

KLİNİK ÇALIŞMA

Larenks kanserlerinde prognostik faktörler

Prognostic factors in larynx cancers

Dr. Erkan VURALKAN, Dr. İstemihan AKIN, Dr. Gökhan KURAN,
Dr. Cem SAKA, Dr. Nihat AKÇAYÖZ, Dr. Sibel ALİCURA

Amaç: Larenks kanserli hastalarda sağkalım ve nüksü etkileyen prognostik faktörler araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmada larenks yassı hücreli karsinomu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 116 hasta (4 kadın, 112 erkek; ort. yaş 55±9; dağılım 35-75) değerlendirildi. Sağkalım ve nüks için olası risk faktörleri tekyönlü varyans analizi ve Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Ortalama takip süresi 43±25 ay idi.

Bulgular: Mortalite 14 hastada görüldü; bunların dokuzu tümörle ilgili nedenlere bağlıydı. Tekyönlü varyans analizinde, sağkalımı lenfovasküler yayılım, kartilaj tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör olması, ameliyat sonrası yutmaya başlama zamanı ve komplikasyon varlığının; nüksü ise yaş, ameliyat sonrası yutmaya başlama zamanı, ameliyat sonrası radyoterapi uygulanması, cerrahi sınırdaki tümör bulunmasını anlamlı etkilediği görüldü ($p<0.05$). Cox regresyon analizinde, sağkalımı ameliyat sonrası yutmaya başlama zamanı, radyoterapi, nüks ve tümör yerleşimi; nüksü ise ameliyat öncesi tümör diferansiyasyonu, trakeotomi, ameliyat öncesi ve sonrası tümör evresi, radyoterapi, kartilaj tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği anlamlı etkilemekteydi ($p<0.05$).

Sonuç: Larenks kanserlerinde prognostik faktörlerin değerlendirilmesi hastaların tedavi ve takibine yol gösterebilir.

Anahtar Sözcükler: Karsinom, yassı epitel hücreli/cerrahi; larenks neoplazileri/mortalite; larenjektomi; prognoz; sağkalım oranı.

Objectives: We investigated the prognostic factors affecting survival and recurrence in laryngeal cancer.

Patients and Methods: The study included 116 patients (4 females, 112 males; mean age 55±9 years; range 35 to 75 years) who underwent surgery for squamous cell carcinoma of the larynx. Risk factors for survival and recurrence were analyzed using univariate analysis and Cox regression analysis. The mean follow-up period was 43±25 months.

Results: Mortality occurred in 14 patients, nine of which were due to tumoral causes. In univariate analyses, lymphovascular invasion, cartilage invasion, positive surgical margins, postoperative deglutition time, and complications had a significant effect on survival, while recurrence was influenced by age, postoperative deglutition time, postoperative radiotherapy, and positive surgical margins ($p<0.05$). Cox regression analyses showed that postoperative deglutition time, radiotherapy, recurrence, and tumor localization significantly affected survival, and preoperative differentiation, tracheotomy, pre- and postoperative tumor stage, radiotherapy, cartilage invasion, and positive surgical margins were significant prognostic factors for recurrence ($p<0.05$).

Conclusion: Evaluation of the prognostic factors in larynx cancer may serve as a guide to treatment and follow-up.

Key Words: Carcinoma, squamous cell/surgery; laryngeal neoplasms/mortality; laryngectomy; prognosis; survival rate.

- 29. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi'nde sözlü olarak sunulmuştur, 26-31 Mayıs 2007, Antalya (Presented at the 29th Turkish National Congress of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, May 26-31, 2007, Antalya, Turkey).
- Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği (1st Department of Otolaryngology, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital), Ankara, Turkey.
- Dergiye geliş tarihi - 18 Temmuz 2007 (Received - July 18, 2007). Düzeltme isteği - 24 Ocak 2008 (Request for revision - January 24, 2008). Yayın için kabul tarihi - 1 Mart 2008 (Accepted for publication - March 1, 2008).
- İletişim adresi (Correspondence): Dr. Erkan Vuralkan. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 06110 Dışkapı, Ankara, Turkey. Tel: +90 312 - 241 32 12 Faks (Fax): +90 312 - 318 66 90 e-posta (e-mail): erkan_vuralkan@yahoo.com

Larenks kanseri, baş-boyun kanserleri arasında cilt kanserlerinden sonra %3 oranında görülen en sık kanser türüdür.^[1] Tanı sonrasında takip ve tedavi planlarının nasıl yapılacağı konusunda hala tartışmalı konular vardır. Tedavi planı yapılırken çoğunlukla tümörün yaygınlığı, cerrahi ekibin deneyimi, hastanın yaklaşımı gibi etkenler dikkate alınmaktadır.^[2] Tümör yaygınlığı tedavi planında en iyi yol gösterici olsa da, yaş, cinsiyet, histolojik özellikler, performans durumu, metastaz bulunması, cerrahi ve sonrası uygulanan adjuvan tedaviler gibi hastalığın prognozunu etkileyen başka etkenler de vardır.^[2-4] Tüm bu faktörlerin prognoz üzerine etkisi literatürde sıkça araştırma konusu olsa da farklı oranlar sunulmuştur. Bölgesel kontrol oranları ve sağkalım oranları retrospektif olarak tekyönlü ya da çokyönlü varyans modelleriyle araştırılmıştır.^[5,6] Bu çalışmalarda dikkat çeken ana sorun histopatolojik evrelemenin ve özellikle TNM sınıflandırma sisteminin subjektif olmasıdır.^[3]

Çalışmamızın amacı, larenks kanserli hastalarda tedavi ve takip planları yapılırken hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesidir. Bu amaçla, ameliyat öncesi ve sonrası histopatolojik bulguların, tümör yaygınlığının, yerleşiminin, boyunda lenf nodu durumunun, ameliyattan sonra yutmaya başlama süreleri ve tümör özelliklerinin (diferansiyasyon, lenfovasküler yayılım, kartilaj tutulumu, intravasküler yayılım, ektranodal yayılım) sağkalım ve nükse etkileri değerlendirildi.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ocak 1998 - Aralık 2006 tarihleri arasında, larenks kanseri tanısı konan ve tedavi uygulanan 116 hasta (4 kadın, 112 erkek; ort. yaş 55±9; dağılım 35-75) çalışmaya alındı. Hastaların tümünün histopatolojik tanısı yassı hücreli karsinomdu. Hastalara tümör yaygınlığı ve evresine göre değerlendirilerek stripping, kordektomi, vertikal parsiyel larenjektomi, supraglottik parsiyel larenjektomi, suprakrikoid parsiyel larenjektomi, total larenjektomi gibi cerrahi yöntemler uygulandı (Tablo I). Boyun için palpabl lenf nodu varlığı, tümör yerleşimi ve yaygınlığı dikkate alınarak, tek ya da çift taraflı boyun diseksiyonu yapıldı. N₀ erken evre glottik tümörlerde ve T₁ tümörlerde boyna yönelik cerrahi tedavi uygulanmadı. Ameliyat sonrasında, cerrahi sınırlarda pozitif tümör varlığında, boyunda çok sayıda lenf nodu varlığında, ekstrakapsüler yayılım olduğunda, yoğun intravasküler ya da perinöral yayılım varlığında

hastalara adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulandı. Hastalar tedavi sonrasında ortalama 43±25 ay (dağılım 1-108 ay; 1. ayda kanama nedeniyle bir hasta kaybedildi) takip edildi. Nüks ve sağkalım oranları belirlendi.

Hastalara ait tümör yerleşimi, ameliyat öncesi ve sonrası TNM evreleri (AJCC 2002 evreleme sistemine göre) histopatolojik değerlendirmeler (diferansiyasyon, lenfovasküler yayılım, kartilaj tutulumu, intravasküler yayılım, ektranodal yayılım), yaş, cinsiyet ve ameliyat sonrası yutmaya başlama süreleri, uygulanan tedavi yöntemleri, ameliyat sonrası gelişen komplikasyonlar ve adjuvan tedavi durumları belirlendi. Bu değerler ile sağkalım ve nüks arasındaki ilişkiler her biri ayrı olarak ki-kare testi ve Cox regresyon analiz modeli ile değerlendirildi. Kaplan-Meier testi ile sağkalım oranları belirlendi. İstatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows (sürüm 10.0) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel değerlendirme %95 güvenlik aralığında anlamlılık düzeyi belirtilerek hesaplandı.

BULGULAR

Tümör yerleşimleri Tablo II'de sunuldu. Tümörler en sık supraglottik bölgede (%56.9) görüldü; bunu glottik tümörler (%32.8) izlemekteydi

TABLO I
CERRAHİ TEDAVİDE UYGULANAN AMELİYATLAR

Ameliyatlar	Sayı	Yüzde
Supraglottik parsiyel larenjektomi	9	7.8
Suprakrikoid parsiyel larenjektomi	9	7.8
Total larenjektomi	74	63.8
Stripping	3	2.6
Horizontal glottektomi	1	0.9
Kordektomi	6	5.2
Vertikal parsiyel larenjektomi	14	12.1
<i>Toplam</i>	116	100.0

TABLO II
TÜMÖR YERLEŞİMİ

	Sayı	Yüzde
Glottik	38	32.8
Supraglottik	66	56.9
Subglottik	2	1.7
Transglottik	9	7.8
Hipofarenks	1	0.9
<i>Toplam</i>	116	100.0

TABLO III
SAĞKALIM VE NÜKS ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

	<i>p</i>
Sağkalım	
Ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi	0.029
Ameliyat sonrası radyoterapi	0.219
Tümör yerleşimi	0.199
Ameliyat sonrası boyun pozitifliği	0.129
Nüks	0.001
Lenfovasküler tutulum	0.019
Cerrahi sınırdaki tümör olması	0.020
Kartilaj tutulumu	0.012
Ameliyat sonrası komplikasyon	0.014
Nüks	
Ameliyat öncesi patolojik diferansiyasyon	0.505
Ameliyat öncesi tümör evresi	0.231
Ameliyat öncesi trakeotomi	0.282
Ameliyat sonrası radyoterapi	0.023
Ameliyat sonrası tümör evresi	0.367
Kartilaj tutulumu	0.083
Cerrahi sınır pozitifliği	0.001
Yaş	0.002
Ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi	0.007

Ameliyat öncesinde hastaların 20'si evre 1 (%17.2), 38'i evre 2 (%32.8), 35'i evre 3 (%30.2), 23'ü evre 4 (%19.8) olarak değerlendirildi. Ameliyat sonrası tümör evreleri, 21 hastada evre 1 (%18.1), 36 hastada evre 2 (%31), 47 hastada evre 3 (%40.5), 12 hastada evre 4 (%10.3) idi.

Hastaların %70.7'si ilk 10 gün içinde, %17.2'si 10-20 gün arasında, %12.1'i ise 20 günden sonra yutmaya başlayabildi. Ameliyat sonrası yutmaya başlama süreleri 1-45 gün (ort. 8.7±8.5 gün) arasında değişmekteydi.

Histopatolojik değerlendirmede 10 hastada (%8.6) lenfovasküler yayılım, iki hastada (%1.7) intravasküler yayılım, beş hastada (%4.3) kartilaj invazyonu, bir hastada (%0.9) ise boyunda lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım saptandı. Ameliyat öncesi histopatolojik incelemede 69 tümörün (%59.5) iyi, 39 tümörün (%33.6) orta, sekiz tümörün (%6.9) kötü diferansiye olduğu görüldü. Ameliyat sonrası histopatolojik incelemede 63 tümör (%54.3) iyi, 49 tümör (%42.2) orta, dört tümör (%3.5) kötü diferansiye bulundu.

On dokuz hastaya iki taraflı, 71 hastaya tek taraflı boyun diseksiyonu yapıldı. Ameliyat sonrasında 51 hastaya (%44) radyoterapi uygulandı. Bu olguların üçünde (%2.6) bölgesel, dokuzunda (%7.8) lokal olmak üzere 12 hastada nüks saptandı.

Toplam 14 hasta (2 hasta aspirasyon pnömonisi, 1 hasta kanama, 2 hasta kardiyak nedenler, 9 hasta ise tümörle ilgili nedenlerle) kaybedildi.

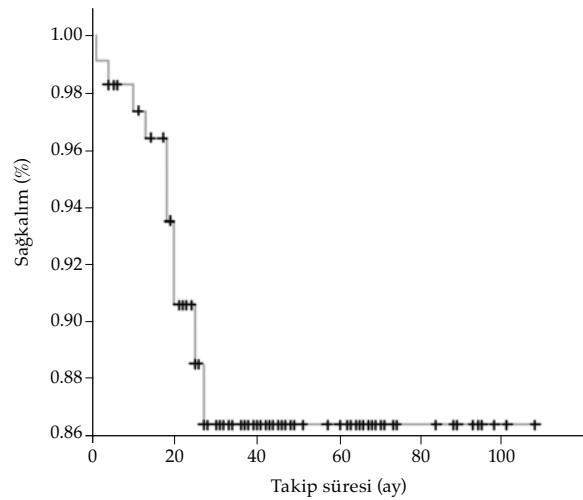
Sağkalımla ilişkisi değerlendirilen parametrelerden, lenfovasküler yayılım, kartilaj tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör olması, nüks, ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi ve komplikasyon varlığı sağkalım ile ilişkili bulundu ($p<0.05$, Tablo III).

Nüks gelişimi ile anlamlı ilişki gösteren parametreler ise şunlardı: yaş, ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi, radyoterapi verilmesi, cerrahi sınırdaki tümör bulunması ($p<0.05$, Tablo III).

Çalışmaya alınan hastalara ait faktörlerle sağkalım ve nüks arasındaki ilişki Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi, nüks, radyoterapi, tümör yerleşimi ve boyunda lenf nodu pozitifliğinin sağkalım ile ($p<0.05$, Tablo IV, Şekil 1); ameliyat öncesi patolojik diferansiyasyon, tümör evresi, trakeotomi, ameliyat sonrası radyoterapi, tümör evresi, kartilaj tutulumu, cerrahi sınır pozitifliğinin nüks ile anlamlı ilişki gösterdiği görüldü ($p<0.05$, Tablo IV).

TARTIŞMA

Larenks kanserleri tüm kanserlerin %3'ünü, baş-boyun kanserlerinin ise yaklaşık %45'lik kısmını oluşturmaktadır.^[1] En sık 50 yaş üzerinde görülürler. Etiyolojisinde sigara da dahil olmak üzere birçok etken rol oynamaktadır.^[7] Diğer organ maligniteleri



Şekil 3. Kaplan-Meier sağkalım analizi.

TABLO IV
SAĞKALIM VE NÜKS ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLERİN COX REGRESYON ANALİZİ SONUÇLARI

	<i>p</i>	Risk oranı	%95 güven aralığı	
Sağkalım				
Ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi	0.003	0.024	0.001	0.59
Ameliyat sonrası radyoterapi	0.019	0.143	0.018	1.151
Tümör yerleşimi	0.010	1.979	0.900	4.352
Ameliyat sonrası boyun pozitifliği	0.009	8.371	1.761	39.78
Nüks	0.007	8.348	1.283	54.301
Lenfovasküler tutulum	0.062			
Cerrahi sınırdaki tümör olması	0.795	1.371	0.272	6.911
Kartilaj tutulumu	0.931	0.941	0.240	3.699
Ameliyat sonrası komplikasyon	0.196	1.430	0.362	5.649
Nüks				
Ameliyat öncesi patolojik diferansiyasyon	0.015	1.878	0.613	5.753
Ameliyat öncesi tümör evresi	0.001	2.669	0.632	11.275
Ameliyat öncesi trakeotomi	0.004	0.171	0.026	1.126
Ameliyat sonrası radyoterapi	0.032	2.102	0.404	10.930
Ameliyat sonrası tümör evresi	0.002	3.253	0.599	17.666
Kartilaj tutulumu	0.002	0.035	0.005	0.254
Cerrahi sınır pozitifliği	0.000	3.290	1.048	10.332
Yaş	0.052	0.387	0.149	1.007
Ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi	0.638	1.265	0.475	3.373

ile prognoz yönünden kıyaslandığında nispeten daha iyi tümörlerdir. Bunun en önemli nedenlerinden biri de, bu hastalığa erken tanı konma şansının yüksek olmasıdır.^[7]

Larenks kanserlerinde tedavi ve takip planları genel olarak tümör yaygınlığı ve boyunda lenf nodu bulunup bulunmamasına göre yapılmaktadır. Ancak, hastalığın seyri ve durumu ile ilgili başka faktörlerin de etkili olabileceği unutulmamalıdır. Bu faktörlere (yaş, cinsiyet, immünolojik durum, hastanın genel durumu, tümör yerleşimi, boyutu, diferansiyasyon ve morfolojisi) bağlı olarak tedavi yöntemlerinde farklılıklar oluşabilmektedir.^[3,4,8]

Çalışmamızda prognoz sadece tümör boyutu ile ilişkili olmayacağını düşünerek, farklı faktörlerin sağkalım ve nüksle olan ilişkilerini araştırdık. Tek yönlü varyans analizinde, lenfovasküler yayılım, kartilaj tutulumu, cerrahi sınırdaki tümör olması, ameliyat sonrası komplikasyon varlığı, yutmaya başlama süreleri ve nüksün sağkalımı önemli ölçüde etkilediği saptandı. Yutmaya geç başlanması da hastanın genel durumunu etkileyerek morbiditeyi artırıyordu. Tek yönlü varyans analizinde, ameliyat sonrası tümör evresinin ileri olmasının, cerrahi

sınırdaki tümör bulunmasının, yaşın genç olmasının nüksü artırdığını; ameliyat sonrası radyoterapi varlığında ise nüksün azaldığını saptadık.

Yapılan diğer çalışmalarda da benzer faktörler saptanmış olmasına karşın, çalışma sonuçlarımız ile farklılıkları da bulunmaktadır. Manni ve ark.^[9] ameliyat öncesi trakeotomi, tümör yaygınlığı, klinik ve histopatolojik durum, tümör diferansiyasyonu, kartilaj invazyonu bulunmasının prognozu etkileyen faktörler olduğunu belirtmişlerdir. Eiband ve ark.^[10] 12 prognostik faktör saptamışlardır ve glottik tümörlerde daha kötü prognoz olduğu sonucuna varmışlardır. Larenks kanseri tanılı hastada palpasyon ve/veya radyolojik görüntüleme ile saptanan lenfadenopati bulunduğunda, prognoz klinik ve radyolojik N₀ olan hastalara göre daha kötü olduğu gösterilmiştir.^[11] Yılmaz ve ark.^[12] da perivasküler invazyonun lokal ve reyonel nüksü artırdığını, uzak metastaz riskini etkilemediğini; perivasküler invazyon oluşunun cerrahi ile nüks arasındaki süreyi belirgin derecede kısalttığını, perinöral invazyonun boyun metastazı üzerine etkisinin sınırlı olduğunu bildirmişlerdir.^[12] Perivasküler ve perinöral yayılımın boyun metastazında artışa neden olarak sağkalım ve

nüksü etkilediği belirtilmiştir.^[13] Daha birçok çalışmada bu sayılan faktörler tekyönlü ya da çokyönlü varyans analizleri ile araştırılmıştır.^[2,5,14,15]

Prognozu etkileyen başka faktörlerin de (kan transfüzyonu, immünolojik durum, genetik etkenler, tedavi sonrası sigara içmeye devam edilmesi) olduğu bilinmektedir.^[3,16,17]

Tümör, yapısı nedeniyle birçok özelliği aynı anda içerdiği için davranışı farklılıklar göstermektedir. Bu nedenle, Cox regresyon analizi ile yapılan değerlendirmelere ihtiyaç vardır. Çokfaktörlü analiz yöntemiyle, tümör boyutunun, histolojik evrelemenin, lenf nodu pozitifliğinin ve yerleşimin sağkalım ile anlamlı ilişkisi olduğu gösterilmiştir.^[4,18] DNA ploidi durumunun da sağkalıma olumsuz etkisi olduğu ortaya konmuştur.^[19]

Cox regresyon analizi ile yaptığımız değerlendirmede ameliyat sonrası yutmaya başlama süresi, nüks, ameliyat sonrası radyoterapi, tümör yerleşimi, boyunda lenf nodu pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu. Ameliyat sonrası patolojik diferansiyasyon, ameliyat öncesi tümör evresi ve trakeotomi, ameliyat sonrası radyoterapi ve tümör evresi, kartilaj tutulumu, cerrahi sınır pozitifliğinin de nüksü anlamlı etkilediği görüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda yaş, ameliyat öncesi tümör diferansiyasyonu, kartilaj invazyonu, yutmaya başlama süresi, ameliyat sonrası radyoterapi uygulaması, tümör yerleşimi, nüks, lenfovasküler tutulum, ameliyat sonrası komplikasyon varlığı, ameliyat öncesi ve sonrası tümör evresi, ameliyat öncesi trakeotomi bulunması, cerrahi sınır pozitifliği ve boyunda ameliyat sonrası lenf nodu pozitifliğinin larenks kanserleri için prognostik faktörler olduğunu saptadık.

Baş ve boyun kanserleri çeşitli etik ve tedavi sorunlarını içermektedir.^[20] Tedavide, yaşam kalitesinin daha iyi olması ve tümörde ilerlemenin engellenmesi en önemli hedefler olmaktadır. Baş boyun kanserlerinde erken tanı konması prognoz üzerine olumlu etki oluşturacaktır.^[21] Tartışılan tüm parametrelerin hastalarda tek başına bulunmadıkları ve birliktelikleri dikkate alınmalıdır. Tümör özellikleriyle hastaya ait etkenler karmaşık bir etkileşim içinde bulunmaktadır.^[3] Bu faktörlerin birbirini etkileyerek prognozu değiştirebileceği gösterilmiştir.^[22] Bu düşünce doğrultusunda, tedavinin sadece tümör yayılımına bağlı kalınarak yapılmaması daha doğru

olacaktır; tümör yayılımı ve nüksleri üzerine etkili olan faktörlerle ilgili yapılacak değerlendirmelerle tedavi ve takibin daha uygun olarak yapılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. *CA Cancer J Clin* 1990;40:9-26.
2. Gallo A, Manciooco V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:620-5.
3. Zatterstrom UK, Wennerberg J, Ewers SB, Willen R, Attewell R. Prognostic factors in head and neck cancer: histologic grading, DNA ploidy, and nodal status. *Head Neck* 1991;13:477-87.
4. Stell PM. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1988;13:399-409.
5. Nicolai P, Redaelli de Zinis LO, Tomenzoli D, Barezani MG, Bertoni F, Bignardi M, et al. Prognostic determinants in supraglottic carcinoma: univariate and Cox regression analysis. *Head Neck* 1997;19:323-34.
6. Woo JS, Baek SK, Kwon SY, Jung KY, Lee J. T3 supraglottic cancer: treatment results and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 2003;123:980-6.
7. Maier H, Gewelke U, Dietz A, Heller WD. Risk factors of cancer of the larynx: results of the Heidelberg case-control study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;107:577-82.
8. Stephenson WT, Barnes DE, Holmes FF, Norris CW. Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:774-8.
9. Manni JJ, Terhaar CH, de Boer MF, Croll GA, Hilgers FJ, Annyas AA, et al. Prognostic factors for survival in patients with T3 laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:682-7.
10. Eiband JD, Elias EG, Suter CM, Gray WC, Didolkar MS. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Am J Surg* 1989;158:314-7.
11. Erişen L. Baş-boyun kanserlerinde boyuna yaklaşım. In: Engin K, Erişen L, editörler. Baş-boyun kanserleri. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2003. s. 437-502.
12. Yılmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Onerci M, Gursel B. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol* 1998;19:83-8.
13. Ozdek A, Sarac S, Akyol U, Unal OF, Sungur A. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:389-92.
14. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma - multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta Oncol* 2003;42:771-8.
15. Kowalski LP, Franco EL, de Andrade Sobrinho J, Oliveira BV, Pontes PL. Prognostic factors in laryngeal cancer patients submitted to surgical treatment. *J Surg Oncol* 1991;48:87-95.
16. Merkel DE, McGuire WL. Ploidy, proliferative activity

- and prognosis. DNA flow cytometry of solid tumors. *Cancer* 1990;65:1194-205.
17. Alun-Jones T, Clarke PJ, Morrissey S, Hill J. Blood transfusion and laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16:240-4.
 18. Pera E, Moreno A, Galindo L. Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer* 1986;58:928-34.
 19. Akcam MT, Akkaya A, Deveci S, Onguru O, Gerek M, Ozkaptan Y. The prognostic significance of DNA ploidy in laryngeal cancers. [Article in Turkish] *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2002;9:414-23.
 20. Harrison DF. Is surgery for the benefit of the patient or the surgeon. In: Kagan AR, Miles J, editors. *Head and neck oncology: clinical management*. New York: Pergamon Press; 1989. p. 116-20.
 21. Brenner B, Marshak G, Sulkes A, Rakowsky E. Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma. *Head Neck* 2001;23:531-5.
 22. Baatenburg de Jong RJ, Hermans J, Molenaar J, Briaire JJ, le Cessie S. Prediction of survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:718-24.