

Erken Evre Larinks Kanserlerinde Primer Radyoterapi

Kayihan Engin*, Mustafa Ünsal**

ÖZET. Erken evre larinks kanseri nedeniyle primer radyasyon tedavisi gören 41 olgu retrospektif olarak incelendi. Olguların 17'sinde supraglottik, 24'ünde glottik tümör saptandı. Büyük çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu (% 93) çalışma grubunda tümörler 18 olguda T1NO (% 44), 19'unda T2NO (% 46) ve 4'ünde T3NO (%10) olarak evrelendirildi. Ortalama yaş 55 idi (sınırlar 29-75). Ortalama radyasyon dozu glottik tümörlerde 63 ± 1 Gy, supraglottik tümörlerde 66 ± 1 Gy ve tüm tümörlerde ise 64 ± 1 Gy idi. Olgularda ortalama izlem süresi 3.7 ± 0.3 yıldır (medyan 3.5, sınırlar 0.7-7). Analizin yapıldığı sırada olgulardan yalnızca bir tanesi larinks kanseri nedeniyle kaybedilmişti. Yerel nüks oranı % 14'dü. Nüks kadar geçen ortalama süre 2.1 ± 1.1 yıldır (sınırlar 0.3-6.3). Bu olguların da tümü kurtarma cerrahisi ile kontrol altına alındı. Yalnızca bir olguda ikinci bir primer kanserin geliştiği görüldü (% 3). Erken evre larinks kanserlerinde yerel nüks oranının primer radyasyon tedavisi sonrasında çok düşük olduğuna ve primer radyasyon tedavisinden sonra nüksedecek olguların çoğunun kurtarma cerrahisi ile kontrol altına alınabileceği somucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler. Larinks kanseri. radyoterapi. primer tedavi. prognoz.

Primary Radiation Therapy in Early Stage Larynx Cancer

SUMMARY. Forty-one patients with early stage laryngeal carcinoma who had been treated with primary radiation therapy were analyzed retrospectively. There were 17 patients with supraglottic tumors, 24 with glottic tumors. The majority of the patients were male (93 %). Eighteen patients had T1NO disease (44 %), 19 had T2NO (46 %) and 4 had T3NO (10 %). Mean age was 55 years (range 29-75 years). Mean radiation dose delivered was 63 ± 1 Gy in glottic tumors and 66 ± 1 Gy in supraglottic tumors and 64 ± 1 Gy for all tumors. Patients were followed up with a mean of 3.7 ± 0.3 years (median of 3.5, range 0.7-7 years). Only one patient was known to have died of laryngeal cancer at the time of analysis. Overall local recurrence rate was 14 %. Mean time to recurrence was 2.1 ± 1.1 years (range 0.3-6.3 years). All but one of these cases were controlled after salvage surgery. Only one patient developed a second primary. The incidence of second primary was 3 % in larynx cancer patients treated with primary radiation therapy. It was concluded that local recurrence rate after primary radiation is very low and patients who may recur after primary radiation therapy, can be controlled with salvage surgery in most cases.

Key Words. Larynx cancer. radiotherapy. primary therapy. prognosis.

Erken evre larinks kanserlerinde (T1-T2) radyoterapi, primer tedavi yöntemi olarak son yıllarda birçok merkez tarafından önerilmektedir. Lokal kontrol oranları T1 glottik kanserler için % 80-90, T1 supraglottik kanserler içinse % 70-85 olarak bildirilmektedir. Batı ülkelerinde larinks kanser insidansı özellikle kadınlarda olmak üzere sürekli yükselmektedir. Erken vokal kord karsinomları radyoterapi¹⁻¹² veya cerrahi¹³ ile tedavi edilebilmektedir. Bunların yanında bazı araştır-

macılar erken evre supraglottik karsinomlarda da radyoterapi^{11,12,14-17} ve cerrahi tedavi^{18,19} ile elde ettikleri sonuçları bildirmişlerdir. Ancak halen önerilen standard tedavi kesinleşmemiştir⁴.

Primer tedavi yöntemi olarak radyasyon tedavisinin kullanılmasındaki en önemli avantaj çoğu hastada normal konuşma fonksiyonunun korunabilmesidir. Tedavi orta deredece radyasyon dozu verilmesinden ve daha sonra sıkı bir izlemden ve gerekirse kurtarma cerrahisinden oluşmaktadır.

Küçük larinks kanserleri nedeniyle tedavi edilen hastalarda genellikle prognoz oldukça iyidir ancak bu hastalarda ikinci bir primer kanser gelişme riskinin de önemli oranda arttığı bildirilmektedir²⁰⁻²⁵.

* Dr.; Okmeydanı Hast. Onkoloji ve Nükleer Tıp Mrk. İstanbul

** Dr.; Okmeydanı Hast. Onkoloji ve Nükleer Tıp Mrk. Kli. Şefi

Geliş Tarihi: 11.3.1993

Kabul Tarihi: 15.4.1993

Bu yazının amacı İstanbul Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi'nde erken evre larinx kanseri nedeniyle primer radyoterapi ile tedavi edilmiş 41 hastada sonuçları bildirmektir.

Gereç ve Yöntem

1983 takvim yılı içinde İstanbul Okmeydanı Hastanesi Onkoloji ve Nükleer Tıp Merkezi'nde erken evre larinks kanseri nedeniyle primer radyasyon tedavisi uygulanan 41 hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Evreleme, hastaların büyük çoğunluğunda indirekt laringoskopi ile yapılmıştır. Tüm olgularda, T1, T2 yada T3 olarak evrelendirilmiş yassı hücreli karsinom saptanmıştır. Tümörler International Union Against Cancer (UICC)²⁶ tarafından yapılan öneriler doğrultusunda sınıflandırılmıştır. Buna göre 17 supraglottik, 24 glottik tümör çalışmaya alınmıştır. Hasta karakteristikleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I- Primer radyasyon tedavisi uygulanan larinks kanserli 41 hastada olgu ve tedavi özellikleri

Parametre	Glottik	Supraglottik	
Cinsiyet	Erkek	22 (% 92)	16 (% 94)
	Kadın	2 (% 8)	1 (% 6)
Yaş	≤ 30	1 (% 4)	-
	31-40	2 (% 8)	-
	41-50	3 (% 13)	4 (% 23)
	51-60	8 (% 33)	10 (% 59)
	> 60	10 (% 42)	3 (% 28)
Evre	T1NO	17 (% 71)	1 (% 6)
	T2NO	7 (% 29)	12 (% 71)
	T3NO	-	4 (% 23)
Sigara	Evet	16 (% 67)	14 (% 82)
	Hayır	8 (% 33)	3 (% 18)
Alkol	Evet	3 (% 13)	2 (% 12)
	Hayır	21 (% 87)	15 (% 88)
Radyasyon Dozu (Gy)	50-55	1 (% 4)	-
	56-60	8 (% 33)	1 (% 6)
	61-65	7 (% 30)	1 (% 6)
	66-70	8 (% 33)	15 (% 88)

Supraglottik tümörler

Bu gruptaki olguların büyük çoğunluğu erkek idi (% 94). Olguların 12'sinde T2NO (% 70), 4'ünde T3NO (% 24) ve birinde T1NO tumor (% 6) saptandı. ortalama yaş 56 idi (sınırlar 48-75). Olguların çoğunda birden fazla primer semptom bulunuyordu. En sıklıkla karşılaşılan semptomlar ses kısıklığı, boğaz ağrısı ve disfaji idi. 14 olgu sigara kullanıyordu (% 82). Ortalama radyasyon dozu

T1NO lezyonlar için 66 Gy, T2NO lezyonlar için 66±1 Gy ve T3NO lezyonlar içinse 68±1 Gy idi.

Glottik tümörler

Glottik tümörlü 24 olgunun 22'si erkekti (% 92). Olguların 16'sı T1NO (% 67), 8'i T2NO (% 33) olarak evrelendirildi. Ortalama yaş 56 idi (sınırlar 29-69). Ses kısıklığı bu grupta en sıklıkla karşılaşılan semptomdu. Olguların 17'si sigara kullanıyordu (% 71). Ortalama radyasyon dozu T1NO lezyonlar için 61±1 Gy ve T2NO lezyonlar için 66±1 idi.

Radyasyon tedavisi

Tüm olgular ⁶⁰CO ünitesinde iki paralel karşılıklı olan kullanılarak ışınıldı. Alan genişliği 6x6 cm idi. Supraglottik tümörlerde alan biraz daha geniş tutuldu. Klinik olarak negatif bulunmuş boyun nodlarına profilaktik tedavi uygulanmadı. Doz dağılımının optimizasyonu için uygun "wedge"ler kullanıldı. Bildirilen dozlar santral aksda ve midsagittal planda hesaplanan santral absorbe dozları gösterir. Tüm olgular konvansiyonel olarak haftada 5 gün ve 2 Gy/fraksiyon olarak ışınlanmışlardır. Ortalama radyasyon dozu glottik tümörlerde 63±1 Gy, supraglottik tümörlerde 66±1 Gy ve tüm tümörlerde ise 64±1 Gy idi.

Komplikasyonlar

Erken komplikasyonlar hastalar için herhangi bir önemli problem oluşturmadı. Geç komplikasyonlar ise hafif yada orta derecede ödem, mukoza kuruluğu ve cilt fibrozu idi.

"Kurtarma" cerrahisi

Üç glottik (2 T1 lezyon ve 1 T2 lezyon) ve 2 supraglottik (1 T2 ve 1 T3 lezyon) tümör nükslerinde cerrahi kurtarma girişimleri uygulandı. Kurtarma cerrahisi total larenjektomi ve boyun diseksiyonundan oluşuyordu.

Analiz Yöntemi

Lokal kontrol yıl olarak tedavinin bitiminden ölüm, yerel nüks ya da son izleme kadar geçen süreler olarak hesaplandı.

Güvenlik aralıkları ortalamasının standard hatasını belirtir. Ortalamalar arasındaki farkların anlamlılığı t-testi ya da Pearson'un Chi-kare testi kullanılarak test edildi.

Sonuçlar

Lokal kontrol

Tedavinin tamamlanmasından sonra 6 ay içinde izlem dışı kalan 6 olgu lokal kontrol analizinden

çıkardı. Olgularda ortalama izlem 3.7 ± 0.3 yıldır (medyan 3.5, sınırlar 0.7-7, Tablo II). Yalnızca bir olgu larinks kanseri nedeniyle kaybedilmişti. Olguların 13'ü (% 37) halen izlenmekte idi ve hiçbir hastalık bulgusu taşıyorlardı (NED). İzlem dışı kalan 21 hastada ortalama izlem 2.8 ± 0.3 yıldır (meydan 2.6, sınırlar 0.7-6.8). Bu olguların da büyük çoğunluğunda hastalık bulgusu saptanmadı (NED, % 90).

Tablo: II- Primer radyasyon tedavisi uygulanan larinks kanserli 41 olguda tedavi sonuçları

Parametre	Glottik	Supraglottik	Tüm olgular
Rekürrens oranı	3 (%13)	2 (% 12)	5 (%14)
Rekürrense kadar geçen ortalama süre	12 ± 6	43 ± 32	22 ± 13
Uzak metastaz	1 (%5)	-	1 (%3)
Uzak metastaza kadar geçen süre	7 ay	-	7 ay
İkinci primer	1 (%5)	-	1 (%3)
İkinci primere kadar geçen süre	6.8 yıl	-	6.8 yıl
Halen izlemde			
NED	6 (%30)	7 (% 41)	13 (%37)
Hastalıklı	-	-	-
Larinks kanserinden ölüm	1 (%5)	-	1 (%3)
İzlem dışı			
Son izlemde NED	14 (%93)	5 (% 83)	19 (%90)

Beş olguda yerel nüks saptandı (% 14). Rekürrense kadar geçen ortalama süre 2.1 ± 1.1 yıldır (sınırlar 0.3-6.3). Bunların biri dışında hepsi kurtarma cerrahisi ile kontrol altına alındılar. Primer radyasyon tedavisinden 3 ay sonra nüks gelişen diğer hastada ise ayrıca kemik metastazları da saptandı ve hasta 7 ayda kaybedildi. Lokal rekürrensi kurtarma cerrahisi ile kontrol altına alınan bir diğer olguda ise 6 yıl sonra ikinci bir primer olarak beyin tümörü saptandı.

Glottik tümörler

İzlem sırasında 3. ayda, 8. ayda ve 2. yılda olmak üzere 3 olguda nüks saptandı. Nükse kadar geçen ortalama süre 12 aydır. Rekürrens oranı % 13 idi. Bu grupta birde ikinci primer tümör saptandı (% 4).

Supraglottik tümörler

Supraglottik tümörlerde nüks oranı % 12 idi. İki olguda 1 ve 6.3 yılda rekürrensler gelişti. Bu grupta ikinci primer tümör gelişen olgu yoktu.

Erken evre larinks kanserinin tedavisinde birkaç değişik yaklaşım kullanılmaktadır ve halen ışınlamanın mı, cerrahinin mi yoksa bunların ikisinin kombinasyonunun mu daha iyi olduğu konusunda görüş birliği yoktur. Glottik karsinomlarda yapılan çalışmalarda % 90 düzeyindeki 5-yıllık düzeltilmiş sağkalım oranları radyoterapi lehinedir.

Supraglottik karsinomlarda ise durum daha tartışmalıdır^{1,12,15-17,19}. Çoğu araştırmacılar % 70-80 dolaylarında 5-yıllık sağkalım oranları vermektedirler. Ancak Haarwood ve arkadaşları primer radyoterapi ve gerektiğinde kurtarma cerrahisi ile % 95 sağkalım oranı vermektedirler¹⁴. Bocca ve arkadaşları da yine benzer teknikte benzer sonuçlar (% 90) vermişlerdir¹⁸.

Çalışmamızdaki sonuçlar orta derecede radyasyon dozları ile elde edilmişlerdir. Ortalama radyasyon dozu 64 ± 1 Gy idi. Diğer araştırmalarda da total doz konvansiyonel günlük radyasyon ile 50-70 Gy arasında değişmektedir^{1,3-10,12,14,15,17,19}.

Çalışmada 5 olguda izlem sırasında nüks saptanmıştır. Nüks oranı % 14'dür. Bunlarında biri dışında hepsi kurtarma cerrahisi ile kontrol altına alınmışlardır. Primer radyasyon tedavisinden 3 ay sonra nüks gelişen diğer hastada ise ayrıca kemik metastazları da saptanmış ve hasta 7 ayda kaybedilmiştir.

Çalışmamızda belirginleşmemekle birlikte, özellikle küçük tümörlerde ikinci primer kanser gelişmesi önemli bir problem olarak bu olguların tedavisinde karşımıza çıkabilmektedir. Johansen ve arkadaşları T1 glottik karsinomu olgularının % 10'unda 10 yıl içinde akciğer kanseri geliştiğini göstermişlerdir²⁷. Bu glottik karsinomun kendisinden kaybedilenden daha fazla olgunun akciğer kanserinden kaybedileceği anlamına gelmektedir. Yine aynı grup, aynı çalışmada tümör diferansiyasyonunun en önemli prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda yalnızca bir olguda ikinci primer tümör saptanmıştır (% 3). Oranın bu çalışmada düşük olmasında izlem dışı kalan hastaların rol oynadığı düşünülebilir.

Sonuç olarak larinx kanserlerinde primer radyasyon tedavisinden yerel nüks oranının düşük olduğu ve rekürrens gelişebilecek olgularında kurtarma cerrahisi ile kolaylıkla kontrol altına alınabileceği söylenebilir. Özellikle küçük, glottik tümörler başta olmak üzere larinks tümörleri, larinks korunarak primer radyoterapi ile tedavi edilebilir.

Dr. Kayıhan ENGİN

Thomas Jefferson University

Dept. of Radiation Oncology & Nuclear Medicine

Bodine Center for Cancer Treatment

Philadelphia, PA 19107-5097 U.S.A.

Tel: 215-955-5953 Fax: 215-955-5331

Kaynaklar

1. Van Acht MJJ, Hermans J, Dolsma WV et al: Glottic and supraglottic carcinoma: A retrospective comparison of radiotherapy alone with sandwich therapy in 366 patients. *Radiother Oncol* 14:103-112, 1989.
2. Akine Y, Takenaka E, Inouye K: Early glottic carcinoma (T1N0). Results of irradiation with or without endoscopic microsurgery. *Acta Radiol Oncol* 23:15-19, 1984.
3. Amornmarn R, Prempre T, Viravathana T et al: A therapeutic approach to early vocal cord carcinoma. *Acta Radiol Oncol* 24:321-325, 1985.
4. Dickens WJ, Cassisi NJ, Million RR, Bova FJ: Treatment of early vocal cord carcinoma: a comparison of apples and apples. *Laryngoscope* 93:216-219, 1983.
5. Harwood AR, Hawkins NV, Rider WD, Bryce DP: Radiotherapy of early glottic cancer-1, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:473-476, 1979.
6. Jose B, Calhoun DL, Mohammed A: Recurrences after irradiation in early vocal cord cancer with literature review. *J Surg Oncol* 27:224-227, 1984.
7. Jorgensen K, Munk J: Glottic carcinomas stage 0 and 1. Treatment results in 151 patients. *Acta Oncol* 27:247-251, 1988.
8. Lusinchi A, Dübe P, Wibault P et al: Radiation therapy in the treatment of early glottic carcinoma: The experience of Villejuif. *Radiother oncol* 15:313-319, 1989.
9. Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH: T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: Relationship of dose-fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:1267-1273, 1988.
10. Mills EED: Early glottic carcinoma: Factors effecting radiation failure, results and sequelae. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 5:811-817, 1979.
11. Wang CC: Radiation therapy for head and neck neoplasms. Indications, techniques and results. Boston: John Wright; 1983:165-199.
12. Wang CC: Radiation therapy of laryngeal tumors. In: Thawley SE, Panje WR, eds. *Comprehensive management of head and neck tumors*. Philadelphia: WB Saunders; 1987:906-919.
13. Motta G, Villari G, Motta JrG et al: The CO² laser in the laryngeal microsurgery. *acta Otolaryngol* 433 (supp.):13-18, 1986.
14. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al: Management of early supraglottic laryngeal carcinoma by irradiation with surgery in reserve. *Arch otolaryngol* 109:583-585, 1983.
15. Jorgensen K, Hjelm-Hansen M, Andersen AP, Lund C: Laryngeal carcinoma. I.Treatment results. *Acta Radiol Oncol* 18:282-294, 1979.
16. Mendenhall WM, Million RR, Cassisi NJ: Squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx treated with radical irradiation: Analysis of treatment parameters and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:2223-2230, 1985.
17. Spaulding CA, Krochak RJ, Hahn SS, Constable WC: Radiotherapeutic management of cancer of the supraglottis. *Cancer* 57:1292-1298, 1986.
18. Bocca E, Pignataro O, Oldini C: Supraglottic laryngectomy: 30 years of experience. *ann Otol Rhinol Laryngol* 92:14-18, 1983.
19. DeSanto LW: Cancer of supraglottic larynx: A review of 260 patients. *otolaryngol Head Neck Surg* 93:705-711, 1985.
20. DeVries N, Snow GB: Multiple primary tumors in laryngeal cancer. *J Laryngol Otol* 100:915-918, 1986.
21. Mc Donald S, Haie C, Rubin P et al: Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: Diagnosis, treatment and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:457-465, 1989.
22. Miyahara H, Yoshino K, Umatani K, Stao T: Multiple primary tumors in laryngeal cancer. *J Laryngol otol* 99:999-10004, 1985.
23. Strigenz MA, Toohill RJ, Grossman TW: Association of laryngeal and pulmonary malignancies: A continuing challenge. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96:621-624, 1987.
24. Wagenfeld DJH, Harwood AR, Bryce DP et al: Second primary malignancies in glottic carcinoma. *Cancer* 46:1883-1886, 1980.
25. Wagenfeld DJH, Harwood AR; Bryce DP et al: Second primary respiratory tract malignant neoplasms in supraglottic carcinoma. *Arch Otolaryngol* 107:135-137, 1981.
26. International Union Against Cancer. Harmer MH, ed., TNM classification of malignant tumors. Geneva: UICC, 1982; 33,37.
27. Johansen LV, Overgaard J, Hjelm-Hansen M, Gadeberg CC: Primary radiotherapy of T1 squamous cell carcinoma of the larynx: Analysis of 478 patients treated from 1963 to 1985. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 18:1307-1313, 1990.