottik yayılım		
Yok	65	78.3
Var	18	21.7
Tanıda vokal kord mobilitesi		
Normal	77	92.8
Bozuk	6	7.2
T Evresi		
T <sub>1a</sub>	29	34.9
T <sub>1b</sub>	29	34.9
T <sub>2</sub>	25	30.2

tamamlandı. Radyoterapi 53 olguda (%63.9) kobalt 60, 30 olguda (%36.1) ise 6 MV lineer hızlandırıcı ile uygulandı.

İstatistiksel değerlendirmelerde tip I hata düzeyi için  $\alpha=0.05$  olarak kabul edildi. Tüm sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemiyle yapıldı, gruplar arası karşılaştırmalarda log-rank testi kullanıldı.

## BULGULAR

Erken evre glottik larenks kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan 83 olgunun ortalama 56 (aralık=18-131 ay) aylık takibinde 11'i lokal, 1'i lokal-bölgesel, 1'i de bölgesel olmak üzere toplam 13 olguda yineleme saptandı. Lokal yineleme saptama süresi ortalama 26 (aralık=4-84) ay, lokal-bölgesel yineleme saptama süresi ortalama 23 (aralık=4-84) ay olarak bulundu.

Olgularda uzak metastaz saptanmadı; ikinci primer tümör saptanan beş olgu değerlendirildiğinde; bir olguda akciğer kanseri, bir olguda dil kanseri ve malign melanom, bir olguda kolon tümörü, bir olguda rektum tümörü ve bir olguda epidermoid cilt tümörü belirlendi. Takipte dokuz olgu yineleyen hastalık nedeniyle, 11 olgu larenks kanseri dışı nedenlerle kaybedildi.

Tüm grupta beş yıllık lokal kontrol oranı %85.3 idi; evrelere göre değerlendirildiğinde; T<sub>1</sub> tümör için %90.5, T<sub>2</sub> tümör için %73.2 olarak saptandı. Lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde; radyoterapiye beş günden fazla ara verilmesi etkili prognostik faktör olarak saptandı ( $p=0.05$ ). Yaş, tümör evresi, toplam tedavi süresi, tanı anındaki hemoglobin düzeyi, tümör yerleşimi, anterior komissür yayılımı, supraglottik tümör yayılımı, tanı anında vokal kord mobilitesi, günlük fraksiyon dozu ve lokal kontrol arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Lokal kontrol için değerlendirilen prognostik faktörler Tablo 2'de gösterilmiştir. Tüm grupta beş yıllık lokal-bölgesel kontrol oranı %83.3 idi; evrelere göre değerlendirildiğinde; T<sub>1</sub> tümör için %89.0, T<sub>2</sub> tümör için %70.5 olarak saptandı. Lokal-bölgesel kontrolü etkileyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde; radyoterapiye beş günden fazla ara verilmesi etkili prognostik faktör olarak saptandı ( $p=0.02$ ).

Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranları T<sub>1</sub> olgular için %94.0, T<sub>2</sub> olgular için %79.0 olarak saptandı. Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oran-

**Tablo 2**

## Lokal kontrole etkili prognostik faktörler

Faktör	Beş yıllık lokal kontrol (Yüzde)	p
Yaş		
62 ↓	84.6	
62 ↑	85.6	0.61
Tümör evresi		
T <sub>1</sub>	90.5	0.11
T <sub>2</sub>	73.2	
Tanıda hemoglobin düzeyi		
14 g/dl ↓	81.5	
14 g/dl ↑	86.6	0.36
Tümör yerleşimi		
Tek kord	86.9	
İki taraflı	83.5	0.78
Anterior komissür yayılımı		
Yok	85.7	
Var	80.3	0.42
Subglottik yayılım (T <sub>2</sub> olgular)		
Yok	85.2	
Var	58.3	0.32
Supraglottik yayılım (T <sub>2</sub> olgular)		
Yok	51.4	
Var	85.6	0.17
Tanıda vokal kord mobilitesi (T <sub>2</sub> olgular)		
Normal	70.8	
Bozuk	83.3	0.88
Radyoterapi cihazı		
Co60	79.3	
LINAC	95.0	0.21
Tedavi arası		
5 gün ↓	88.3	
5 gün ↑	72.1	0.05
Fraksiyon dozu		
2 Gy	84.4	
2.25 Gy	83.7	0.75

**Tablo 3**

## Hastalığa özgü sağkalıma etkili prognostik faktörler

Faktör	Beş yıllık hastalığa özel sağkalım (Yüzde)	p
Yaş		
62 ↓	87.1	
62 ↑	90.8	0.6
Tümör evresi		
T <sub>1</sub>	94.0	
T <sub>2</sub>	79.0	0.02
Tanıda hemoglobin düzeyi		
14 g/dl ↓	87.4	
14 g/dl ↑	89.2	0.13
Tümör yerleşimi		
Tek kord	81.9	
İki taraflı	97.3	0.23
Anterior komissür yayılımı		
Yok	87.0	
Var	89.2	0.53
Subglottik yayılım (T <sub>2</sub> olgular)		
Yok	75.4	
Var	57.1	0.83
Supraglottik yayılım (T <sub>2</sub> olgular)		
Yok	68.6	
Var	83.9	0.57
Tanıda vokal kord mobilitesi (T <sub>2</sub> olgular)		
Normal	85.1	
Bozuk	62.5	0.21
Radyoterapi cihazı		
Co60	85.3	
LINAC	95.0	0.47
Tedavi arası		
5 gün ↓	91.3	
5 gün ↑	80.7	0.06
Fraksiyon dozu		
2 Gy	96.5	
2.25 Gy	80.7	0.19

larını etkileyen prognostik faktörler değerlendirildiğinde; T evresi (p=0.02), tedaviye beş günden fazla ara verilmesi etkili prognostik faktörler olarak

belirlendi (p=0.06). Hastalığa özgü sağkalım için etkili olabilecek prognostik faktörler Tablo 3'te gösterilmiştir.

## TARTIŞMA

Baş-boyun kanserleri içinde erken evre larenks kanserleri, radyoterapi veya cerrahi ile yüksek oranda kür sağlanabilme özellikleri nedeniyle farklı bir yere sahiptir. Günümüzde öncelikli tercih edilen tedavi yöntemi coğrafi farklılıklar göstererek, Kuzey Avrupa'da radyoterapi, Amerika Birleşik Devletleri ve Güney Avrupa'da cerrahi olmaktadır. Cerrahi veya radyoterapinin üstünlüğünü gösteren randomize bir çalışma olmadığından, her iki tedavi modelinde benzer sonuçları ile standart tedaviler olarak önerilmektedir. Bununla birlikte seçimi tedavi merkezinin olanakları, kabul gören protokoller, hastanın özellikleri ve tercihi belirlemektedir. Radyoterapi, organ yapısı ve fonksiyonunu koruma, ses kalitesi gibi avantajları nedeniyle çoğu merkezde tercih edilen tedavi yöntemi olmaktadır.

Mendenhall ve ark.<sup>[1]</sup> erken evre glottik larenks kanserli olgularda transoral lazer eksizyonu, açık parsiyel larenjektomi ve radyoterapi uygulanan çalışmaları derleyip lokal kontrol, sağkalım ve ses kalitesi açısından karşılaştırmışlar, beş yıllık lokal kontrol oranlarının her üç tedavi modeli arasında önemli düzeyde bir farklılık göstermeksizin T<sub>1</sub> olgularda %80-95, T<sub>2</sub> olgularda %70-90 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada ses kalitesinin, sınırlı T<sub>1a</sub> tümör için transoral laser eksizyonu veya radyoterapi sonrası benzer olduğu, tümör boyutu arttıkça lazer eksizyon sonrası ses kalitesinin kötüleştiği, açık parsiyel larenjektomi sonrası ise ses kalitesinin hem transoral laser eksizyonu hem de RT'den daha kötü olduğu bildirilmektedir.<sup>[1]</sup> Franchin ve ark.<sup>[13]</sup> RT ile tedavi edilmiş 246 erken evre glottik larenks kanserli olguda beş yıllık lokal kontrol oranlarını T<sub>1</sub> tümör için %90, T<sub>2</sub> tümör için %70 olarak bildirirken, Mars-hak ve ark.<sup>[14]</sup> benzer şekilde RT ile tedavi ettikleri 207 olguda aynı oranları sırasıyla %88 ve %73 olarak bildirmektedir. Genel olarak radyoterapi ile lokal kontrol oranları T<sub>1</sub> olgularda %80-93, T<sub>2</sub> olgularda %52-88 arasında bildirilmektedir.<sup>[15-18]</sup> Kü-ratif radyoterapi uyguladığımız olguların tamamında ses kalitesi mükemmel olarak kaydedilirken beş yıllık lokal kontrol oranları T<sub>1</sub> olgularda %90.5, T<sub>2</sub> olgularda %73.2 olup, diğer araştırma-

cıların bildirdiği oranlara benzer olarak değerlendirilmiştir.

T<sub>2</sub> glottik larenks kanserlerinde subglottik bölgeye doğru yayılım olmasının prognozu kötü yönde etkilediği bildirilmektedir. Chen ve ark.<sup>[19]</sup> 134 T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> larenks kanserli olguyu değerlendirdikleri bir çalışmada, T<sub>2</sub> olgularda subglottik yayılımın lokal ve bölgesel kontrol için en önemli prognostik faktör olduğunu bildirirken, Murakami ve ark.<sup>[20]</sup> RT ile tedavi edilmiş 130 erken evre glottik larenks kanserli olguda prognoza etkili faktörleri inceleyip, subglottik tümör yayılımının beş yıllık lokal kontrol oranını %80'den %36'ya düşürdüğünü göstermişlerdir (p<0.0001). Subglottik bölgeye yayılım gösteren T<sub>2</sub> lezyonlarda lokal kontrol oranının %85.2'den %58.3'e (p=0.32), lokal-bölgesel kontrol oranının ise %79.1'dan %58.3'e (p=0.54) düştüğünü belirlediğimiz bu çalışma da subglottik yayımlı tümörlerde kontrol oranlarını arttırabilmek için yetersiz kalan standart tedavilere alternatif olabilecek kemoradyoterapi veya hiperfraksiyone radyoterapi gibi yöntemlerin, tedavi seçenekleri arasında daha ön planda değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmüştür. T<sub>1</sub> glottik larenks kanserli olgularda anterior komissür yayılımı lokal kontrol için en önemli prognostik faktör olarak bildirilmektedir.<sup>[19,21]</sup> Zouhair ve ark.<sup>[21]</sup> çalışmasında ortalama 85 ay takip sonrası anterior komissür yayılımı ve total radyoterapi dozunun 66 Gy'den az olması lokal kontrolü etkileyen en önemli prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Tüm grup ve yalnız T<sub>1</sub> olguları değerlendirdiğimizde, anterior komissür yayılımının lokal ve lokal-bölgesel kontrol üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Lokal bir tedavi modeli olan radyoterapide; tedavi süresi uzamasının tedavi başarısına olumsuz etkisi Fowler ve ark.<sup>[22]</sup> tarafından 1992'de tanımlanmış ve tedavi süresinde bir haftalık uzamanın lokal kontrolü medyan %14 (aralık:%3-%25) oranında azalttığı bir metaanaliz ile belirtilmiştir. Tedaviye beş günden fazla ara verilmesinin lokal kontrol oranlarını %88.3'ten %72.1'e düşürdüğünü belirlediğimiz bu çalışmayı tedavi süresindeki uzamanın lokal kontrol oranlarını düşürdüğünü bildiren diğer çalışmalarla birlikte değerlendirdi-

ġimizde, uygun destek tedaviler ve dikkatli planlamalar ile ara vermeksizin tedavinin tamamlanmasının önemi ortaya konmaktadır.<sup>[9,18,23]</sup> Bu nedenle erken ve hızlı repopulasyon gösteren baş boyun bölgesi tümörleri farklı fraksiyonasyon deneyleriyle tedavi süresini kısaltmaya yönelik çalışmalara örnek teşkil etmektedir.

Küratif radyoterapi sonrası erken evre larenks kanserlerinde lokal yineleme oranları literatürde %5-27 olarak bildirilmektedir.<sup>[15,19]</sup> Mercante ve ark.<sup>[24]</sup> RT ile tedavi edilen 185 glottik larenks kanserli olgunun %15.3'de lokal-bölgesel yineleme saptadıklarını; yinelemelerin %81.8'nin larenkste, %4.5'nin boyun lenf nodlarında ve %4.5'nin larenks ve boyun lenf nodlarında olduğunu; ortalama yineleme s resinin 16.3 ay ve yinelemelerden sonra kurtarma cerrahisi ile üç yıllık sağkalım oranının %92.3, beş yıllık sağkalım oranının %64.6 olduğunu bildirmişlerdir. Küratif radyoterapi uyguladığımız 83 olgunun onbirinde lokal, birinde lokal-bölgesel birinde de bölgesel olmak üzere toplam 13 olguda yineleme saptanmış, beş yıllık lokal yineleme oranı %13, ortalama lokal ve lokal-bölgesel yineleme saptama süreleri ise sırasıyla 26 (aralık=4-84) ay ve 23 (aralık=4-84) ay olarak bulunmuştur.

Larenks kanserli olguların takibinde sekonder kanser görülme oranı %11-29 arasında bildirilmektedir.<sup>[25-28]</sup> Fujita ve ark.<sup>[26]</sup> RT ile tedavi edilen 158 T<sub>1</sub> glottik larenks kanserli olgunun takibinde %22 oranında ikincil malignite saptamışlar ve ikincil malignitelerin %67'sinin hava yolları ve üst sindirim sisteminden kaynaklandığını ve bu oranın normal populyasyonda beklenenin üzerinde olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, ikincil malignite gelişiminin sağkalım oranlarını etkilediğini, beş yıllık sağkalımı %76'dan %68'e, 10 yıllık sağkalımı ise %57'den %26'ya düşürdüğünü bildirmişlerdir. Yüz elli sekiz olgunun %8.2'si larenks kanserinden, %15'i ise ikincil maligniteden kaybedilmiştir. Bu nedenle erken evre glottik larenks kanserli olguların artmış ikincil malignite riski nedeniyle yakından izlemine önermişlerdir.<sup>[26]</sup>

Holland ve ark.<sup>[29]</sup> RT ile tedavi edilen 240 erken evre larenks kanserli olgunun ikincil malignite oranını araştırmışlar ve ortalama 68 aylık takip

süresinde, toplam %28 olguda sırasıyla azalan oranlarda akciğer, baş-boyun, özofagus, prostat, kolorektal ve meme kanseri saptamışlardır. Radyoterapi tamamlanmasından ikincil malignite gelişimine kadar geçen s renin ortalama 31 ay olduğunu, ikincil malignite gelişiminden sonraki ortalama sağkalımın 14 ay olduğunu ve ikincil malignite akciğer kanseri ise ortalama sağkalım s resinin dört aya düştüğünü bildirmişlerdir. Tüm olgular değerlendirildiğinde ikincil malignite gelişiminin beş yıllık sağkalımı %70'den %55'e düşürdüğünü belirtmişlerdir. Akciğer kanseri en sık eşlik eden ikincil malignite olarak görülmektedir. Özofagus kanseri ve baş boyun bölgesinde meydana gelen diğer kanserlerin benzer karsinojenik mekanizma üzerinden meydana gelmesi nedeniyle takipte izlenmesi şaşırtıcı değildir. Erken evre larenks kanserlerinde radyoterapi veya cerrahi tedaviler sonrası elde edilen başarılı sonuçlar bu olgularda larenks kanseri dışı nedenlere bağlı yüksek ölüm oranlarını ön plana çıkarmaktadır. Bu nedenle erken evre larenks kanserli olgularda tedavi sonrası takipte ikincil maligniteler açısından da dikkatli olunmalıdır. Ortalama 56 aylık takipte beş olgumuzda (%6) ikincil tümör saptanmıştır. Ancak yukarıda sözü edilen çalışmaların takip sürelerinin daha uzun olduğu görülmektedir.

Erken evre baş-boyun kanserlerinde tedavi sonrası ikincil malignitelerde artan bu risk ve oranları kemopreventif yaklaşımları da gündeme getirmiştir. N-asetilsistein, cox-2 inhibitörleri ve retinoik asit kemopreventif yaklaşımlarda en çok çalışılan ilaçlardır. "Eastern Cooperative Oncology Group"un (ECOG) erken evre baş-boyun kanserli olgularda düşük doz 13-cis retinoik asit ile yaptığı faz 3 randomize çalışmanın sonuçları bu yaklaşımların etkinliği hakkında daha önemli noktalara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Erken evre glottik larenks kanserinde, radyoterapi sonrası görülen yinelemelerde total larenjektomi kabul gören tedavi modelidir.<sup>[30,31]</sup> Bununla birlikte lokal yinelemelerde salvaj cerrahiler sonrası hastalık kontrol oranlarının yüksek oluşu bu olgularda lokal yineleme sonrası daha konservatif yaklaşımları gündeme getirmektedir.<sup>[32]</sup> Bu amaçla Sewnaik ve ark.<sup>[5]</sup> RT sonrası yinelemelerde parsi-

yel larenjektomi yapılan olguları değerlendirdikleri çalışmalarında, deneyimli cerrahların seçilmiş olgulara parsiyel larenjektomi alternatifini sunabileceğini belirtmişlerdir. Tedavi sonrası takip döneminde yineleme saptadığımız olguların tümüne total larenjektomi önerildi ve tedaviyi kabul eden beş olgu total larenjektomi ile tedavi edildi.

Stalpers ve ark.<sup>[33]</sup> 1973-1985 yılları arasında yayınlanmış 26 makaledeki radyoterapi sonuçlarını gözden geçirmişler ve beş yıllık sağkalım oranlarını T<sub>1</sub> lezyonlar için %85-95, T<sub>2</sub> lezyonlar için %80-90 olarak bildirmişlerdir. Frata ve ark.<sup>[34,35]</sup> RT uygulanan 1087 erken evre glottik larenks kanserli olguda beş yıllık hastalığa özgü sağkalımı T<sub>1</sub> tümör için %95, T<sub>2</sub> tümör için %86 olarak bildirirken, Mendenhall ve ark.<sup>[11]</sup> benzer şekilde RT ile tedavi ettikleri olgulardaki aynı oranları sırasıyla %96-98 ve %84-95 olarak bildirmektedir. Benzer olarak Groome ve ark.<sup>[18]</sup> T<sub>1</sub> tümör için hastalığa özgü sağkalımı %94, T<sub>2</sub> tümör için %83 olarak bildirmektedir. Küratif radyoterapi uyguladığımız olguların beş yıllık hastalığa özgü sağkalım oranı T<sub>1</sub> tümör için %94, T<sub>2</sub> tümör için %79'la diğer araştırmacıların bildirdiği oranlarla benzer olarak belirlendi.

## SONUÇ

Erken evre glottik larenks kanserlerinin tedavisinde küratif radyoterapi; daha iyi ses kalitesi ve cerrahiyle benzer yüksek lokal, lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım oranları sağlamakta, bir çok merkezde öncelikli olarak tercih edilmektedir. Küratif radyoterapi ile tedavi ettiğimiz erken evre glottik larenks kanserli olgularda tedaviye verilen ara lokal, lokal-bölgesel kontrolü ve hastalığa özgü sağkalımı, tümör evresi de hastalığa özgü sağkalımı etkileyen prognostik faktörler olarak belirlenmiştir. Tüm baş-boyun tümörlerinde olduğu gibi glottik larenks kanserlerinde de dikkatli planlamalar ve uygun destek bakım ile tedaviye ara vermeden tamamlamak tedavi başarısını artırmaktadır. Bununla birlikte elde edilen yüksek lokal kontrol oranları uzun dönem sağkalıma katkıda bulunmakta ve bu süre içinde ikincil malignite gelişme riski artmakta, olgular daha çok ikincil malignite nedeniyle kaybedilmektedir. Bu nedenle

olguların uzun süreli yakın takibi, olası ikincil malignitenin erken tanı ve tedavisini sağlaması ve sağkalım oranlarını etkilemesinden dolayı önem kazanmaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100(9):1786-92.
2. Rosier JF, Gregoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, et al. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinoma: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol* 1998;48(2):175-83.
3. Stewart MG, Chen AY, Stach CB. Outcomes analysis of voice and quality of life in patients with laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124(2):143-8.
4. Verdonck-de Leeuw IM, Hilgers FJ, Keus RB, Koopmans-van Beinum FJ, Greven AJ, de Jong JM, et al. Multidimensional assessment of voice characteristics after radiotherapy for early glottic cancer. *Laryngoscope* 1999;109(2 Pt 1):241-8.
5. Sewnaik A, Meeuwis CA, van der Kwast TH, Kerrebijn JD. Partial laryngectomy for recurrent glottic carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2005;27(2):101-7.
6. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol* 2001;19(20):4029-36.
7. Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, et al. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(1):115-26.
8. Warde P, O'Sullivan B, Bristow RG, Panzarella T, Keane TJ, Gullane PJ, et al. T1/T2 glottic cancer managed by external beam radiotherapy: the influence of pretreatment hemoglobin on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(2):347-53.
9. Garden AS, Forster K, Wong PF, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(2):322-8.
10. Demiral AN, Sarioglu S, Birlık B, Sen M, Kinay M. Prognostic significance of EGF receptor expression in early glottic cancer. *Auris Nasus Larynx* 2004;31(4):417-24.
11. Nix P, Cawkwell L, Patmore H, Greenman J, Stafford

- N. Bcl-2 expression predicts radiotherapy failure in laryngeal cancer. *Br J Cancer* 2005;92(12):2185-9.
12. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002. Chap. 5.
  13. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Sartor G, Caruso G, et al. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40(3):541-8.
  14. Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, Hochman I, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(5):1009-13.
  15. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancusco AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK, editors. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams&Wilkins; 2004. p. 1094-116.
  16. Carl J, Andersen LJ, Pedersen M, Greisen O. Prognostic factors of local control after radiotherapy in T1 glottic and supraglottic carcinoma of the larynx. *Radiother Oncol* 1996;39(3):229-33.
  17. Fernberg JO, Ringborg U, Silfversward C, Ewert G, Haglund S, Schiratzki H, et al. Radiation therapy in early glottic cancer. Analysis of 177 consecutive cases. *Acta Otolaryngol* 1989;108(5-6):478-81.
  18. Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, Jackson LD, Schulze K, Irish JC, Warde PR, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1002-12.
  19. Chen MF, Chang JT, Tsang NM, Liao CT, Chen WC. Radiotherapy of early-stage glottic cancer: analysis of factors affecting prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112(10):904-11.
  20. Murakami R, Nishimura R, Baba Y, Furusawa M, Ogata N, Yumoto E, et al. Prognostic factors of glottic carcinomas treated with radiation therapy: value of the adjacent sign on radiological examinations in the sixth edition of the UICC TNM staging system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):471-5.
  21. Zouhair A, Azria D, Coucke P, Matzinger O, Bron L, Moeckli R, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol* 2004;180(2):84-90.
  22. Fowler JF, Lindstrom MJ. Loss of local control with prolongation in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23(2):457-67.
  23. Overgaard J, Alsner J, Eriksen J, Horsman MR, Grau C. Importance of overall treatment time for the response to radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Rays* 2000;25(3):313-9.
  24. Mercante G, Bacciu A, Banchini L, Moretto E, Oretti G, Ferri T. Salvage surgery after radiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx. *B-ENT* 2005;1(3):107-11.
  25. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):449-56.
  26. Fujita M, Rudoltz MS, Canady DJ, Patel P, Machtay M, Pittard MQ, et al. Second malignant neoplasia in patients with T1 glottic cancer treated with radiation. *Laryngoscope* 1998;108(12):1853-5.
  27. McDonald S, Haie C, Rubin P, Nelson D, Divers LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17(3):457-65.
  28. Gluckman JL, Crissman JD. Survival rates in 548 patients with multiple neoplasms of the upper aerodigestive tract. *Laryngoscope* 1983;93(1):71-4.
  29. Holland JM, Arsanjani A, Liem BJ, Hoffelt SC, Cohen JI, Stevens KR Jr. Second malignancies in early stage laryngeal carcinoma patients treated with radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2002;116(3):190-3.
  30. 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.
  31. McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, et al. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck* 1996;18(3):229-35.
  32. Marchese-Ragona R, Marioni G, Chiarello G, Staffieri A, Pastore A. Supracricoid laryngectomy with crico-hyoidopexy for recurrence of early-stage glottic carcinoma after irradiation. Long-term oncological and functional results. *Acta Otolaryngol* 2005;125(1):91-5.
  33. Stalpers LJ, Verbeek AL, van Daal WA. Results of radiotherapy and surgery for glottic carcinoma. *Cancer Treat Rev* 1987;14(2):131-41.
  34. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of



T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1387-94.

35. Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic

cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1378-86.