

## Larenks kanseri cerrahisinde boyun metastazının sağkalıma etkisi

The effect of neck metastasis on survival following surgery for laryngeal cancer

Dr. Yahya GÜLDİKEN, Dr. Emre A. YÜCEL, Dr. Mehmet Ali SOLMAZ, Dr. Mustafa ÖZDEMİR, Dr. Kemal DEĞER

**Amaç:** Larenks kanseri nedeniyle ameliyat edilen hasta grubunda boyun metastazının sağkalım oranına etkisi değerlendirildi.

**Hastalar ve Yöntemler:** 1995-1999 yılları arasında ameliyat edilen 256 hasta retrospektif olarak incelendi. Takip edilebilen 186 hasta (%72; 185 erkek, 1 kadın; ort. yaş 57.5) primer tümör tipi, yerleşimi, boyun metastazı, uygulanan cerrahi yöntem ve sağkalım oranları açısından değerlendirildi. Kümülatif yaşam süresinin hesaplanmasında Kaplan-Meier yöntemi, sonuçların karşılaştırılmasında ise log rank testi kullanıldı. Yaşayan ve yaşamayan hastalarda boyun metastazı ve kapsül dışı yayılım oranlarının değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Hastaların izlem süresi en az iki yıl (ort. 41.2 ay) idi.

**Bulgular:** Yirmi dokuz hasta lokorejyonel nüks veya uzak metastaz, altı hasta ise diğer nedenlerden yaşamını yitirdi. Ameliyat sonrası ortalama yaşam süresi 69 ay bulundu. Bu süre boyun metastazı olmayanlarda 75 ay, olanlarda 54 ay idi (log rank testi 27.96,  $p<0.0001$ ). Boyun metastazı ve kapsül dışı yayılım oranları hastalık nedeniyle ölen grupta sırasıyla %69 (20/29) ve %59 (17/29) iken, sağkalan grupta %22 (33/151) ve %7 (10/151) bulundu ( $p<0.001$ ).

**Sonuç:** Larenks kanserinde nodal tutulum ve servikal nüksün prognozu belirleyen en önemli etkenler olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Baş-boyun neoplazmları; larenjeal neoplazmlar/cerrahi; lenf nodu eksizyonu; lenf nodu/cerrahi; lenfatik metastaz; boyun/cerrahi; boyun diseksiyonu/yöntem; neoplazm evrelemesi; prognoz; sağkalım oranı.

**Objectives:** We evaluated the effect of neck metastasis on the survival rate of patients who underwent surgery for laryngeal cancer.

**Patients and Methods:** A total of 256 patients who had undergone surgery between 1995 and 1999 were retrospectively reviewed. Of these, 186 patients (72%; 185 males, 1 female; mean age 57.5 years) who were accessible for follow-up were evaluated with respect to the localization and type of the primary tumor, neck metastasis, surgical procedures, and the survival. Survival rates were determined by the Kaplan-Meier method and compared by the log-rank test. The rates of neck metastasis and extracapsular spread in survivors and non-survivors were compared with the use of the chi-square test. The minimum follow-up period was two years (mean 41.2 months).

**Results:** Twenty nine patients died from locoregional recurrences or distant metastasis and six patients died from other causes. The cumulative survival period was 69 months (75 months and 54 months with or without neck metastasis, respectively; log rank test 27.96,  $p<0.0001$ ). The rates of neck metastasis and extracapsular spread in survivors (22%, 33/151; 7%, 10/151) and non-survivors (69%, 20/29; 59%, 17/29) were significantly different ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** Neck metastasis and cervical recurrence were found as the most important factors affecting the results of laryngeal cancer surgery.

**Key Words:** Head and neck neoplasms; laryngeal neoplasms/surgery; lymph node excision; lymph nodes/surgery; lymphatic metastasis; neck/surgery; neck dissection/methods; neoplasm staging; prognosis; survival rate.

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

◆ Dergiye geliş tarihi: 4 Ocak 2002. Düzeltme isteği: 15 Nisan 2002. Yayın için kabul tarihi: 12 Mayıs 2003.

◆ İletişim adresi: Dr. Emre A. Yücel, Mehtap Sok. Baran Sitesi. No: 10/15 34590 Bahçelievler, İstanbul.  
Tel: 0212 - 585 71 32 Faks: 0212 - 534 71 33  
e-posta: eayucel@superonline.com

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

◆ Received: January 4, 2002. Request for revision: April 15, 2002. Accepted for publication: May 12, 2003.

◆ Correspondence: Dr. Emre A. Yücel, Mehtap Sok. Baran Sitesi. No: 10/15 34590 Bahçelievler, İstanbul, Turkey.  
Tel: +90 212 - 585 71 32 Fax: +90 212 - 534 71 33  
e-mail: eayucel@superonline.com

Larenks kanseri, tanısı konan yeni tüm kanser hastalıklarının %1.2 sini ve yıllık kanser ölümlerinin %0.7'sini oluşturmaktadır. Ayrıca, tüm baş-boyun tümörlerinin 1/5'i larenks kanseridir.<sup>[1]</sup> Primer tümörün büyüklüğü, nodal tutulumun yaygınlığı ve boyunda nüks gelişimi sağkalımı etkileyen faktörlerdir.<sup>[2]</sup> Özellikle servikal metastaz, larenks kanserinin en önemli özelliğidir ve baş-boyun tümörlü hastalarda en iyi prognostik göstergedir.<sup>[3,4]</sup> Rejyonel lenf nodlarına metastaz riski, primer tümörün lenfatik drenajı ile ilişkilidir.<sup>[5]</sup> Bu nedenle, baş-boyun cerrahları dikkatlerini primer tümörün tedavisinden çok boyun hastalığının tedavisine yöneltmiştir.

Çalışmamızda, beş yıllık dönemde uyguladığımız larenks cerrahisi sonuçlarının sunulması, boyun metastazının yaşam süresine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

1995-1999 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi KBB/B Kliniği'nde primer larenks kanseri nedeniyle ameliyat edilen 256 hastanın tümör kontrol kartları retrospektif olarak incelendi. İzlemin kesildiği olgular, dosyalarından telefon numaraları bulunarak kontrole çağırıldı, ulaşılamayan olgulara çağrı mektubu gönderildi. Yine yanıt alnamayan olgular takipsiz kabul edildi ve değerlendirme dışı bırakıldı. Bu inceleme sonucunda 186 hastanın (%72) takipli, 70'inin (%28) takipsiz olduğu görüldü. İzlenebilen hastaların 185'i erkek, biri kadın idi (ort. yaş 57.5). Hastaların izlem süresi en az iki yıl (ort. 41.2 ay) bulundu.

Tümör değerlendirilmesinde UICC tarafından 1987 yılında geliştirilen TNM sınıflandırması kullanıldı. Primer tümörün yerleşimine göre, servikal lenf nodu metastaz olasılığının %15'ten fazla olduğu olgulara iki taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu, 2 cm'den büyük veya fikse lenfadenopati saptanan olgulara ise radikal boyun diseksiyonu (RBD) uygulandı. Ameliyat sonrasında kıkırdak invazyonu,

ekstrakapsüler yayılım, birden fazla nod metastazı saptanan olgularda radyoterapi uygulandı.

Hastalık nedeniyle ölen ve sağkalan olgularda boyun metastazı ve ekstrakapsüler yayılım oranları araştırıldı. Genel kümülatif yaşam süresi Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Hasta gruplarındaki sonuçların değerlendirilmesinde log rank testi kullanıldı. Boyun metastazı ve ekstrakapsüler yayılım oranları ki-kare testi ile değerlendirildi.

### BULGULAR

Tümör 57 olguda supraglottik, 65 olguda glottik, 60 olguda transglottik, dört olguda subglottik yerleşimli bulundu. Histopatolojik sonuçlar 176 olguda yassı epitel hücreli (YEH) karsinom, dört olguda bazaloid alanlar içeren YEH karsinom, üç olguda verüköz karsinom, iki olguda adenoid alanlar içeren YEH karsinom, bir olguda kondrosarkom şeklinde dağılım gösterdi.

Doksan dört olguda total larenjektomi, 36 olguda supraglottik larenjektomi, 12 olguda larenjektomi, sekiz olguda vertikal larenjektomi, bir olguda frontolateral larenjektomi, 34 olguda kordektomi, bir olguda larengofarenjektomi uygulandı.

Tümör evrelemesi 41 hastada T<sub>1</sub> (%22), 53 hastada T<sub>2</sub> (%28), 71 hastada T<sub>3</sub> (%38), 21 hastada T<sub>4</sub> (%11) bulundu (Tablo I).

Olguların N sınıflandırmasına göre dağılımı 110 hastada N<sub>0</sub> (%59), 27 hastada N<sub>1</sub> (%15), altı hastada N<sub>2a</sub> (%3), yedi hastada N<sub>2b</sub> (%4), 13 hastada N<sub>2c</sub> (%7), 23 hastada N<sub>3</sub> (%12) bulundu.

Hastaların evrelerine göre sağkalım oranlarının evre 1'de %89, evre 2'de %86, evre 3'te %80, evre 4'te %73 olduğu görüldü (Tablo II).

Otuz iki olguda iki taraflı olmak üzere toplam 187 adet boyun diseksiyonu uygulandı; bunların 140'ı radikal, 47'si fonksiyonel boyun diseksiyonu idi.

TABLO I

TÜMÖR EVRELEMESİNE GÖRE SAĞKALIM ORANLARI

Evre	Sayı	Sağkalım	Yüzde
T <sub>1</sub>	41	36	87
T <sub>2</sub>	53	42	79
T <sub>3</sub>	71	55	77
T <sub>4</sub>	21	17	81

TABLO II

PATOLOJİK EVRELERE GÖRE SAĞKALIM ORANLARI

Evre	Sayı	Sağkalım	Yüzde
1	38	34	89
2	36	31	86
3	60	48	80
4	52	38	73

## TARTIŞMA

Genel kümülatif yaşam süresi Kaplan-Meier yöntemi ile 69 ay olarak hesaplandı (Şekil 1). Boyun metastazı olmayanlarda iki yıllık sağkalım oranı %95 iken boyun metastazı olanlarda %73 bulundu. Boyun metastazı olmayanlarda ortalama yaşam süresi 75 ay, metastaz saptanan olgularda ise 69 ay idi. Boyun metastazının ortalama yaşam süresini anlamlı derecede düşürdüğü görüldü (log rank testi 27.96,  $p < 0.0001$ ) (Şekil 2).

Yirmi dokuz hasta lokorejyonel nüks veya uzak metastaz (9 akciğer metastazı, 16 rejyonel metastaz, 1 lokal nüks, 3 peristomal nüks), altı hasta ise diğer nedenlerden yaşamını yitirdi. Bir hasta halen akciğer metastazı ile yaşamını sürdürmektedir.

Hastalık nedeniyle yaşamını yitiren 29 olgunun 20'sinde (%69) ameliyat sonrasında boyun metastazı histopatolojik olarak saptandı. Sağ kalan 151 olgunun 33'ünde (%22) metastaz saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ). Hastalık nedeniyle kaybedilen grupta 17 olguda (%59), sağ kalan grupta ise sadece 10 olguda (%7) histopatolojik olarak ekstrakapsüler yayılım belirlendi; iki grup arasındaki bu fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).

Rejyonel metastaz nedeniyle kaybedilen 16 olgunun 12'sinde RBD sonrasında ipsilateral, bir olguda fonksiyonel boyun diseksiyonu sonrasında kontrateral, üç olguda ise boyun diseksiyonu yapılmayan tarafta metastaz gelişti.

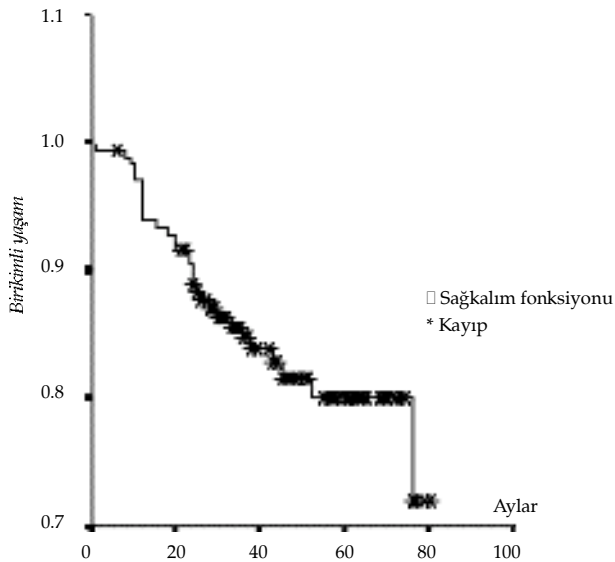
İzlenebilen 186 olgunun 35'inin yaşamını yitirdiği bu çalışmada, sadece bir olguda primer alanda nüks gelişmesi sonucu ölüm görülmesi dikkat çekicidir. Uygulanan 92 parsiyel larenjektomi sonucunda bir olguda nüks görülmüştür. Total larenjektomili üç hasta ise peristomal nüks ile ölmüştür. Ölüme yol açan en önemli faktörün boyun nüksü olduğu (16 hasta) gözlenmiştir. Bu sonuç, boyun hastalığının prognozu belirlemedeki etkisini göstermektedir.

Üst solunum ve sindirim sistemi YEH karsinomunun rejyonel metastaz şekli iyi bilinmektedir. Bu özelliğe dayanarak, klasik RBD'nin modifikasyonu mümkün olmaktadır. En yüksek metastaz olasılığına sahip lenfatik zincirin rezeksiyonu ile tüm servikal lenf nodlarının rezeksiyonu, rejyonel nüks oranını değiştirmemektedir.

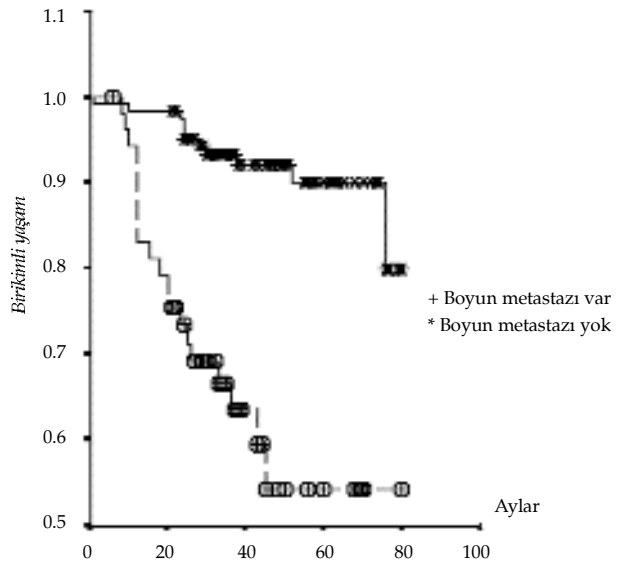
Campora ve ark.nun<sup>[6]</sup> çalışmasında FBD, RBD ve seçici supraomohyoid boyun diseksiyonu (SBD) sonuçları karşılaştırılmış, FBD ile %64.9, RBD ile %26.7, SBD ile %43.5, submandibüler diseksiyon ile %30 oranında loko-rejyonel kontrol sağlanmıştır.

Erişen ve ark.<sup>[7]</sup> kapsamlı ve seçici boyun diseksiyonları arasında çıkarılan ortalama lenf nodu sayıları arasında anlamlı fark saptamışlar; ancak boyun nüksü oranları arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır.

Fonksiyonel boyun diseksiyonu veya SBD için kontrendikasyon yaratan ekstrakapsüler yayılımdır.



Şekil 1 - Hasta grubunun kümülatif ortalama yaşam süresi (Kaplan-Meier yöntemi).



Şekil 2- Boyun metastazı olan ve olmayan olguların yaşam sürelerinin karşılaştırılması.

Hirabayashi ve ark.nın<sup>[8]</sup> çalışmasında 1 cm'den küçük metastatik gangliyonlarda %43, 3 cm'den büyük gangliyonlarda ise %89 oranında ekstrakapsüler yayılım bulunmuştur. Bu oran Byers<sup>[9]</sup> tarafından %67 olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, Khafif ve ark.<sup>[2]</sup> tarafından N<sub>0</sub> ve N<sub>1</sub> boyunlarda FBD veya SBD, N<sub>2,3</sub> boyunlarda ise RBD önerilmiştir. Unutulmaması gereken nokta, N evresi arttıkça mikroskobik metastaz ve ekstrakapsüler yayılım oranının artmasıdır.<sup>[4]</sup> Lemans ve ark.<sup>[10]</sup> N(+)<sup>10</sup> nodların yarısında ekstrakapsüler yayılım olduğunu, tutulan lenf nodu sayısı arttıkça nüks oranının yükseldiğini bildirmişler; bir veya iki lenf nodunda metastaz saptanan olgularda ise boyun diseksiyonu sonrasında radyoterapi uygulamasının prognozu olumlu etkilemediğini belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, hastalık nedeniyle kaybedilen olgularda %67 oranında boyun metastazı, %59 oranında ise ekstrakapsüler yayılım gözlenmiştir. Bu oranlar sağ kalan hasta grubunda sırasıyla %22 ve %7 bulunmuştur. Ekstrakapsüler yayılım saptanan 27 olgunun 17'si hastalık nedeniyle yaşamını yitirmiştir. Bu sonuçlar, boyun metastazı gelişen ve ekstrakapsüler yayılım saptanan olguların büyük oranda kaybedildiğini göstermektedir.

Ülkemiz koşullarında dikkat çeken bir unsur, ameliyat edilen hastaların takiplerinde yaşanan güçlüklerdir. Çalışmamızda oldukça yakın bir dönem incelenmesine rağmen 70 hastanın (%28) takip edilemediği görüldü. Aynı dönemde meydana gelen Marmara ve Düzce depremleri hastaların takiplerini azaltan bir etken olabilir. Bocca ve ark.<sup>[11]</sup> palpabl ganglion ile başvuran ve boyun diseksiyonu yapılan hastalar ile boyun diseksiyonu yapılmadan takip edilen, ancak daha sonra boyun metastazları ile başvuran hastalar arasında fark bulamamışlardır. Lee ve Krause<sup>[12]</sup> gizli metastaz sıklığının %15'den fazla olduğu olgularda, Bocca ve ark.<sup>[11]</sup> ise %30'dan fazla olduğu N<sub>0</sub> boyunlarda elektif boyun diseksiyonunu önermişlerdir. Bu oranların oldukça yüksek olduğunu göz önüne alarak, "bekle ve izle" politikasının ülkemiz koşullarında uygun olmadığını düşünüyoruz. Bu nedenle, kliniğimizde supraglottik, orta hat yerleşimli tümörlere iki taraflı; kord vokal dışında lateral yerleşimli lezyonlarda, N<sub>0</sub> boyunlara elektif boyun diseksiyonu uygulanmaktadır. Genel olarak T<sub>1</sub> kord vokal tümörlerde elektif yaklaşıma gerek duyulmazken, gizli metastaz oranının %15'den fazla olduğu olgularda boyun diseksiyonu uygulanmaktadır.

Burada en önemli sorun gizli metastazların saptanmasıdır. Bocca ve ark.<sup>[11]</sup> larenks kanserinde genel olarak %30, İnanlı ve ark.<sup>[13]</sup> ise %27 oranında gizli metastaz bildirmişlerdir. Ayrıca, T evresi ilerledikçe gizli metastaz oranı da artmaktadır.<sup>[11]</sup>

Khafif ve ark.<sup>[2]</sup> larenks kanserli olguların üç yıl takibinin yeterli olduğunu bildirmişlerdir; çünkü lokorejyonel nüks veya uzak metastazlar genellikle ilk iki yılda ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızda da değerlendirilen hasta grubunun izlem süresi en az iki yıl idi. Genel olarak, hasta grubu için hesaplanan yüksek sağ kalım oranını takip dışı kalan olguların etkilemiş olabileceği düşünülebilirse de, hastalara uygun tedavi seçeneklerinin sağlanmasının da burada önemli bir etken olduğunu düşünüyoruz.

Larenks kanserinde prognozu belirleyen en önemli etken nodal tutulum ve servikal nükstür. Bu nedenle, boyun hastalığını tedavi etmek baş-boyun cerrahisinin en önemli hedefi olmalıdır. Hastalık nedeniyle ölüm, büyük çoğunlukla boyun metastazı ve kapsül dışı yayılım saptanan olgularda görülmektedir. Ülkemizde hasta takibi ciddi bir sorun olduğundan, hastaların tek seansta iki taraflı veya tek taraflı fonksiyonel boyun diseksiyonu ile tedavilerini tamamlamanın akılcı bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

#### KAYNAKLAR

1. Sasaki CT, Carlon RD. Malignant neoplasm of the larynx. In: Cummings CW, Frederickson JM, Harker LA, Krause C, Schuller C, editors. Otolaryngology head and neck surgery. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 1925-55.
2. Khafif RA, Gelbfish GA, Tepper P, Attie JN. Elective radical neck dissection in epidermoid cancer of the head and neck. A retrospective analysis of 853 cases of mouth, pharynx, and larynx cancer. Cancer 1991;67:67-71.
3. Gavilan J, Prim MP, De Diego JI, Hardisson D, Pozuelo A. Postoperative radiotherapy in patients with positive nodes after functional neck dissection. Ann Otol Rhinol Laryngol 2000;109:844-8.
4. Ferlito A, Rinaldo A. Selective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck: is it justified? J Laryngol Otol 1998;112:921-4.
5. Li XM, Wei WI, Guo XF, Yuen PW, Lam LK. Cervical lymph node metastatic patterns of squamous carcinoma in the upper aerodigestive tract. J Laryngol Otol 1996;110:937-41.
6. de Campora E, Radici M, Camaioni A, Pianelli C. Clinical experiences with surgical therapy of cervical metastases from head and neck cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol 1994;251:335-41.
7. Erisen L, Basel B, Coskun H, Basut O, Hizalan I, Tezel I, et al. Evaluation of the number of lymph nodes dissected and neck recurrences in comprehensive and selective neck dissections. [Article in Turkish] Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg 2001;8:391-6.

8. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, et al. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope* 1991;101:502-6.
9. Byers RM. Modified neck dissection. A study of 967 cases from 1970 to 1980. *Am J Surg* 1985;150:414-21.
10. Leemans CR, Tiwari R, van der Waal I, Karim AB, Nauta JJ, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope* 1990;100:1194-8.
11. Bocca E, Calearo C, de Vincentiis I, Marullo T, Motta G, Ottaviani A. Occult metastases in cancer of the larynx and their relationship to clinical and histological aspects of the primary tumor: a four-year multicentric research. *Laryngoscope* 1984;94:1086-90.
12. Lee JG, Krause CJ. Radical neck dissection: Elective, therapeutic, and secondary. *Arch Otolaryngol* 1975; 101:656-9.
13. Inanlı S, Polat S, Kaya H, Tutkun A, Batman C, Uneri C, et al. The incidence of occult metastasis in elective neck dissections. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2001;8:312-6.