

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
I. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

LARENKS KANSERLERİNDE
CERRAHİ VE RADYOTERAPİ TEDAVİSİ SONRASI
TİROİD FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

DR. ÖMER BİLAÇ

İSTANBUL 2007

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I. Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimi esnasında yetişmem için özveriyle emek harcayan, başta klinik şefim sayın Doç. Dr. S.Önal Gürsan olmak üzere, kliniğimizin değerli uzmanları sayın Op. Dr. Çelik Koldaş, sayın Doç. Dr. Çağatay Oysu ve sayın Doç. Dr. Celil Uslu'ya verdikleri emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bana her konuda yardımcı olan II. Kulak Burun Boğaz Kliniği değerli uzmanlarına, birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire hanımlarına ve personeline sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen canım aileme sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Ömer Bilaç

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ-YÖNTEM.....	26
BULGULAR.....	28
TARTIŞMA.....	45
SONUÇ.....	55
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	59

GİRİŞ

Larenks kanseri tüm kanserlerin % 2'sini meydana getirmekle birlikte baş-boyun bölgesi kanserleri içerisinde en sık görülenidir. Optimal tedavi şekli hala tartışma konusudur. Tedavi şekli sıklıkla hastalığın yaygınlık derecesine ve hekimin deneyimlerine bağlı olsa da bu maligniteler için en sık uygulanan tedavi şekli cerrahidir (1). Total larenjektomi tekniği ipsilateral hemitiroidektomi ile birlikte geniş alan eksizyonunu içine alır (2-5). Birçok klinikte hemitiroidektomi larenjektomi operasyonunda rutin olarak uygulanmıştır. Fakat larengeal kanserlerde tiroid cerrahisi için rutin bir görüş yoktur. Larengeal cerrahide tiroid bezine infiltrasyon bulgusu olmadan hemitiroidektomi ve istmusektomi uygulanması tartışmalı bir konudur. Bu şekilde tedavi edilen olgularda hipotiroidi görülme sıklığı %25'e ulaşır (6). Postoperatif radyoterapi alması durumunda oran %70'e çıkar (7).

Larenksin skuamöz hücreli karsinomu tiroid glanda daha çok direkt yolla, daha az olarak lenfatik veya vasküler yolla invaze olabilir (8). Harrison (9), larenjektomide radikal tiroid lobu cerrahisi önermektedir. Gilbert ve arkadaşları (10) subglottik uzanımı olan veya cerrahi olarak paratrakeal lenf nodlarına agresiv invazyon olduğu düşünülen larengeal kanserlerde tiroid bezinin bir ya da iki lobunun alınmasının öneminden bahsetmiştir. Brennan ve arkadaşları (11) larenjektomi ve ipsilateral tiroidektomi kriterlerini belirtmiştir. Tümörün anterior komissüre, subglottik alana uzanması ve T3-T4 transglottik larengeal kanser olmasına göre tiroid bezinin alınıp alınmayacağına karar verilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Biel ve Maisel (12) subglottik 10 mm'den fazla subglottik uzanımı olan tümörlerde ipsilateral veya total tiroidektomi yapılmasını önermişlerdir.

Tiroid bezi baş-boyun kanserleri tedavisinde radyoterapi ile etkilenen önemli bir endokrin dokudur. Kemik iliği transplantasyonu için bütün vücudun

ışınlanması ya da lenfoma, santral sinir sistemi tümörleri gibi baş-boyun kanserlerinde standart olarak uygulanan boyun radyoterapisinde tiroid bezi sıklıkla uygulama alanı içinde kalmaktadır. Bu hastalarda radyoterapi sonrası hipotiroidizm görülebilmektedir (13). Genellikle larenks kanserlerinde cerrahi tedavi daha çok kullanılan ve tercih edilen bir tedavi şekli ise de bazı vakalarda radyoterapi de kullanılır. Seçilmiş olgularda, cerrahi riski çok fazla olan ve cerrahiye kabul etmeyen olgularda primer tedavi seçeneği olarak radyoterapi uygulanabilir. Bunların dışında kalan diğer larenks kanseri lezyonlarında (çeşitli parametrelere dayanarak) radyoterapi, cerrahiye yardımcı olmak üzere ameliyattan önce veya sonra kullanılır. Ayrıca yaygın inoperabl vakalarda palyatif amaçlarla da uygulanabilir (14,15). Normal popülasyona göre, larengeal kanser olgularında postoperatif dönemde görülen tiroid fibrozis ve tiroidit postoperatif radyoterapi tedavisine sekonder geliştiği için bu olgularda postoperatif dönemde gelişen hipotiroidizmin sebebi olabilirler (16).

Hipotiroidizm semptomları çok kolay belirlenmeyebilir. Baş-boyun kanserli hastaların tedavi sonrası takiplerinde sıkça görülen bir komplikasyon olmasına rağmen, bölgesel ve boyun nüksleri araştırılmakta, tiroid fonksiyonları ise çoğu zaman ihmal edilmektedir (16). Hipotiroidizmi araştırmak hastaların rutin takiplerinin bir parçası değildir. Semptomların yavaş ilerlemesi birçok hastada bulguları saklayabilir. Hipotiroidi semptomları, metabolizmada yavaşlama, kilo alımı, soğuk tahammülsüzlüğü, kuvvet kaybı, konstipasyon, yüzde ödem, konuşmada yavaşlama, yara iyileşmesinde bozulma, serum trigliserid ve kolesterol seviyesinde yükselme şeklinde sıralanabilir (17). Ayrıca, hipotiroidi varlığında yara iyileşmesindeki bozulmaya bağlı olarak larenjektomili hastalarda faringokutanöz fistül sıklığının arttığı da gösterilmiştir (18-19).

Bu sorunları ortadan kaldırmak için tiroid bezinin alınması konusunun belirtilmesine ihtiyaç vardır. Tiroid bezinin alınıp alınmayacağı durumu, cerrah tarafından operasyon sırasında larengeal bulgular dikkate alınarak karar

verilmelidir. Sonuç olarak da larengeal kanserli hastalarda larenjektomi sırasında alınan tiroid spesmeninin histopatolojik olarak incelenmesi gerekir. Günümüzde geniş larenjektomi larenks, strep kaslar, perilarengeal doku ve aynı taraf tiroid lobu alınmasını içerir. Geçen yıllar boyunca birçok yayında larenjektomi sırasında rutin olarak tiroidektomi yapılmasının gerekli olmadığını bildirilmiştir. Larenks kanserlerinde mortalite oranları bu değişimler sonucu artmamıştır (1,2,7,20).

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Şubat 2002 ve Şubat 2007 tarihleri arasında skuamöz hücreli karsinom tanısı ile larenjektomi operasyonu uygulanmış 44 olgu tarayarak primer tümörün tiroid bezine invazyonunu araştırdık. Sağlıklı 36 olgunun postoperatif USG'leri çekilerek postoperatif dönemde tiroid bezinde oluşabilecek primer tümör invazyonunu, olguların serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri saptayarak uygulanan cerrahinin ve postoperatif radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırdık.

GENEL BİLGİLER

Larenks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak üç bölgeye ayrılır.

1. Supraglottik bölge: Epiglotun tepesinden larengeal ventrikülün apeksine uzanır. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik foldlar, aritenoid kartilajın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir.

2. Glottik bölge: Ventrikül apeksi ile bu noktanın 1 cm altından geçen horizontal plan arasındaki bölgedir. İki gerçek kord vokal, anterior ve posterior kommissürler içerir.

3. Subglottik bölge: Glottis ve subglottis arası sınır, vokal kordun serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottisin alt sınırı da krikoid kıkırdağın inferior kenarıdır (21).

LARENKSİN MALİGN PATOLOJİLERİ

Larenksin premalign lezyonları genellikle lökoplaki olarak adlandırılır. Mikroskopik olarak hiperkeratozdan, epitelin yaygın displazisine kadar uzanırlar. Hafif ve orta derecede displazi bu iki ucun arasındadır. Karsinoma insitu skuamöz epitelin bazal membrana invazyon yapmayan kanseridir ve kanserin en erken formudur. Bu lezyon metastaz yapmaz ve genellikle mikrolarengoskopi ile eksizyon veya lazerle tedavi edilir. Rekürren karsinoma insitu genellikle radyoterapi gerektirir.

Skuamöz hücreli karsinoma larenksin en sık kanseridir. Spindle cell, verrüköz karsinoma gibi varyantları vardır.

Differansiyasyon derecesine göre;

- İyi diferansiye
- Orta derecede diferansiye
- Az diferansiye veya undifferansiye olarak sınıflandırılır.

Differansiyasyon derecesi bazen tedavi kararında önemli olabilir. Az diferansiye kanserler radyoterapiye daha iyi yanıt verirler. İyi diferansiye kanserlerde erken metastaz riski daha azdır ve sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilirler.

Düşük insidanslı diğer larenks kanserleri;

- Küçük hücreli karsinom
- Mukoepidermoid karsinoma
- Adenokarsinom
- Adenoid kistik karsinom
- Sarkomlar (kondrosarkom, fibrosarkom, rabdosarkom vb.) (22).

Larenks kanserleri lokalizasyonlarına göre supraglottik, glottik, subglottik ve transglottik olarak 4 grupta incelenir.

Supraglottik kanserler; epiglotun serbest kenarından ventriküle kadar olan alana lokalize tümörlerdir. Supraglottik bölgenin lenfatikten zengin olması nedeniyle lenfatik yayımları kolay olan tümörlerdir. Kolayca tiroid kıkırdağa penetre olabildiklerinden ve preepiglotik alana yayılabildiklerinden prognozu kötüdür.

Glottik kanserler; genellikle vokal kordu ve ön komisürü tutarlar. İyi diferansiye tümörler olmaları ve kordların lenfatikten fakir olması nedeniyle prognozu iyidir.

Subglottik kanserler; ön komisürde vokal kordların serbest kenarının 2-4 mm ve vokal çıkıntılarının ucundan 5-7 mm kadar aşağısından başlayarak krikoid alt kenarına uzanırlar.

Transglottik kanserler; supraglottik ya da subglottik bölgeyi tutan ve ventrikülü vertikal olarak geçen kanserlerdir. Erken dönemde paraglottik alana yayıldıklarından prognozları kötüdür (23,24)

LARENGEAL KANSER TANISI

Larenks kanseri tanısında kritik nokta şüphe duymaktır. Yetişkin hastalarda 2 haftayı geçen ses kısıklığı larenks muayenesini gerektirir. Bu muayene indirekt ayna muayenesi ve endoskopik görüntülemeyi içermelidir. Sigara içicilik öyküsü bu potansiyel riski oldukça artırır, gastroözefajial reflü daha az önemli bir risk faktörüdür.

Ses kısıklığı glottik tutulumun göstergesidir ve medikal tedaviyle gerilemeyen karakterdedir. Glottik lezyonlar daha erken tanı alırlar çünkü ses kısıklığı hasta ve çevresi tarafından hemen farkedilir. Supraglottik kanser çok geç tanı alabilir. Semptomları çok gizli ve şüphelidir ve sadece boğazda irritasyon bulguları olabilir. Tümör büyüdükçe boğazda takılma hissi, kulak ağrısı ve disfaji daha belirgin hale gelir. Ses kısıklığı tümörün transglottik hale geçtiğini ve biyolojik olarak daha agresif davranış aldığını gösterir. Tezat olarak “sıcak patates sesi” sadece epiglotu tutan vejetan tümörden kaynaklanabilir. Subglottik tümörler genellikle ekzofitik büyümeleri sebebiyle hava yolu tıkanıklığı bulgusu verirler.

Kanserin kesin tanısı sadece biyopsiyle ve patolojik olarak konur. Biyopsi indirekt larengoskopiyle, fleksibl endoskopiyle yapılabilir ama genellikle genel veya lokal anestezi altında direkt larengoskopiyle yapılır. Bu esnada tümörün yayılımı hakkında bilgi edinilir ve özefagus ve trakeobronşial

ağaçta diğer senkron primer lezyonlar açısından değerlendirme yapılır. Hacimli lezyonlarda genel anestezi entübasyon için trakeotomi gerekebilir. Bu tür durumlarda biyopsiyi frozen kesitlere göndererek eş zamanlı gerekli cerrahi planlayan klinikler de vardır (22,24).

LARENGEAL KANSERİN EVRELEMESİ

AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) 2002 yılında yayınladığı kılavuza göre, larenks kanserlerinin evrelemesi: Tümör veya T evrelemesi, larenksin horizontal alanlarına göre yapılır. Nodal metastaz veya N evrelemesi nod boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evrelemesi boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir.

Primer Tümör

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

T0: Primer tümör bulgusu yok

Tis: Karsinoma in situ

Supraglottis

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını veya glottisi veya supraglottis dışındaki bir bölgeyi (örneğin dil kökü mukozası, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte vokal kord fiksasyonu vardır ve/veya postkrikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazidir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) vardır.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları)

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Glottis

T1: Tümör vokal kordlarla sınırlıdır ve kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu olabilir)

T1a: Tümör tek bir vokal korddadır

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

T2: Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmaktadır ve/veya kord hareketleri kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu vardır (iç korteks).

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Subglottis

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

T2: Tümör vokal kordlara uzanmakla birlikte kord hareketleri normal veya kısıtlanmıştır.

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

T4a: Tümör krikoid veya tiroid kıkırdağı tam kat invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrensek kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).

T4b: Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm' den büyük metastaz vardır.

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 1:Evrelendirme Tablosu

EVRE-0	Tis	N0	M0
EVRE-I	T1	N0	M0
EVRE-II	T2	N0	M0
EVRE-III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
EVRE-IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
EVRE-IVb	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
EVRE-IVc	Herhangi T	Herhangi N	M1

LARENKS KANSERLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ VE TİROİDEKTOMİ

I- PARSİYEL LARENJEKTOMİLER

- Vertikal Larenjektomi
- Kordektomi
 - o Açık kordektomi (larengofissür)
 - o Endoskopik kordektomi
 - § Sıcak enstrüstasyon (lazer)
 - § Soğuk enstrüstasyon (klasik cerrahi)
- Klasik Vertikal Larenjektomi
- Frontal (Anterior) Larenjektomi
- Frontolateral Larenjektomi
- Horizontal Larenjektomi
- Supraglottik Larenjektomi
- Genişletilmiş Supraglottik Larenjektomi
 - o Dil kökü
 - o Ön kommissür
 - o Recessus piriformis
 - o Aritenoid eksizyonu ile birlikte
- Subtotal Larenjektomi (3/4 Larenjektomi)
- Rekonstrüktif Larenjektomiler
- Krikotiropeksi (Bilateral glottektomi)
- Suprakrikoid Larenjektomiler
 - o Krikohyoidopeksi
 - o Krikohyoidoepiglotopeksi

II- NEAR TOTAL LARENJEKTOMİ

III- TOTAL LARENJEKTOMİ

- o Dar saha
- o Geniş saha

İleri evre larenks kanserlerinde öngörülen tedavi yöntemi total larenjektomidir. Tümörün lokalizasyonu ve yayılma özelliği arasında ilişki vardır. Larenks ileri evre kanserlerde tiroid invazyonu daha fazla görülür. Tiroidektominin larenjektominin bir parçası olması durumu tartışmalıdır (22).

Subglotik kanserde lenfatik drenaj, krikotiroid membrandan geçerek alt derin juguler zincire ve prelarengeal nodlara olur. Tiroid istmusunun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian” nodu denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür Lenf kapillerleri Delphian nodundan aşağı doğru tiroid istmusunun altında yer alan lenf nodlarına gider. Tiroid istmusu bu yolla invaze olabilir. Subglotik bölgenin diğer lenfatik drenajı, üst paratrakeal ve alt derin servikal nodlardır. Paratrakeal nodlar, tiroid loblarının alt kutuplarında ve üst mediastende yer alır. Postkrikoid, servikal özofagus, subglotik, ileri ön komisür kanserlerinin bu nodlara olan metastazları tiroide yayılabilir. Aynı şekilde, juguler zincirde glottik veya subglottik kanserlerden kaynaklanan nodal hastalık olması halinde, paratrakeal ve parafarengeal lenfatiklerin tiroid beziyle ilişkili olmaları nedeniyle tiroid bezi invaze olabilir. Subglotik alana sınırlı tümörlerin tiroid invazyonu zayıftır. En çok transglotik tümörlerde tiroid beze invazyon riski vardır. Transglotik kanserlerde tiroid kıkırdak veya krikotiroid membran yan tarafından komşu tiroid lobu direkt olarak infiltre olabilir. Aynı şekilde, transglottik kanserlerde subglottik alana 10 mm'den fazla uzanım olması tiroid bezinin en yüksek risk aldığı durumlardandır (23,24).

Tiroid ve krikoid kartilaj invazyonu bulunan hastalarda tiroid bezi bu yapıların yakın komşuluğu nedeniyle doğrudan tutulmuş olabilir. Tiroid kıkırdak invazyonu ve bilateral paratrakeal ve pretrakeal lenf nodu tutulumu olanlarda total tiroidektomi yapılmalıdır (9). Ön komisürü tutan, subglotik yayılan ve yaygın transglotik kanserlerde profilaktik olarak ipsilateral tiroid lobu ve istmusu spesmene katılmalıdır. Her larenks kanserinde larenjektomi ile birlikte tiroid lobunun çıkarılması gerekli değildir. Tiroid lobu çıkartılacaksa, süperior ve inferior vasküler demet bağlanır ve ayrılır. Eğer lob ya da loblar korunacaksa larengotrakeal iskeletten lob ya da loblar medialden laterale doğru ayrılmalıdır. Böylelikle geride kalan tiroid ve paratiroid dokusunun kanlanması inferior tiroid damarlar yoluyla sağlanabilir(24).

LARENKS KANSERLERİNDE RADYOTERAPİ TEDAVİSİ VE TİROİD BEZİ FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Radyoterapi ile hücredeki temel etkilenen yapının kromozomlardaki DNA ve nükleer membran olduğu düşünülmektedir (25). DNA’da meydana gelen radyokimyasal olaylar radyasyonun direkt ve indirekt etkileriyle ortaya çıkar. Direkt etki, iyonizan radyasyonun doğrudan hücrenin kritik yapılarıyla etkileşmesi sonucu olur. Bu etkileşme daha çok parçacık radyasyonların özelliğidir. Günlük hayatta tedavide kullanılan radyasyon (x ve gamma ışınları) indirekt mekanizmalar ile etki eder. İnsan yapısının büyük kısmını oluşturan su moleküllerinin iyonize radyasyonla etkileşmesi ile ortaya çıkan toksik maddeler hücrenin kritik yapılarını etkiler. Ortamda su ve oksijen moleküllerinin bulunması radyasyonun etkinliğini artırır. Bu mekanizma radyoterapinin neden özellikle hipoksik baş-boyun malignansilerinde etkinliğinin az olduğunu açıklamaktadır (26,27).

Baş-boyun kanserlerinin tedavisinde cerrahi ve radyoterapinin birlikte kullanımından iki nedenle kaçınılmaktadır. Birincisi; “alan kanserizasyonu” yani üst gastrointestinal ve solunum sisteminin kanserlerinin etiolojisinde rol oynayan etkenlerin benzer dokularda, aynı özellikte farklı kanserlere neden

olabilmesi, dolayısı ile bu hastaların ileride tekrar tedaviye ihtiyaç duyabilmesidir. İkinci önemli neden ise; hastalığın tekrarlaması durumunda genellikle çapraz yöntemlerle tedavilerinin yapılmasının gerekmesidir (26)

Evre I ve evre II skuamöz hücreli larenks kanserlerinde cerrahi ve/veya radyoterapi ile %60-%80'e varan oranlarda kür sağlanabilmesine rağmen, evre III ve evre IV larenks kanserlerinde bu oran %30'lara kadar düşmektedir. Cerrahi ya da radyoterapi ile tedavi edilen ileri evre larenks kanserlerinde başarısızlığın sebebi genellikle tedavi sonrası gözlenen lokal ya da bölgesel nükslerdir. Ameliyat öncesi radyoterapi 1970'li yıllarda yaygın olarak kullanılmıştır. Daha sonra yapılan randomize prospektif çalışmalarda, baş-boyun tümörlerinde ameliyat sonrası radyoterapinin ameliyat öncesi radyoterapiden üstün olduğunun gösterilmesi ile popülaritesini büyük oranda kaybetmiştir. Erken evre larenks karsinomunda tedavinin en önemli amacı kür sağlamaktır. Ses fonksiyonunu korumak, ses kalitesini temin etmek ve normal yutma fonksiyonunun korunması da ikinci derece önemli amaçlardır. Erken evre tümörlerinde (Evre I ve II) tek tedavi modalitesi seçilirken, ileri evre tümörlerinde kombine tedavi yöntemi seçilir. Larenks kanserlerinde cerrahi tedavi ve radyoterapi iki ana tedavi yöntemidir. Erken evreli tümörlerde hangi tedavi yönteminin seçileceği tümöre, hastaya ve tedaviye ait faktörlere bağlıdır (27-31). Tümöre ait faktörler tümörün larenks içindeki lokalizasyonu, tümör evresi, yayılımı, tümörün histolojisi ve evresidir. Hastaya ait faktörler hastanın yaşı, genel sağlık durumu, akciğer fonksiyon testlerinin durumu, hastanın mesleği ve kişisel tercihidir. Tedaviye bağlı faktörlerin içinde hastanın yaşadığı ortamda yeterli tekniğe sahip radyoterapi merkezinin veya baş-boyun cerrahisini başarı ile yapan merkezlerin bulunup bulunmaması yer alır (25).

Günümüzde lokal ileri larenks kanseri için birçok merkezde kabul edilen standart tedavi radikal cerrahi olmakla birlikte organ koruyucu yaklaşımlar da gittikçe artan oranlarda önem kazanmaktadır (32). Rezektabl ancak lokal ileri evre baş-boyun kanserlerinde yüksek yinleme oranları ile baş

edebilmek için pek çok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu grup hastalarda küratif cerrahi sonrası uygulanan radyoterapinin etkinliği ilk kez 1970 yılında Setcher ve Evers tarafından tanımlanmış, hemen ardından supraklaviküler yineleme oranlarını da düşürdüğünün gösterilmesi ile standart hale gelmiştir (33,34).

Birçok merkezde adjuvan radyoterapi endikasyonları; cerrahi sınır pozitifliği, boyun yumuşak doku invazyonu, subglottik yayılım, kartilaj invazyonu, lenf nodu metastazının olması, ekstrakapsüler invazyon, intravasküler tümör embolisi, perinöral invazyon ve T3-T4 tümör evresi olarak sayılmaktadır (33-35). Larenks karsinomu tanımlı olgularda primer radyoterapi, cerrahi veya medikal olarak inoperabl kabul edilen olgularda veya operasyonu kabul etmeyenlerde önemli bir tedavi seçeneğidir.

Meredith ve arkadaşları (26), ileri evre larenks kanserlerinin tedavisinde primer tedavi yöntemi olarak radyoterapi uygulaması ile ilgili deneyimlerini yayınlamışlardır. Yirmi beş yıllık dönem içinde prensipleri; primer olarak radyoterapi uygulamak ve cerrahi uygulamasını, radyoterapiye cevap vermeyen ya da tam bir radyoterapi sürecinden sonra persistan hastalığı bulunanlara saklamak olmuştur. Ancak tam bir radyoterapi süreci tamamlanmadan tümör yanıtının doğru olarak tahmin edilemeyeceği sonucuna vararak bu yaklaşımlarından vazgeçmişlerdir. İleri evre larenks kanserlerinde kür sağlamada tek tedavi yöntemi olarak total larenjektomi uygulamasının radyoterapiye göre daha üstün olduğu genel olarak kabul edilir. T3 ve T4 larenks kanserlerinde başlangıç tedavisi olarak radyoterapiyi savunanlar, tedavi planında kurtarma cerrahisinin de yer almasının gerekli olduğunu belirtmektedirler. Bu görüşü savunanlar, hastaların önemli bölümünün larenkslerinin korunabileceğini ve kür oranlarının etkilenmeyeceğini belirtmektedirler. Diğer bir grup ise; T3 ve T4 larenks kanserlerinde başlangıçta radyoterapi uygulanan hastalarda yapılan kurtarma cerrahisinin, kür oranlarına ulaşmada yetersiz kalacağını belirtmektedir. İleri evre larenks kanserlerinin tedavisinde primer olarak radyoterapi uygulamasını, primer

cerrahi uygulaması ile karşılaştıran kontrollü çalışmaların yokluğu bu alanda çok çeşitli yorumların yapılmasına neden olmaktadır (25).

Supraglottik erken evre larenks kanserlerinin radyoterapi tedavisinde tam bir fikir birliği yoktur. Cerrahi ya da radyoterapi seçeneklerinden birisi kullanılabileceği gibi kombine tedavi metodları da tavsiye edilmektedir. Özellikle yaşlı hastalarda yetersiz akciğer fonksiyonların bağlı olarak cerrahi sonrası gelişebilecek yutma ve aspirasyon sorunları nedeniyle radyoterapi tercih edilmelidir (25). Günümüzde erken glottik tümörlerde (T1, T2) radyoterapi ilk tercih olarak önerilmektedir (36). Radyoterapi ile elde edilen lokal kontrol oranları sırasıyla T1 tümörlerde % 70-100 ve % 50-80 arasından değişmektedir. Ancak Fisher ve Tis (37), T1, T2 glottik olgularda sırasıyla %6,7, %8,1 ve %36 rekürrens oranı bildirmektedir. İleri evre supraglottik kanserlerde primer olarak radyoterapi kullanımı, takipte fayda görmeyen hastalarda cerrahi uygulanması şeklindedir. Ancak standart tedavi yöntemi cerrahi ve ameliyat sonrasında radyoterapidir(25).

Glottik kanserlerin tedavisi tartışmalıdır. İnsitu kanserlerde stripping, laser eksizyon ve radyoterapi ile yüz güldürücü sonuçlar alınsa da yetersiz biyopsi ve buna bağlı invazif kanserlerin tanınmaması ve sonradan invazif kanser gelişme riski nedeniyle bu lezyonlarda da radyoterapi ilk tercih edilen yöntemdir. T1 ve T2 kanserlerde tedavi seçenekleri arasında cerrahi ve radyoterapi bulunur (25). T3 ve T4 olgularda ideal tedavi total larenjektomi ve ameliyat sonrası radyoterapidir. Ancak Harwood (38), T3 ve T4 glottik kanserlerin primer tedavisinde radyoterapi kullanımını hakkındaki çalışmasında 1965-1974 yılları arasında evre II ve üzeri glottik kanser nedeni ile tedavi gören 358 hastanın sonuçlarını araştırmış, T3 ve T4 glottik kanser tanısı alan hastaların bir grubuna preoperatif yüksek doz radyoterapi sonrası 6-8 hafta sonra total larenjektomi uygulanmıştır. Diğer bir gruba ise primer tedavi yöntemi olarak radyoterapi uygulanmış, larenjektomi radyoterapiden fayda görmeyen vakalarda kurtarma tedavisi olarak saklanmıştır. Sağlıkım

oranları açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Bu sonuçlara dayanarak, ileri evre glottik kanserlerde primer tedavi olarak radyoterapi kullanımını önerip, cerrahinin radyoterapiden fayda görmeyen hastalara saklanması gerektiğini iddia etmiştir.

Primer subglottik kanserler nadir olduğundan tedavi yaklaşımlarının çok iyi belirlenmediği bir grubu oluşturur. Genellikle uygulanan tedavi cerrahi ve radyoterapi kombinasyonu şeklindedir (25).

Ameliyat sonrası radyoterapi larenks kanseri tedavisinde çok önemlidir. Stoma ışınlanması ameliyat öncesi trakeotomi açılan, subglottik uzanımı olan ve ileri T durumuna sahip hastalarda yüksek peristomal nüks riski nedeniyle özel önem taşır (25).

Yineleme sonrası başvuran olgu grubunda, temel hedef sağkalım elde etmenin yanı sıra, ağrıyı giderebilmek ve olgunun günlük aktivitelerini sürdürmesini sağlayacak tedavilerin planlanabilmesidir. Bu amaçla uygulanabilecek tedavi seçenekleri; kurtarma cerrahisi, küratif ya da palyatif amaçlı kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonları ile destek tedaviler olarak sayılabilir (39). Baş-boyun kanserlerinde primer tedavi sonrası yineleme tedavilerinin sonuçlarının genel olarak kötü olduğu bilinmektedir. Ancak yineleme sonrası kurtarma cerrahisi yapılabilen olgularda 5 yıllık sağ kalımların daha iyi olduğu bildirilmektedir. Brenner (40), kurtarma cerrahisinin sonuçlarını sundukları çalışmalarında primer tümör yerleşimi, yineleme bölgesi ve yinelemiş tümörün operabilite şansının sağkalımı etkilediğini görmüş ve 2 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla % 67 ve % 56 olarak sunmuştur.

Tiroid bezi larenks kanseri tedavisinde radyoterapi ile etkilenen önemli bir endokrin dokudur. Einhorn ve Wikholm (41), 41 larenks veya hipofarenks karsinomu olgusunun 3'ünde radyoterapiden 13, 14 ve 16 yıl sonra hipotiroidi, ayrıca kalan 38 olguda da tiroid rezervlerinde düşüş tespit etmişlerdir. Shafer

ve arkadaşları (42), cerrahi ve radyoterapi tedavisi olan 61 baş-boyun kanserli olgunun tiroid fonksiyonlarını retrospektif olarak incelemişler ve sadece radyoterapi tedavisi uygulanan olguların %3,2'sinde radyoterapinin klinik hipotiroizimden tek başına sorumlu olduğunu ve ek olarak bu olguların %18'inde tiroid fonksiyonlarında geçici kayıp görüldüğünü bildirmişlerdir. Hemitiroidektomi sonrası radyoterapi olanlarda ise klinik hipotiroidi oranını %50, ek olarak geçici hipotiroidizm oranını da bu olgularda %12 olarak bildirmişlerdir. Bununla beraber normal popülasyona göre larengeal kanser olgularında postoperatif dönemde görülen tiroid fibrozis ve tiroidit postoperatif radyoterapi tedavisine sekonder geliştiği için bu olgularda postoperatif dönemde gelişen hipotiroidizmin sebebi olabilir (16).

TİROİD BEZİ

ANATOMİ

Erişkin tiroid bezi ortalama 15-20 gr ağırlığındadır. Sağ ve sol iki lob ve bunları birleştiren istmustan oluşmaktadır. Ayrıca %50-80 sıklıkla bu yapılara ilave olarak istmustan yukarıya doğru uzanan ve tiroglossal kanalın kalıntısı olan piramidal lob bulunur (43). Her bir lobun boyu 4-5 cm, eni 2-3 cm, kalınlığı 2-4 cm olup tiroid kıkırdağın ortası ile 6. trakeal halka arasında uzanır. Genelde 1 ile 4.trakeal halkalar arasına yerleşim gösterir. Sağ ve sol lobları trakeayı önden kısmen çevreler. Lateralinde karotis kılıfı ve sternokleidomastoid kası yer alır. Tiroid bezi yüzeyelden derine doğru deri, süperfisyal fasya, derin boyun fasyasının yüzeyel tabakası ve bu tabakanın örttüğü sternokleidomastoid, omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kasları (strep kasları) tarafından örtülür. Arka medialde özofagus ve trakea tarafından sınırlanmıştır (44,45).

Tiroid normalde komşu organlardan rahatlıkla ayrılabilir durumdadır. Posterior süspansuar ligament (Berry ligamenti) aracılığı ile krikoid kıkırdak ve üst trakeal halkalara sıkıca yapışıktır. Lateral lobun posterosüperiorunda süperior, posteroinferiorunda inferior paratiroidler yerleşmiştir. Bağ dokusundan oluşan bir kapsül, bezi sarar ve organın stromasını yapan septalar oluşturur. Buna tiroidin gerçek kapsülü denir. Gerçek kapsülün dışında pretrakeal fasyanın devamı olan ikinci bir kapsül vardır ki buna yalancı veya cerrahi kapsül adı verilir. Bezin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterleri ile olur. Süperior tiroidal arter, bifurkasyonun hemen üzerinden eksternal karotis arterden çıkar ve aşağı doğru ilerleyerek tiroidin üst polüne girer. Bu bölgede süperior larengeal sinir artere paralel seyrederek. Tiroidin üst polü düzeyinde arter ön ve arka dallara ayrılır. Arka daldan çıkan küçük bir arter ise üst paratiroidi besler. İnfierior tiroidal arter genellikle tiroservikal trunkustan nadiren subklavian arterden köken alır. Karotis arterinin ve juguler venin arkasından geçerek prevertebral fasyayı deler ve iki dala ayrılarak posterolateralden tiroide girer. Nervus Laryngeus Recurrens bu iki dalı ön, arka ve arasından çaprazlar. Daha altta olan daldan alt paratiroidi besleyen küçük bir arter ayrılır. Nadir olarak arcus aortadan çıkan ve inferiordan tiroide giren beşinci bir arter (tiroidea ima) bulunur. Tiroidin venleri tiroid yüzeyinde bir pleksus oluşturarak üst, orta ve alt tiroidal venlere dökülür. Üst ve orta venler internal juguler vene, alt venler ise pleksus oluşturarak brakiosefalik vene drene olur (43). Lenfatik drenaj subkapsüler bir pleksus aracılığı ile parakapsüler bölge, pretrakeal alan, internal juguler ve rekürren sinir komşuluğundaki lenf bezlerine olur. İstmusun üzerinde ve trakeanın önünde palpe edilen lenf bezine “Delphian” nodu denir ve genellikle malignite veya tiroiditle birlikte görülür (24). İnnervasyonunu üst ve orta servikal sempatik gangliyonlardan gelen lifler ve vagustan kaynaklanarak larengeal sinirlerin dalları ile gelen parasempatik lifler sağlar. Rekürren larengeal sinirler larenksin intrinsek kaslarını innerve ederler. Tiroidektomi esnasında zedelendiğinde aynı tarafta vokal kord paralizisi meydana gelmektedir. Sağ rekürren sinir sağ subklavian arterin önünde vagus sinirinden çıkar ve arterin altından dönerek

arkasından yukarıya yönelir. Daha sonra trakeösefagial olukta seyreder, tiroid sağ lobunun arkasından geçer ve krikotiroid kasının arkasından larenkse girer. Sol rekürren larengeal sinir arcus aorta düzeyinde vagustan ayrılır, aortun posterioruna dönerek trakeösefagial oluğa yönelir ve sağdaki sinire benzer şekilde tiroide girer (43). Süperior larengeal sinir, gangliyon nodosunun hemen altından nervus vagustan çıkar. Öne ve aşağı doğru ilerleyerek larenkse yaklaşıncı iç (internal) ve dış (eksternal) olmak üzere iki dala ayrılır. İnternal dal epiglot ve larenks mukozasında dağılan sensitif dallar verir. Eksternal dal ise krikotiroid ve farenksin konstrüktör kaslarına motor dallar verir (46).

TİROİD FİZYOLOJİSİ

Tiroidin folliküler hücrelerinden tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlar salgılanır. Ayrıca parafolliküler hücrelerden de kalsiyumun metabolizmasında etkili olan kalsitonin salgılanmaktadır. T3 ve T4 genel anlamda bazal metabolizmayı düzenleyen hormonlardır. Hücre içinde bulunan nükleus reseptörlerine bağlanarak protein yapımını regüle ederler. Ayrıca mitokondrilerde oksidasyon olaylarını hızlandırır. Membran yapısında yer alan enzimlerin aktivitesini kontrol etmek gibi fonksiyonları da vardır. Bu bağlamda tiroid hormonları yaşam için mutlak gereklidirler (47). Tiroiden T3 ve T4 sekresyonu anterior hipofizden salgılanan TSH kontrolü altındadır. TSH uyarısı T3 ve T4 salınımını uyarırken, kandaki T3 ve T4 artışı hipofizden TSH salınımını suprese eder (negatif feed-back). Salınımı ise hipotalamustan salgılanan tirotropin releasing hormonun (tirotrop serbestleştirici hormon, TRH) kontrolü altındadır. T3 ve T4 sekresyonunun artmasıyla metabolizma hızı %60-100 oranında artabilir. Salgının ortadan kalkması ise metabolizma hızını normalin %40 altına düşürür (48,49). Tiroid hormonlarının oluşumu eksojen iyot alımına bağlıdır. Follikül hücresinde tirozine bir iyot bağlanması ile monoiyodotirozin (MIT), iki iyot bağlanması ile diiyodotirozin (DIT) oluşur. İki DIT eşlendiğinde T4, bir MIT ile bir DIT eşlendiğinde T3 meydana gelir. Tiroid hormonlar tiroglobuline (Tg) bağlı olarak follikül

içindeki kolloidde depolanır. Bu depo vücudun 1-3 aylık ihtiyacını karşılamaya yeterlidir. T3 ve T4 tiroglobulinden ayrılarak serbest hormon şeklinde kana salgılanırlar ve tamamına yakını plazma proteinlerine bağlanırlar. Bu hormonlara bağlanma eğilimi en yüksek olan taşıyıcı protein bir glikoprotein olan tiroksin bağlayan globulindir. 2/3'ünü bağlar ve T3'e bağlanma eğilimi daha düşüktür. 1/4'ü tiroksin bağlayan prealbumine (TBPA), 1/10 kadarı da albumine bağlanır. Plazmadaki tiroid hormonlarının %0,02'si serbest haldedir ve bunlar fizyolojik olarak aktif fraksiyonu oluşturur. Tiroid bezinden salgılanan hormonun %90'ı T4, %10'u ise T3'tür. Bununla birlikte T4'dün önemli bir bölümü (%75-85) kanda T3'e çevrilir (T4'ün T3'e deiyodinasyonu). Bu çevrilme çok önemlidir çünkü T3 plazmada 10-20 kat daha az miktarda bulunsa da T4'ten dört kat daha aktiftir. T3'ün yarılanma ömrü bir gün iken T4'ün yedi gündür. Tiroid hormonları hedef hücreye pasif diffüzyonla veya ATP bağımlı aktif transportla geçer. Daha sonra hücre çekirdeğindeki tiroid hormon reseptörlerine bağlanarak etkilerini başlatırlar (48,49).

TİROİD FONKSİYON TESTLERİ

Tiroidin fonksiyonel bozukluğu popülasyonda %5 sıklıkta görülmektedir ve yaş ilerledikçe sıklığı artmaktadır. Tiroid fonksiyonlarını direkt olarak yansıtan en değerli test serum tiroid hormon düzeyi veya doku hormon konsantrasyonudur (50). Moleküler düzeyde tiroid hormon etkinliği T3 ile sağlanır. Tiroksin bağlayan globulin konsantrasyonuna göre değişik değerler elde edilebildiğinden total tiroid hormon konsantrasyonu tiroid fonksiyonunu çoğu zaman doğru olarak yansıtmaz. Genellikle serbest hormon düzeyleri ile belirlenir. sTSH ile saptanan hiper ve hipotiroidizmin derecesini belirlemek için tiroid hormon düzeylerinin saptanması gereklidir.

sTSH: Non-izotop immunometrik TSH analizi (sTSH) ile hipertiroidizmdeki en düşük düzeyden sağlıklı kimselerdeki konsantrasyona kadar olan değerler gösterilebilmektedir. Bu nedenle Amerikan Tiroid

Hastalıkları Topluluğu 1993 yılında sTSH testini tiroid disfonksiyonu için tek tarama testi olarak önermiştir. Yüksek duyarlılıktaki bu modern analiz tekniği hipertiroidili hastalardaki suprese düzeyler ile ötiroid bireylerdeki normal TSH düzeylerini güvenilir bir şekilde ayırt edebilip bu teknikle TSH 0,001 mU/l'ye kadar duyarlı olarak ölçülebilmektedir. Ötiroid durumun sürdürülmesi, kana uygun miktarda tiroksin salınımı ve bunun hipofiz tarafından kontrolüne bağlıdır (TSH salgısının artması ve azalması).

Hipotalamus-hipofiz eksenini normal çalıştığı sürece TSH düzeyini tiroid hormonunun hipofizdeki etkinliği belirler ve bireylerin ötiroid durumda tutulmasını sağlar. Özellikle sT4 düzeyindeki küçük bir değişim TSH'nın katlanarak artmasına veya azalmasına neden olur. Tiroid hormonlarının endojen artışlarında görülen düşük TSH direkt olarak hipofizden TSH sekresyonunun inhibisyonuna ve indirekt olarak da hipotalamik TRH sekresyonunun azalmasına bağlıdır. Belirgin hipertiroidili hastalarda TSH duyarlı yöntemle ölçüldüğünde serum TSH'sının baskılandığı belirlenir. Dolayısıyla sTSH hipertiroidizmin tanısını önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. sTSH primer hipotiroidizmin ve subklinik hipertiroidizm tanısında, tiroid hormon replasman (hipotiroidizm) ve süpresyon (benign guatr ve tiroidektomi yapılmış diferansiye tiroid karsinomu) tedavilerini değerlendirmede ideal bir testtir. Ancak serum TSH düzeyi her zaman tiroidin fonksiyonel durumunu doğru olarak yansıtmayabilir. Örneğin hiper ya da hipotiroidizmin tedavisi sırasında tiroid hormon düzeyleri hızla değiştiğinden TSH'nın sT4 ile sabit bir dengeye ulaşması uzun sürer (bazen 6 aya kadar). Tiroid hormonlarına direnç varsa ve klinik ötiroid veya hipertiroidili hastalarda sT3 konsantrasyonunun yükselmiş olmasına karşın TSH düzeyi normal ya da yüksektir (50,51).

Hipertiroidizm, çoğu kez artmış TSH salgısı sonucunda gelişmediğinden TSH salgısı ve serum TSH düzeyi artmış tiroid hormonu düzeyleri ile genellikle baskılanmış bulunmaktadır. Klinik olarak tiroid disfonksiyonu bulunmadığını gösteren en etkin laboratuvar testi duyarlı TSH'dır

(sensitive TSH, sTSH). Tiroid disfonksiyon olasılığı klinik olarak yüksek olan hastalarda eğer hipotiroidizmden şüpheleniliyorsa sTSH ve sT4, eğer hipertiroidizmden şüpheleniliyorsa ek olarak sT3 ya da total T3 düzeylerinin bilinmesi gereklidir (50,51).

Total T4 (TT4, Total Tiroksin): Serum total T4 düzeyi tiroid fonksiyonunu göstermede çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Total T4 sadece T4 bağlanma anomalilerini göstermede güvenlidir (50).

Serbest Tiroksin (sT4): Proteine bağlanmayan bu fraksiyon hücrelere girer ve burada T3'e dönüşür. Aynı zamanda tiroid hormonunun hipofizdeki negatif feed back etkisini oluşturur. Klinik hiper ya da hipotiroidizm gibi fonksiyonel tiroid hastalığı bulunan ve diğer hastalıklarla komplike olmamış bireylerde, tüm sT4 testlerinin tanısal kesinliği %90-100 dolayındadır. sT4 düzeyini hiçbir yöntemle tam ve güvenilir bir şekilde belirlemek mümkün olamamaktadır. Dolayısıyla hastalar sT4 ile değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır (50,51).

Total T3 (TT3): TT3, proteine bağlı ve serbest T3'den oluşur. T3 de en çok tiroksin bağlayan globuline bağlanır. Ancak tiroksin bağlayan globulin düzeyindeki değişiklikler TT3 değerlerinin de değişmesine neden olur. T3 replasman tedavisindeki hastaların izlenmesinde de güvenilir bir test değildir. Tiroid dışı hastalıklarda düzeyi değişebilmektedir. Ancak Graves hastalığında erken rekürrensten şüpheleniliyorsa TT3, TT4'den daha yararlı bir testtir (50,51).

Serbest Triiyodotironin (sT3): sT3'de tiroksin bağlayan globuline bağlı olarak değişme çoğunlukla yoktur. Muhtemel sT3 değerinin ölçüldüğü indeks daha güvenilir bir testtir. İdeal ve mantıksal olarak yararlı testin sT3 olması gerekirdi. Hiçbir sT3 testi gereğince araştırılmamıştır. Hatta klinik

olarak sT3 ve TT3'den hangisinin daha değerli olduğu konusu da belirgin değildir (50).

TİROİD ULTRASONOGRAFİSİ

Tiroid, USG olarak her iki ana karotis arter ve juguler ven arasında trakeanın ön ve yanında yerleşmiş, USG'nin gri tonlarında homojen görünümde ve düzgün sınırları olan bir yapı olarak görülür. USG tiroidin boyutları, volümü ve parankim özellikleri hakkında bilgi verirken tiroiddeki büyümenin diffüz veya nodüllere bağlı olup olmadığını, nodüllerin sayıları, boyutları, eko özelliklerini, çevre dokulara varsa invazyonu ve boyun lenf düğümleri hakkında bilgi verir. Endemik guatr bölgelerinde tiroid nodülleri en sık görülen patolojilerdendir. Çapları 3 mm'ye kadar olan nodülleri USG saptayabilir. USG'de tespit edilen nodüller, eko yapısına göre solid nodül, kistik nodül ve mikst yapıda nodül olarak üçe ayrılır. Parankim ekosu ile aynı ekoda olan nodüller izoekoik, parankimden daha yüksek ekoda olan nodüller hiperekoik, parankimden daha düşük ekoda olan nodüller hipoekoik, kistik yapıda olan nodüller ise ekosuz olup anekoik nodül olarak görülürler. Gerçek nodüllerin yanında subakut tiroiditin son evrelerinde ve Hashimoto tiroiditinde olduğu gibi psödonodüller de görülebilir. Bunlar sınırları düzensiz ve parankimden net ayrılamayan hipoekoik alanlar şeklindedir ve dikkat edilmez ise gerçek nodüller ile karıştırılabilirler. Nodüllerin malign-benign ayrımında USG fikir verici olabilir. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik ve 4 cm'den küçük nodüllerle, genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoekoik halosu olan nodüller benign olarak değerlendirilir. Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan nodüllerde malignite şansı fazladır. USG'de malignitenin en önemli bulgusu ise nodülün belirgin olarak ekstratiroidal uzanım göstermesidir (52).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Şubat 2002 - Şubat 2007 tarihleri arasında larenjektomi operasyonu uygulanan 44 olgu incelenmiştir.

Her olgu için yaş, cinsiyet, TNM sınıflaması (American Joint Commite on Cancer – Cancer Staging Manual 2002) ayrı ayrı incelendi. Olguların preoperatif trakeostomi açılması durumu ve preoperatif radyoterapi alıp almadıkları araştırıldı. Olguların larengeal cerrahileri total larenjektomi, near total larenjektomi, suprakrikoid larenjektomi (krikohyoidopeksi ve krikohyoidoepigolotopeksi), tiroid cerrahileri ise larenksteki lezyon tarafındaki tiroid lobunun alınması (hemitirodidektomi) ve istmusektomi şeklindeydi. Cerrahi sırasında inspeksiyon ve palpasyon ile tespit edilen tiroid kartilaj invazyonu ve tiroide kitle bulunması durumları kaydedildi. Postoperatif patoloji incelemelerinde larenks histopatolojisi, tümör differansiyasyonu, larenksteki primer tümörün lokalizasyonu, larengeal kartilaj invazyonu, anterior komissürün invazyon durumu, tiroid bezi invazyon durumu, tiroid histopatolojisi ve paratrakeal lenf nodu invazyon durumları incelendi. Olguların içinde T4 tümör, kemik/kıkırdak invazyonu, boyun yumuşak dokularına invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon, multipl pozitif lenf nodu, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım, önde 10 mm arkada 5 mm'den fazla subglottik uzanım varlığı olanlar ameliyatlarından sonraki ilk bir ay içinde postoperatif radyoterapi tedavisi için radyoterapi merkezlerine yönlendirildi.

Sağlıklı olguların postoperatif tiroid USG'leri hastanemiz radyoloji kliniğinde GE Logiq 200 Pro cihazı (GE Medical Systems, Milwaukee, WI, ABD) 7,5-MHz probu kullanılarak çekildi. İçinde mikropartikül olan ve solid yapı içermeyen anekoik kitleler ile genellikle kenarları düzenli, etrafında ince hipoeoik halosu olan kitleler benign olarak değerlendirildi.

Mikrokalsifikasyon içeren ve/veya düzensiz kenarı olan kitleler ve etrafında lenf nodu bulunuyorsa malignite malign olarak değerlendirildi.

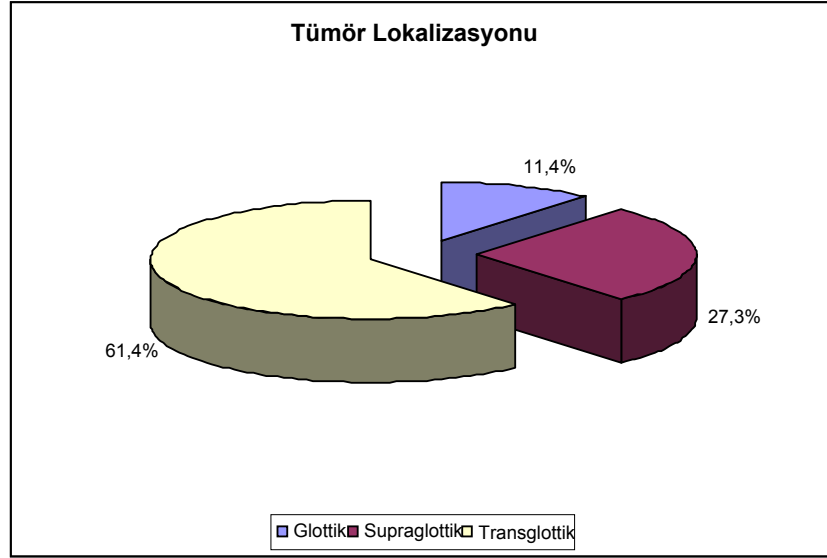
Sağlıklı olguların postoperatif serum sT3, sT4 ve TSH değerleri hastanemiz biyokimya kliniğinde ölçülerek uygulanan hemitiroidektomi-isthmusektomi ve radyoterapi tedavisinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırıldı. Olgularda daha önce geçirilmiş tiroid hastalığı, boyuna preoperatif radyoterapi uygulanması ve ameliyat sonrasında kemoterapi uygulanması durumu yoktu. Serumdaki TSH, sT3 ve sT4 konsantrasyonları “Beckman Coulter” cihazıyla immün kemiluminesan metodu ile ölçüldü. Antijene özgün antikor ile antijenin reaksiyonuna dayalı bir analiz olan kemiluminesans, bu kimyasal reaksiyon sırasında oluşan ışık yayılımıdır. Bu metodda immünolojik reaksiyonları saptamak ve ölçmek için işaretleyici olarak “izoluminol veya akridinyum esterleri” gibi kemiluminesans moleküller kullanılmaktadır. Normal düzeyler olarak TSH için 0,34-5,6 uIU/ml, sT3 için 2,3-3,9 pg/ml, sT4 için ise 0,58-1,64 pg/ml değerleri esas alındı. TSH değerinin 5,6 uIU/ml’den fazla bulunması, sT3 değerinin 2,3 pg/ml’den ve sT4 değerinin 0,58 pg/ml’de az bulunması durumu hipotiroidi olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher Exact Ki-Kare testi kullanıldı. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanıldı. Sonuçlar % 95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

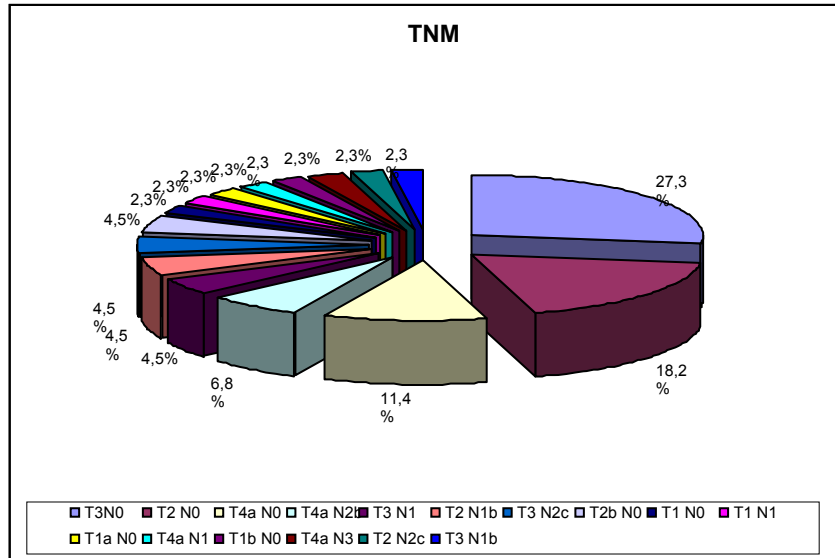
Şubat 2002-Şubat 2007 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde larenjektomi uygulanmış 44 olgu incelendi (olguların ortalama yaşı 58.16 ± 11.26). Olguların 5'i kadın (%11,4) (34yaş-84yaş) (yaş ortalaması 54), 39'ı erkekti (%88,6) (45yaş-81yaş) (yaş ortalaması 58,6). 25 olguya total larenjektomi, 4 olguya near total larenjektomi, 12 olguya krikohyoidopeksi ve 3 olguya krikohyoidoepiglotopeksi uygulandı. Olgularının patolojik incelemelerinde tümör histopatolojisi skuamöz hücreli karsinomdu. 25 total larenjektomi olgusunun 19'una, 4 near total olgusunun 2'sine tümör tarafına ipsilateral hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı. (44 olguda 21, %47,7). Total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanan 19 olgunun 1'inde postoperatif patolojik incelemesinde tiroid bezine skuamöz hücreli karsinom invazyonu bulundu.

İncelenen 44 primer larengeal karsinom olgusunun 12'si supraglottik (%27,3), 5'i glottik (%11,4) ve 27'si transglottik yerleşimliydi (%61,4). Primer subglottik yerleşimli karsinom olgusu yoktu (şekil 1). Subglottik uzanım vokal kordlardan 5 mm'den fazla subglottik alana uzanması şeklinde kabul edildi. Transglottik yerleşimli larengeal karsinom olguların 21'inde tümörün subglottik alana uzanım mevcuttu. Olguların subglottik alana uzanımları 5 mm ile 20 mm arasında değişmekte olup; ortalaması 9.62 ± 4.16 mm idi. Araştırmamızdaki 44 olgunun 12'sinde 10 mm'den fazla subglottik alana uzanım görüldü. Subglottik uzanımı 10 mm'yi geçen olguların 9'una total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 2'sine near total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 1'ine total larenjektomi uygulandı. Toplamda 12 olgunun 11'ine larengeal tümör tarafına hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmıştır ve olguların 1'inde tiroid bezine tümör invazyonu bulundu.



Şekil 1: Tm Lokalizasyonu Grafiği

TNM dağılımları incelendiğinde; olguların % 27.3'ü T3N0, %18.2'si T2N0, % 11.4'ü T4aN0, % 6.8'i T4aN2b idi. 2'şer (%4.5) olgu T3N1, T2N1b, T3N2c ve T2bN0. 1'er (% 2.3) olguda T1N0, T1N1, T1aN0, T4aN1, T1bN0, T4aN3, T2N2c ve T3N1b idi (şekil 2, tablo 1,).

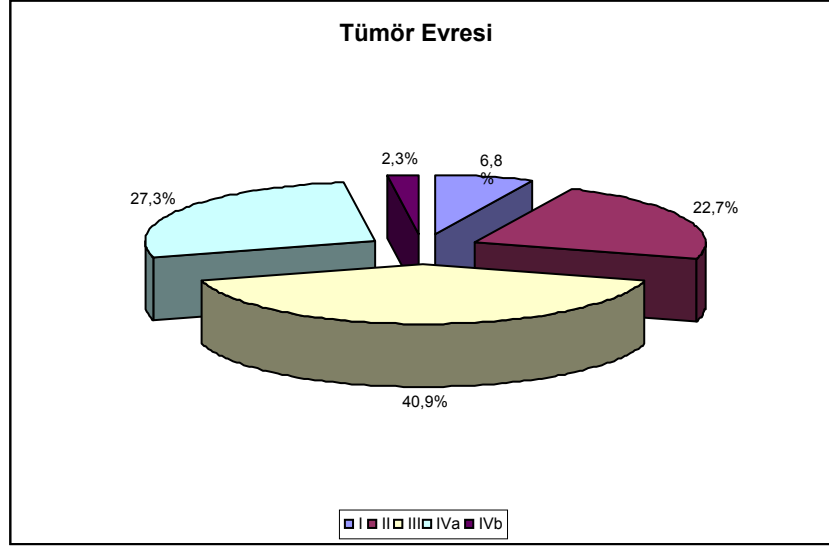


Şekil 2: TNM Grafiği

Tablo 2: TNM Dağılımı

		N	%
TNM	T3N0	12	27,3
	T2N0	8	18,2
	T4aN0	5	11,4
	T4aN2b	3	6,8
	T3N1	2	4,5
	T2N1b	2	4,5
	T3N2c	2	4,5
	T2bN0	2	4,5
	T1N0	1	2,3
	T1N1	1	2,3
	T1aN0	1	2,3
	T4aN1	1	2,3
	T1bN0	1	2,3
	T4aN3	1	2,3
	T2N2c	1	2,3
	T3N1b	1	2,3
	Evre	I	3
II		10	22,7
III		18	40,9
IVa		12	27,3
IVb		1	2,3

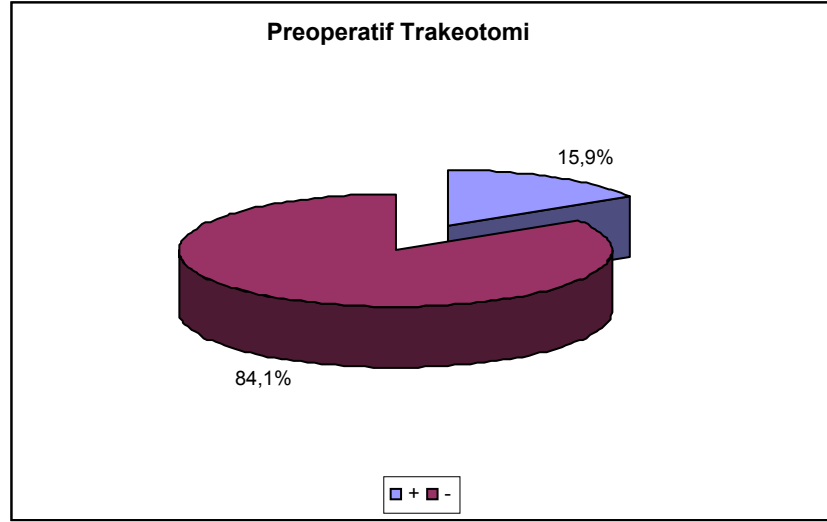
TNM sınıflamasına göre olguların 1'i evre IVb (%2,3), 12'si evre IVa (%27,3), 17'si evre III (%40,9), 11'i evre II (%22,7) ve kalan 3 olgu da evre I larenks karsinomu olarak tespit edildi (%6) (şekil 3).



Şekil 3: Tümör Evreleri Grafiği

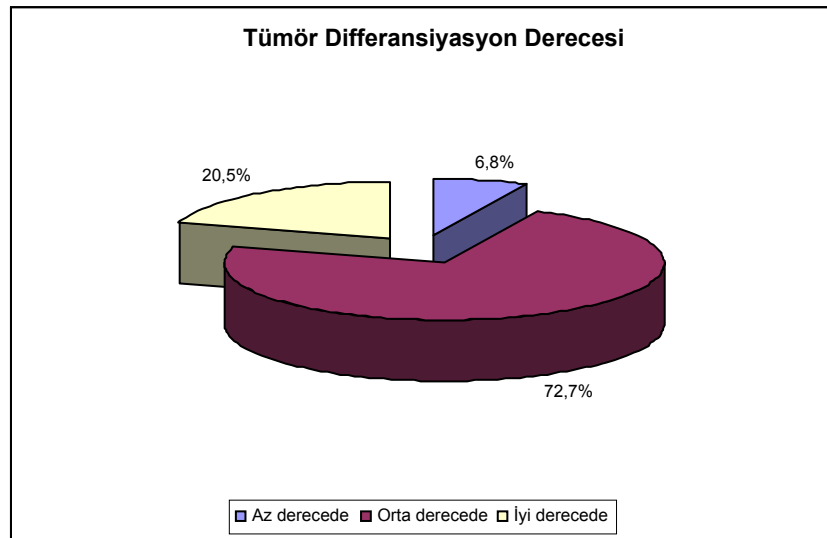
Tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu olan olgu TNM sınıflamasına göre T4aN3, evre 4b idi.

İncelenen 44 primer larenks karsinomu olgusunun 7'sine tümör dokusunun kitle etkisi ile solunum sıkıntısı geliştiği için preoperatif trekeotomi açılmıştı (%15,9) (şekil 4). Bu 7 olgunun 5'ine total larenjektomi ve ipsilateral hemitiroidektomi-istmusektomi, 2'sine total larenjektomi uygulandı. Preoperatif trakeotomi açılmış ve ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenen 5 olgunun 1'inde postoperatif tiroid bezi patolojik incelemesinde tiroid bezine skuamöz hücreli karsinom invazyonu bulundu. Ameliyata hemitiroidektomi-istmusektomi eklenmeyen 2 olgu primer tümörün nüksü sebebiyle bir yıl içinde kaybedilmiştir.



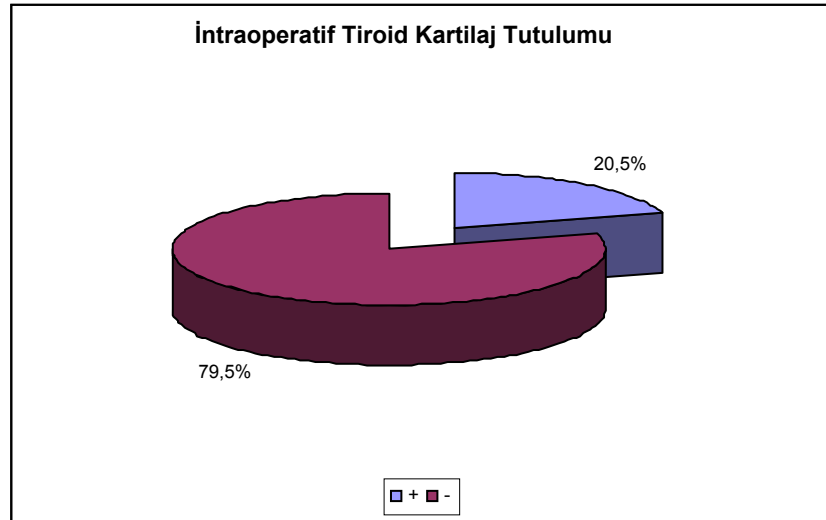
Şekil 4: Preoperatif Trakeotomi Grafiği

İncelenen 44 larengeal karsinomun patolojik spesmenlerinde olguların 3'ünde az diferansiye (%6,8), 32'sinde orta derecede diferansiye (%72,7), 9'unda iyi derecede diferansiye skuamöz hücreli karsinom bulundu (%20,5). Tiroid bezine skuamöz hücreli karsinom metastazı olan olgu orta derecede diferansiye skuamöz hücreli larengeal karsinomdu (şekil 5).

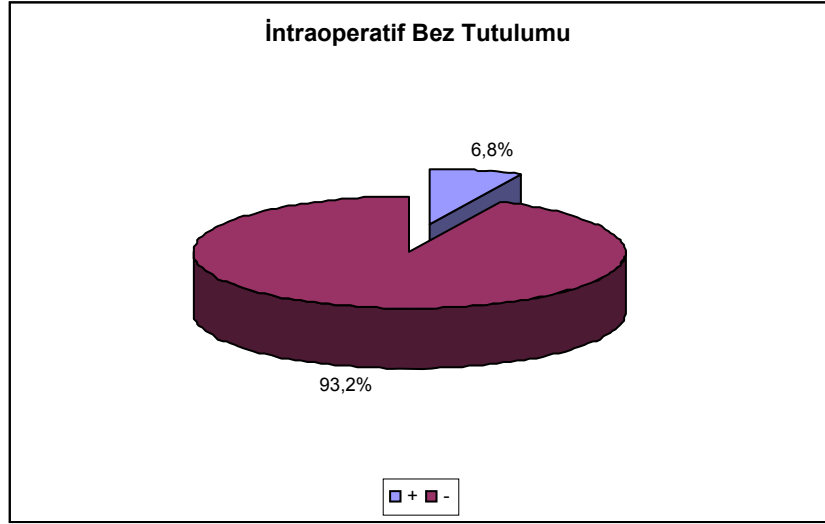


Şekil 5: Tümör Diferansiyasyon Derecesi Grafiği

İntraoperatif olarak 9 olguda (%20,5) inspeksiyon ve palpasyonla tespit edilen tiroid kartilaj tutulumu bulgusu mevcuttu (şekil 6). Bu 9 olgunun 5'ine total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 3'üne total larenjektomi, 1'ine near total larenjektomi uygulandı (9 olgunun 5'ine hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı). Olguların 3'ünde (%6,8) inspeksiyon ve palpasyonla tiroid bezi tutulumu düşündüren tiroid bezinde kitle tespit edildi (şekil 7). Bu 3 olgunun 2'sine total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 1'ine near total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı. Tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu olan olguda intraoperatif olarak inspeksiyon ve palpasyonla tiroid kartilaj tutulumu bulgusu ve tiroid bezi tutulumu düşündüren tiroid bezinde kitle mevcuttu.

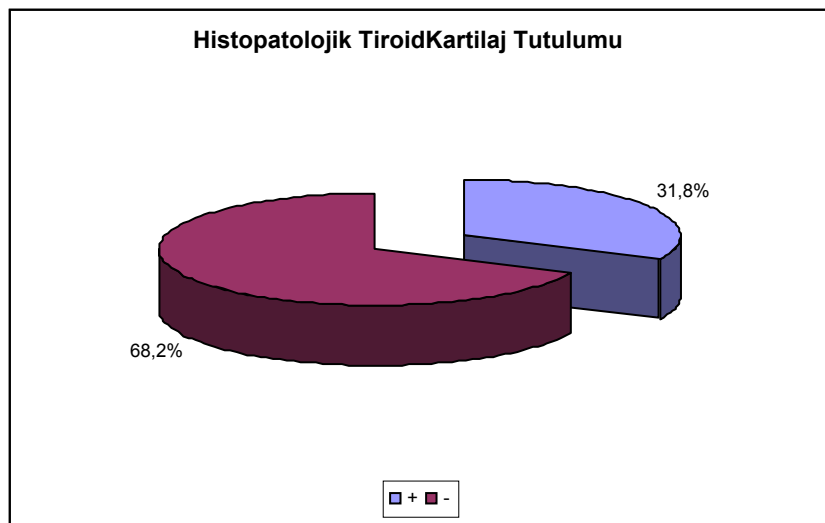


Şekil 6: İntraoperatif Tiroid Kartilaj Tutulumu Bulgusu Grafiği



Şekil 7: İntraoperatif Tirodi Bezi Tutulumu Grafiği

Spesmenlerin patolojik incelemesinde 14 olguda (%31,8) tiroid kartilaj invazyonu (şekil 8), 21 olguda (%47,7) 5 mm'yi aşan subglottik uzanım, 27 olguda (%61,4) ön komissür tutulumu görüldü. Olguların hiçbirinde paratrakeal lenf nodu tutulumu yoktu. Tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu olan olgunun postoperatif spesmeninin patolojik incelemesinde kartilaj invazyonu, 10 mm subglottik uzanım ve ön komissür tutulumu mevcuttu (tablo 2).



Şekil 8: Histopatolojik İncelemedeki Tiroid Kartilaj Tutulumu Grafiği

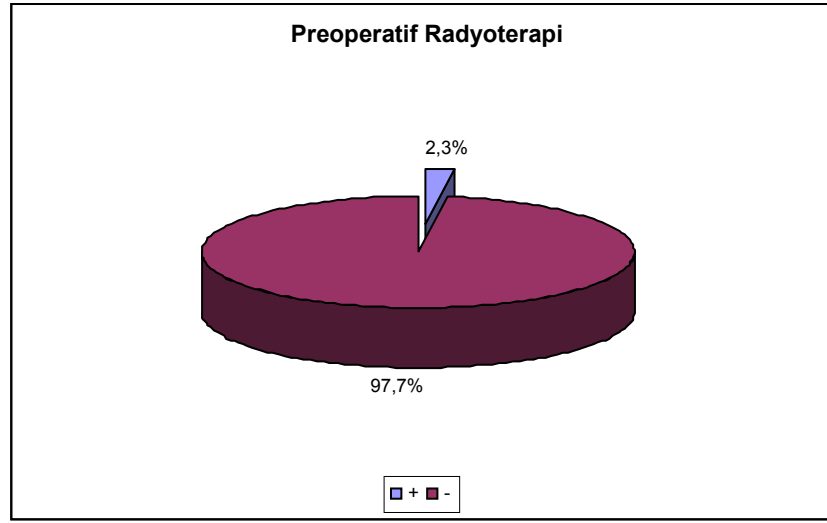
Tablo 3: Preoperatif Trakeotomi, Preoperatif Radyoterapi, İntrooperatif Tiroid Kartilaj Tutulumu Bulgusu, İntrooperatif Tiroid Bezi Tutulumu Bulgusu, Patoloji Spesmeninde Tiroid Kartilaj Tutulumu ve Tiroid Bezi Larengeal Karsinom invazyonu Dağılımı

		N	%
Preoperatif Trakeotomi	+	7	15,9
	-	37	84,1
	Toplam	44	100
Preoperatif Radyoterapi	+	1	2,3
	-	43	97,7
	Toplam	44	100
İntrooperatif Tiroid Kartilaj Tutulumu Bulgusu	+	9	20,5
	-	35	79,5
	Toplam	44	100
İntrooperatif Bez Tutulumu Bulgusu	+	3	6,8
	-	41	93,2
	Toplam	44	100
Histopatolojik Kartilaj Tutulumu	+	14	31,8
	-	30	68,2
	Toplam	44	100
Histopatolojik Tiroid Bezi Tümör İnvazyonu	+	1	2,3
	-	43	97,7
	Toplam	44	100

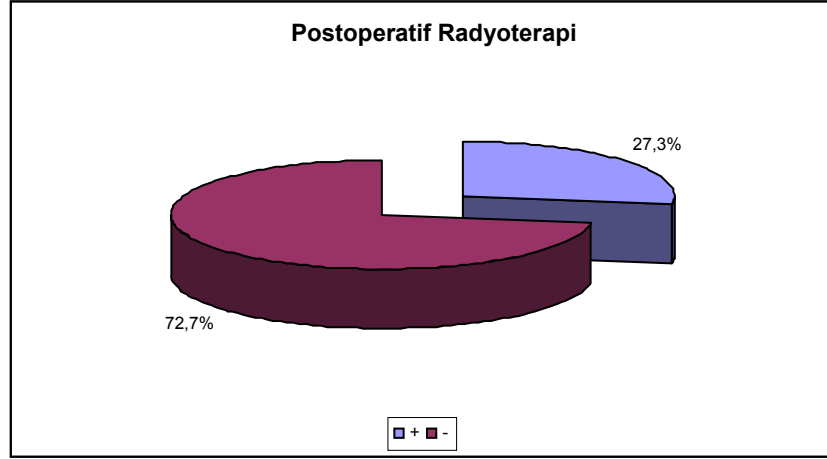
Hemitroidektomi ve istmusektomi uygulanmış 21 olgunun postoperatif tiroid bezi histopatolojik incelemesinde 7 olguda benign koloidal nodül, 6 olguda difüz hiperplazi, 5 olguda normal tiroid dokusu, 1 olguda koloidal

adanematöz hiperplazi ve 1 olguda skuamöz hücreli karsinom invazyonu bulundu.

Cerrahi tedavi olan larenks skuamöz karsinom olgularından 1'i preoperatif radyoterapi tedavisi, (% 2,3) kalan 43 hastanın da 12'si postoperatif radyoterapi tedavisi uygulanmıştır (%27,3). Preoperatif radyoterapi tedavisi uygulanan hastaya total larenjektomi ve hemitiroidektomi-isthmusektomi; postoperatif radyoterapi alan olguların 6'sına total larenjektomi ve hemitiroidektomi-isthmusektomi, 4'üne total larenjektomi, 2'sine krikothyoidopeksi uygulanmıştı. Tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu bulunan olguya total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanmıştı (şekil 9, şekil 10).

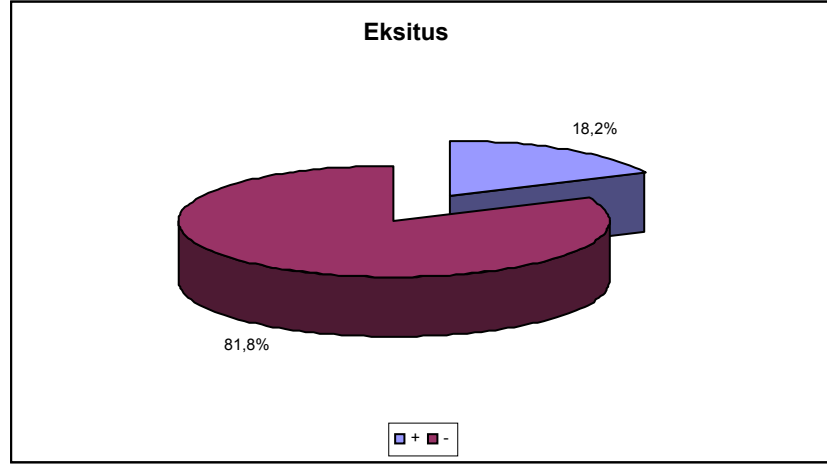


Şekil 9: Preoperatif Radyoterapi Grafiği



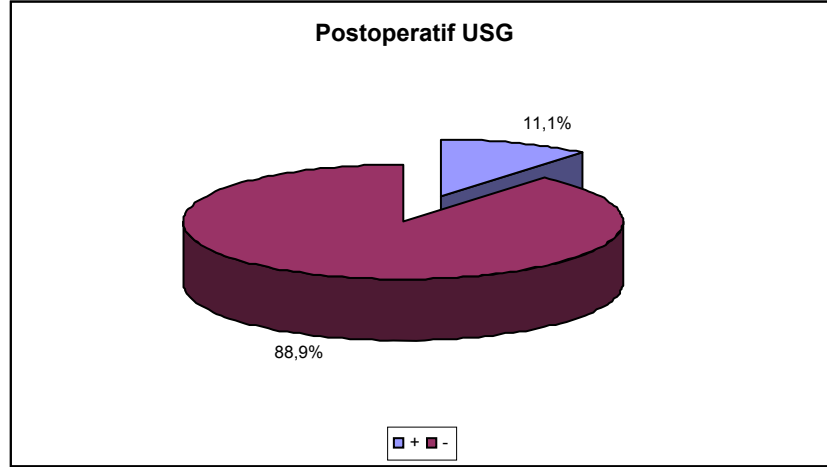
Şekil 10: Postoperatif Radyoterapi Grafiği

Cerrahi tedavi edilen 44 larengeal skuamöz hücreli karsinom olgusunun 8'si ilk 1 yıl içinde kaybedilmiştir (%18,2) (şekil 11). Bu 8 olgunun 5'ine total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi, 1'ine total larenjektomi, 1'ine preoperatif radyoterapi ve total larenjektomi, 1'ine krikohyoidopeksi uygulanmıştı. Olguların ölüm sebepleri krikohyoidopeksi uygulanan olguda aspirasyon pnömonisi, total larenjektomi uygulanan olguda kardiyak arrest, preoperatif radyoterapi ve total larenjektomi uygulanan olguda peristomal nüks, total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanan 5 olguda primer tümörün nüksü şeklindeydi. Eksitus olan 7 total larenjektomi olgusunun 3'üne tümör tarafına ipsilateral hemitiroidektomi, istmusektomi uygulanmıştı. Bu 3 olgunun 1'i tiroid bezine skuamöz hücreli karsinom invazyonu olan olguydu ve bu olgu primer tümörün nüksü sebebiyle postoperatif 2. ayda kaybedildi. Sağlıklı 36 olgunun 1'inde peristomal nüks, 1'inde primer tümörün nüksü görülmüştür. Peristomal nüks görülen olguya near total larenjektomi, primer tümörün nüksü görülen olguya krikohyoidopeksi ve postoperatif radyoterapi uygulanmıştı.



Şekil 11: Eksitus Grafiği

Sağlıklı 36 larenks skuamöz hücreli karsinom olgusuna USG çekildi. Bu 36 olgunun 18'ine hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmıştı. Postoperatif çekilen USG'lerinde 36 olgunun 32'inde normal tiroid dokusu (% 88.9), 4 olguda benign anormal tiroid patolojisi bulundu (%11.1). Benign anormal tiroid patolojileri 1 olguda benign kolloid nodül, 1 olguda multinodüler guatr, 1 olguda tiroid fibrozis 1 olguda tiroidit şeklindeydi. USG'de benign kolloid nodül bulunan olguya total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi, multinodüler guatr bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi, fibrozis bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi, tiroidit bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanmıştı. Olguların hiçbirinde postoperatif USG ile skuamöz hücreli karsinom invazyonunu düşündürecek bulgu saptanmadı (şekil 12).



Şekil 12: Postoperatif USG Grafiği

Tablo 4: Hemitiroidektomi ve İstmusektomi Yapılan Olgular, Postoperatif Radyoterapi Alan Olgular, Eksitus Olan Olgular, Postoperatif USG Çeklien Olgular, Postoperatif Nüks Dağılımı

		N	%
Hemitiroidektomi ve İstmusektomi	Yapılan	21	47,7
	Yapılmayan	23	52,3
	Toplam	44	100
Postoperatif Radyoterapi	Olan	12	27,3
	Olmayan	32	72,7
	Toplam	44	100
Eksitus	Olan	8	18,2
	Olmayan	36	81,8
	Toplam	44	100
Postoperatif USG	Bulgu var	4	11,1
	Bulgu yok	32	88,9
	Toplam	36	100
Postoperatif Nüks	Var	8	19,1
	Yok	34	80,9
	Toplam	42	100

Sağlıklı 36 larenks skuamöz hücreli karsinom olgusunun postoperatif serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri incelendiğinde:

Olguların TSH düzeyleri 0.01 ile 64.41 arasında değişmekte olup; ortalaması 5.06 ± 10.55 ; medyanı 2.95'tir.

Olguların sT3 düzeyleri 1.08 ile 4.01 arasında değişmekte olup; ortalaması 2.72 ± 0.71 ; medyanı 2.82'dir.

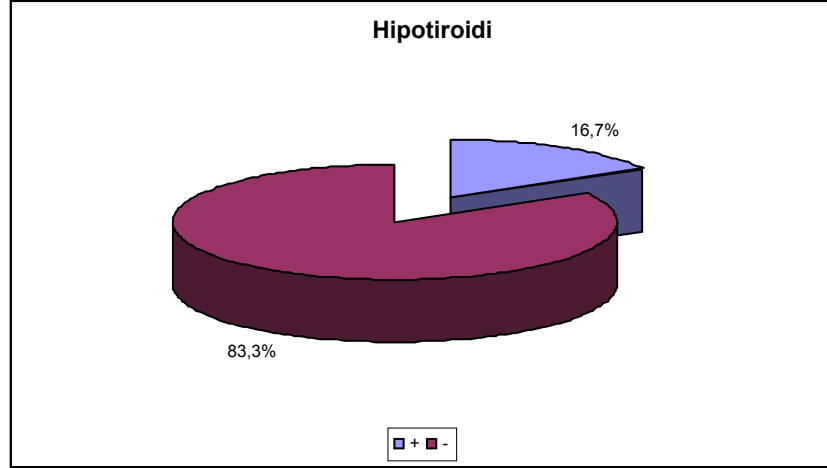
Olguların sT4 düzeyleri 0.01 ile 7.95 arasında değişmekte olup; ortalaması 1.15 ± 1.22 ; medyanı 0.92'dir (tablo 5).

Tablo 5: Postoperatif Hormon Düzeyleri

	Min-Max	Ort±SD	Medyan
TSH	0,01-64,41	5,06±10,55	2,95
sT3	1,08-4,01	2,72±0,71	2,82
sT4	0,01-7,95	1,15±1,22	0,92

Sağlıklı 36 larenks skuamöz hücreli karsinom olgusunun postoperatif serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri incelendiğinde 36 olgunun 6'sında hipotiroidi bulunmuştur (%16,7) (şekil 13). Hipotiroidi bulunan 6 olgunun hepsine total larenjektomi uygulanmıştı. Bu 6 olgunun 3'üne hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi, 2'sine sadece postoperatif radyoterapi, 1'ine sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmıştı. Başka bir deyişle 36 larengeal karsinom olgusundan tedavisinde larengeal cerrahi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 3'ünde (%60), larengeal cerrahi, sadece radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 2'sinde (%40) ve larengeal cerrahi, sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmış 14 olgunun 1'inde hipotiroidi bulundu (%7,1) (tablo 6). Total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanmış hipotiroidi olgularının tedavilerinden sonra ilk olguda 40 ay, 2. olguda 24 ay, 3. olguda 10 ay sonra; total larenjektomi, sadece radyoterapi tedavisi alan hipotiroidi olgularının tedavilerinden sonra ilk olguda 40 ay, 2. olguda 12 ay

sonra; total larenjektomi, sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanan hipotiroidi olgusunda tedavisinden 10 ay sonra serum TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapıldı.



Şekil 13: Hipotiroidi Grafiği

Tablo 6: Hipotiroidi'ye İlişkin Değerlendirmeler

	Hipotiroidi		Toplam
	+	-	
	N (%)	N (%)	
Larengeal cerrahi, Sadece Hemitiroidektomi- istmusektomi	1	13	14
Larengeal Cerrahi, Sadece Radyoterapi	2	3	5
Larengeal Cerrahi, Hemitiroidektomi- istmusektomi ve Radyoterapi	3	2	5
Sadece Larengeal Cerrahi	-	12	12
Toplam	6	30	36

Sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanması ile hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Sadece radyoterapi ile hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Hemitiroidektomi-istmusektomi+ radyoterapi ile hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.05$). Her iki yöntem birden uygulananlarda (hemitiroidektomi-istmusektomi+radyoterapi) hipotiroidi görülme oranı (%60) (5 olguda 3); her iki yöntem birden uygulanmayanlarda (sadece radyoterapi ve sadece hemitiroidektomi-istmusektomi) hipotiroidi görülme oranından (%9,7) (31 olguda 3), anlamlı düzeyde yüksektir. Hiçbir tedavi uygulanmaması ile hipotiroidi arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Anlamlı bir ilişki bulunmama ile birlikte hiçbir tedavi uygulanmayan olgularda hipotiroidi görülmemiştir (tablo 7).

Tablo 7: Hipotiroidi'ye İlişkin İstatistiksel Değerlendirmeler

		Hipotiroidi		P
		+	-	
		n (%)	n (%)	
Sadece Hemiroidektomi-istmusektomi	Var	1 (% 7,1)	13 (% 92,9)	0,370
	Yok	5 (% 22,7)	17 (% 77,3)	
Sadece Radyoterapi	Var	2 (% 40,0)	3 (% 60,0)	0,186
	Yok	4 (% 12,9)	27 (% 87,1)	
Hemiroidektomi-istmusektomi ve Radyoterapi	Var	3 (% 60,0)	2 (% 40,0)	0,024*
	Yok	3 (% 9,7)	28 (% 90,3)	
Hiçbir tedavi olmayan	Var	-	12 (% 100)	0,079
	Yok	6 (% 25,0)	18 (% 75,0)	

Fisher's Exact Test Kullanıldı.

* $p<0.05$

Ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenen olgular ile ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenmeyen olgular arasında eksitus görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenen olgular ve ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenmeyen olgular arasında peristomal nüks görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenen olgular ve ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenmeyen olgular arasında nüks tümör görülmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$) (tablo 8).

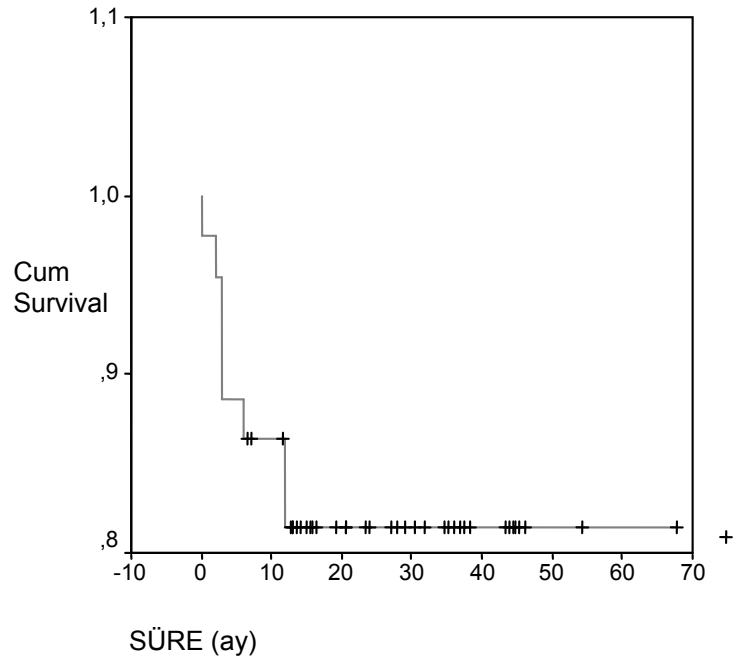
Tablo 8: Postoperatif Tiroid Patolojisine İlişkin Değerlendirmeler

	Hemitiroidektomi-istmusektomi Uygulanan Olgular		<i>P</i>
	+	-	
	N (%)	n (%)	
Ex	3 (% 14,3)	5 (% 21,7)	0,701
Peristomal Nüks	2 (% 9,5)	-	0,222
Nüks Tm	1 (% 4,8)	5 (% 21,7)	0,188

Fisher's Exact Test Kullanıldı.

Çalışmaya alınan 44 olgunun 36'sı (% 81.82) yaşıyorken; 8 ölüm gözlenmiştir. En son ölüm postoperatif 12. ayda görülmüş olup; 12. aydaki sağkalım oranı % 81.43 ve standart hatası %5.94'tür. Ortalama sağkalım süresi 56.11 ay, standart hatası 3.71'dir (şekil 14).

Hastaliksız Sağkalım



Şekil 14: Sağkalım Grafiği

TARTIŞMA

Teorik olarak larengeal kanserli olgularda tümörün tiroid bezini invazyonu komşuluk yolu, lenfatik yol veya hematojen yol ile olur (10,53). Pearson (53), lenfatik embolizasyon (larenks karsinomunun boyuna yayılım yolu) ve hematojen yola göre komşuluk yolu ile daha az dirençli dokulara ekstralarengeal yayılımın nasıl gerçekleştiğinin tam net olmadığını belirtmiştir.

Tiroid bezi ve tiroid istmus 2.,3., ve 4. trakeal halkalar üzerine yerleşmiştir. Vokal kordların anterior komissürü erkeklerde yaklaşık olarak tiroid kartilajın alt ve üst yarılarının orta hatta birleşim yeri, kadınlarda üst ve alt 1/3 kısmın orta noktası hizasındadır (54). Normalde tiroid bezi glottis ve anterior komissür seviyesinin altında bulunur. Tümör anterior komissür ve tiroid kartilajı invaze ettiğinde tiroid istmusu oradan da primidal lobu invaze edebilir (55). Tiroid bezinin posteromedial anatomik komşuluğunda tiroid kartilaj laminası, inferior konstrüktör kas, krikotiroid kas, krikotiroid membran, krikoid kartilaj, krikotrakeal membran, üst trakeal kartilajlar ve ösafagus bulunur. Tiroid bezi boyun viseral fasya kompartmanı içinde yer alır. Tiroid bezi cerrahi kapsülü de denilen gerçek ya da viseral tiroid kapsülü ile kuşatılmıştır (56,57). Tiroid bezi gerçek kapsülün dış tarafında yalancı tiroid kapsülü, peritiroid kılıf veya tiroid fasya da adı denilen başka bir ince fasya ile de kuşatılmıştır. Bazen bezin arka tarafında bu fasya devam etmez ve pretrakeal faysanın bir bölümünü oluşturur (4). Anteriorda ise tiroid fasya infrahyoid kaslarla temas halindedir. Tiroid bezin trakeaya komşu olan yüzünde Berry's ligamenti boyunca kolay diseksiyona izin veren interfasyal bir plan yoktur. Bu yüzden trakeaya uzanmış, tiroid bezine doğrudan tümör invazyonu yapan larengeal tümörlerde tümörün eksizyonu zor olur (57).

Ektralarengeal tümör yayılımına en uygun yerler tiroid kartilajdaki anterior açığı ve krikotiroid membrandır (58). Tiroid kartilajın anterior açığı, Broyle ligamentinin iç perikondriuma penetre ederek kartilaja doğrudan temas

ettiği yerdir (59,60). Perikondrial örtünün bu zayıf yeri tiroid kartilajın anteior açısının tümör destrüskiyonuna en çok maruz kaldığı yerdir (2,3).

Larenksin bölümleri tümörün komşuluk yolu ile yayılımının şeklini belirler. Tipik olarak tümör daha az dirençli dokulara doğru ilerler (3). Ektralarengeal tümör yayılımının belirlenmesindeki en önemli boşluk paraglottik boşluktur. Tukcer ve Smith (61), paraglottik boşluğu anterolateralde tiroid kartilaj, inferomedialde konus elastikus, medialde ventikül ve kuadrangüler membran, posteriorda da piriform sinüs mukozası ile çevrili boşluk olarak tanımlamışlardır. Tümör paraglottik boşluğa girdiğinde medialdeki konus elastikus varlığı yüzünden tiroid kartilaj ala lateralinden aşağıya ilerler. Sonrasında lezyon krikotiroid membrandan dışarı doğru tiroid bezine yakın olarak larenks dışına çıkar (60,62,63). Ventrikülün lateral duvarı ve piriform sinüsün posterolateral duvarı tümörün paraglottik boşluğa doğrudan geçişine izin verir. Ventriküle (transglottik tümörler) ve piriform sinüse ulaşmış kanserler larenksin intrenksek kaslarına penetre olmadan önce paraglottik alana giriş yapabilirler. Tiroid bezi lobları paraglottik alanı veya subglottik alanı invaze etmiş, tiroid katilaj laminasına, krikotiroid membrana, krikotiroid kasa, krikoid katilaja veya krikotrakeal membrana ulaşmış endolarengeal tümörlerde risk altındadır (51). Bu anatomik özellik birçok araştırmacının neden defalarca transglottik kanserlerdeki yüksek mortalite ve kartilaj invazyonu riskini belirttiğini açıklar (51,58,63-67).

Kartilajlardaki destrüksiyon alanları, paragottik tümörlerin yayılma odakları tarafından belirlenirken aslında bu destrüksiyon alanları larenksin kıkırdaklarının tipik olarak ossifiye olmuş alanlarıdır. Gregor ve Hammond (68) ossifiye olmuş kartilajın tümör invazyonuna hassas olduğunu göstermiştir. Erkek larenks kıkırdakların aynı yaştaki kadın larenks kıkırdaklarına göre daha önce ossifiye olduğu için erkekler larengeal kartilaj destrüksiyonuna daha eğilimlidirler. Çalışmamızdaki tiroid bezine larengeal skuamöz hücreli karsinom invazyonu olan olgunun erkek olması bu sebeple açıklanabilir.

İntraoperatif olarak larengeal kartilaj destrüksiyonu bulgusunun varlığı olan olgularda büyük oranla tiroid bezine tümör invazyonu vardır. Biel ve Maisel (12), glottik (%31) ve subglottik (%60) tümörlerin %24'ünde kartilaj invazyonunu göstermişler, kartilaj invazyonu olan tümörlerin % 5'inde tiroid bezine tümör invazyonu bulmuşlardır. Brennan (11), intraoperatif olarak larengeal kartilaj invazyonunu 247 olgunun 22'sinde göstermiş ve tiroid bezi larengeal karsinom invazyonu olan tüm olgularda tiroid kartilaj invazyonunu göstermiştir. Reed (69), araştırmasında, 27 larenjektomi olgusu incelemiş, spesmenlerin %11'inde de tiroid kartilaj invazyonu, %13'ünde tiroid bezi tümör invazyonu bulmuştur. Sestions (70), 791 larengeal ve hipofarengeal skuamöz hücreli karsinom olgusunu incelemiş olguların sadece %1'inde (6 olgu) tiroid bezi tümör invazyonu bulmuştur. Subglottik tümörlerin %21'inde (183 olguda 38), glottik tümörlerin %11'inde (410 olguda 45), inferior hipofarengeal tümörlerin de % 8'inde (167 olguda 13) tiroid kartilaj invazyonu ve tüm serinin %1'inde de tiroid bezine tümör invazyonu bulmuştur. Bununla birlikte tiroid bezi tümör invazyonu olan olguların kötü prognozlu olduklarını, 6 olgunun 5'inin tümör rekürrensi sebebiyle 3 sene içinde kaybediğini belirtmişlerdir. McGravan ve arkadaşları (71), en blok larenjektomi ve radikal boyun diseksiyonu yaptıkları 96 olgunun klinik ve patolojik bulgularını incelemişler ve bu olguların kartilaj invazyonu ve krikotiroid membran invazyonunu araştırmışlardır. Olguların hiçbirisinde tiroid bezine tümör invazyonu bulgusu bulamamışlardır. Harrison (9), glottik-subglottik ve sadece glottik tümörü olan 25 olgunun 5'inde tiroid bezine tümör invazyonu bulmuş ve tiroid bezi loblarına herhangi nonpalpabl metastaztan kaçınmak için ipsilateral veya total tiroidektomi önermiştir. Tiroid kartilaj erezyonu ya da anterior komüssürde lezyon olması durumunda tiroid bezinden biyopsi alınarak frozen section yapılmasını ve parsiyel tiroidektomi uygulanmasını önermiştir. Kirchner ve arkadaşları (62) inceledikleri olgularda, transglottik tümörlerin %76'sında (42 olguda 32) tiroid ya da krikoid kartilaj invazyonu bulmuşlar fakat olguların hiç birinde tiroid bezine tümör invazyonu bulamamışlardır.

Bizim çalışmamızda, postoperatif patolojik incelemelerde supraglottik tümörlerin %18,2'inde, glottik tümörlerin %20'sinde, transglottik tümörlerin %39,2'sinde genel olarak da 44 olgunun 14'dünde transkartilajinöz tümör invazyonu bulundu (%31,8). Cerrahi sırasında inspeksiyon ve palpasyon ile 14 olgunun 9'u fark edildi (%64,2). Fark edilen 9 olgunun 8'i transglottik tümördü (%88,8). Bu 9 olgunun 5'ine total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 3'üne total larenjektomi, 1'ine near total larenjektomi uygulandı (9 olgunun 5'ine hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı). Bu 5 olgunun 1'inde postoperatif patolojik incelemede tiroid bezine tümör invazyonu görüldü. Olgu evre IVb larengeal skuamöz hücreli karsinomuydu. Ayrıca olgunun preoperatif bilgisayarlı tomografi görüntülemesinde de tirod kartilaja larengeal karsinom invazyonu mevcuttu fakat tiroid bezine tümör invazyonu yoktu. Bununla beraber olgunun cerrahi sırasında tiroid bezinde inspeksiyon ve palpasyonla larengeal karsinom invazyonunu düşündüren kitle mevcuttu. Postoperatif patoloji incelemelerinde tiroid kartilaja ve tiroid bezine tümör invazyonu gösterildi.

İntraoperatif olarak tiroid dokusunda kitle tespit edilen olgularda büyük oranla tiroid bezine tümör invazyonu şüphesi vardır. Brennan (11) yaptığı araştırmada 247 larengeal karsinom olgununun 17'sinde intraoperatif olarak tiroid kitlesi tespit etmiş ve tirod kitlesi tespit edilen tarafa hemitiroidektomi uygulamıştır. Bu 17 olgunun 8'inde postoperatif patolojik incelemede larengeal karsinom invazyonu tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda 44 olgunun 3'ünde (%6,8) inspeksiyon ve palpasyonla tiroid bezi tutulumu düşündüren tiroid bezinde kitle tespit edildi. Bu 3 olguya tiroid bezinde tespit edilen kitle tarafına hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı ve olguların 1'inde tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu tespit edildi.

Tümörün ekstalarengeal yayılımının bir diğer yolu ise tiroid bezine doğru lenfatik embolizasyondur. Welsh (72), larenkse koloidal altın (Au 198)

enjekte etmiş ve ipsilateral paratrakeal lenf nodlarının %96'sında, Au 198'i izlemiştir. Bununla birlikte lenf nodlarının injeksiyonu, lenfatik toplayıcı kanallar ve anatomik bölgeler kanserin yayılma yollarını açıklamakta yeterli değildir. Tümörün kitle etkisi sebebiyle anormal basınç oluşur. Bu basınç sonucu frajil damarların endotel tabakası zarar görür. Lenfatik ve venöz kanallar arasındaki bariyer bozulur (19). Çalışmamızda tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu olan olguda lokal rekürrens 2 ay içine görüldü. Fakat olguda tiroid bezine tümör invazyonunun lenfatik yolla oluştuğunun kanıtı yoktu. Zaten literatürde lenfatik yolla tiroid bezine tümör ünvasyonunun kanıtlamanın zor olduğu belirtilmiş ve sadece 11 olguda bu yolla invazyon bildirilmiştir (10,12,64,73,74).

Tiroid bezi, larengeal kanserin ekstralarengeal dokulara yayıldığı ve subglottik alana uzandığı durumlarda risk altındadır. Subglottik bölge, piriform sinüs ve postkrikoid alan gibi lareksin alanları ekstralarengeal yayılım için hassas alanlardır (2,5,75). Subglottik alana ve krikoid alana ulaşmış tümörler tiroid bezine de ulaşabilir ve aynı zamanda bu durum tümörün peristomal rekürrensini de sebebidir (51,76). Subglottik alan lenfatik yollar açısından zengin bir bölgedir. Glottik ve supraglottik bölgedeki süperior larengeal damarlara eşlik eden lenfatik drenajdan farklı olarak subglottik bölgenin iki lenfatik drenaj sistemi vardır. Biri inferior larengeal damarları takip edip derin juguler zincire ulaşır. Öteki ön tarafta krikotiroid membrandan geçerek prelarengeal ve paratrakeal lenf nodlarına, posterolateral bölgede de krikotrakeal membrandan geçerek paratrakeal lenf nodlarına ulaşır. Bütün bu lenf nodları tiroid beze yakın yerleşimdedir. Bu sebeplerden dolayı subglottik tümörler tiroid bezini direkt veya indirekt yolla invaze edebilirler. Postoperatif dönemde sürvinin iyi olabilmesi için agresiv tedavi yapılmalıdır. Potansiyel tümörün krikotiroid membranı delerek, lenfatik yolla ya da doğrudan tiroid bezi invazse etmesinden ötürü ipsilateral tiroidektominin total larenjektomi uygulanması gereken tümör olgularında yapılması tavsiye edilmektedir (11). Yuen (54), %16'sında subglottik uzanım olan 226 total larenjektomi olgusunun

%4'ünde tiroid bezine tümör invazyonu bulmuştur. Fagan ve Kaye (20), 102 ileri evre larengeal kanserin %2'sinde tiroid bezine tümör invazyonu göstermişlerdir. Olguların 25'inde subglottik uzanım saptamışlardır.

Araştırmamızdaki 44 olgunun 12'sinde 10 mm'den fazla subglottik alana uzanım görülmüştür. Subglottik uzanımı 10 mm'yi geçen olguların 9'una total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 2'sine near total larenjektomi ve hemitiroidektomi-istmusektomi, 1'ine total larenjektomi uygulandı. Toplamda 12 olgunun 11'ine larengeal tümör tarafına hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı ve olguların 1'inde tiroid bezine tümör invazyonu bulundu. Modlin ve Ogura'nın da dahil olduğu birçok yazar, larengeal kanserin peristomal nüksü bulunan 50 olguyu incelemişler ve tiroid bezin alınmasıyla stomal nüks arasında bir ilişki kuramamışlardır (77-79). Bizim araştırmamızda da hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanan olguların 2'sinde cerrahi tedaviden 1-3 yıl içinde peristomal nüks gözlenmiştir ancak araştırmamızda hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanması ile peristomal nüks arasında bir ilişki kurulamamıştır.

Harrison (9) subglottik uzanımı olan tümörlerin %60'ında paratrakeal lenf nodu metastazı bulmuştur. Tiroid kıkırdak invazyonu ve bilateral paratrakeal ve pretrakeal lenf nodu tutulumu olanlarda total tiroidektomi yapılmasını önermiştir. Biz ise, araştırmamızda tiroid bezine tümör invazyonu bulunan olguda paratrakeal lenf nodu saptamadık.

Tiroid bezine tümör invazyonunun sonunucu ve en iyi açıklanmış yayılım şekli hematojen yolla yayılım şeklidir. Tiroid bez, adrenal bez gibi büyüklüğüne oranla vücudun en çok kanlanan organlarından biridir. Bundan dolayı vasküler bezlere kan yoluyla yayılım büyük metastazlara yol açar ve çoğunlukla kötü pronozludur (59).

Tümör differansiyasyon derecesi ile tiroid glanda skuamöz hücreli karsinom metastası arasında bir ilişki kurulamamıştır(11). Araştırmamızdaki tiroid bezine invazyon bulunan olguda orta derecede tümör diferansiye skuamöz hücreli larenks karsinomuydu.

Brennan ve Meyers (11) araştırdıkları 247 larengeal karsinom olgusunda olguların 74'üne preoperatif trakeotomi açmışlar ve bu olguların 5'inde tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu bulmuşlardır. Çalışmamızda 44 primer larenks skuamöz karsinom olgusunun 7'sine tümör dokusunun kitle etkisi ile solunum sıkıntısı geliştiği için preoperatif trekeotomi açılmıştı (%15,9). Bu 7 olgunun 5'ine total larenjektomi, ipsilateral hemitiroidektomi-istmusektomi, 2'sine total larenjektomi uygulanmıştı. Preoperatif trakeotomi açılmış ve ameliyatına hemitiroidektomi-istmusektomi eklenen 5 olgunun 1'inde postoperatif tiroid bezi patolojik incelemesinde tiroid bezine skuamöz hücreli karsinom invazyonu bulundu. Ameliyata hemitiroidektomi-istmusektomi eklenmeyen 2 olgu pimer tümörün nüksü sebebiyle kaybedilmiştir. Preoperatif trakeotomi açılan 7 olgunun hiçbirinde postoperatif peristomal rekürrens gözlenmemiştir.

Postoperatif tiroid bezi spesmenleri incelendiğinde hemitiroidektomi ve istmusektomi uygulanmış 21 olgunun 6'sında normal tiroid dokusu (%28,5), 7'sinde benign kolloidal nodül (%33,3), 6'sında diffüz hiperplazi(%28,5), 1 olguda kolloidal adenamatöz hiperplazi ve 1 olguda da larengeal karsinom invazyonu bulunmuştur (%4).

Postoperatif sağlıklı 36 larenks skuamöz hücreli karsinom olgusuna USG çekildi. Bu 36 olgunun 18'ine hemitiroidektomi ve istmusektomi uygulanmıştı. Postoperatif çekilen USG'lerinde 36 olgunun 32'inde normal tiroid dokusu (%88,9), 4 olguda benign anormal tiroid patolojisi bulundu (%11,1). Benign anormal tiroid patolojileri 1 olguda benign kolloid nodül, 1 olguda multinodüler guatr, 1 olguda tiroid fibrozis 1 olguda tiroidit

şeklindeydi. USG’de benign kolloid nodül bulunan olguya total larenjektomi ve postoperatif radyoterapi, multinodüler guatr bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi, fibrozis bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi, tiroidit bulunan olguya total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanmıştı. Olguların hiçbirinde postoperatif USG ile skuamöz hücreli karsinom invazyonunu düşündürecek bulgu saptanmadı Otopsi sonuçlarına göre yetişkin kadınların %22’sinde ve yetişkin erkeklerin %7 sinde difüz tiroidit gösterilmiştir. Normal popülasyona göre larengeal kanser olgularında postoperatif dönemde görülen tiroid fibrozis ve tiroidit postoperatif radyoterepi tedavisine sekonder geliştiği için bu olgularda postoperatif dönemde gelişen hipotiroidizmin sebebi olabilir (16). Çalışmamızda postoperatif USG ile tiroid fibrozis ve tiroidit bulunan olguların postoperatif serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri incelendiğinde hipotiroidizm bulunmuştur.

Baş-boyun kanserli olgularda hemitiroidektomi sonrası hipotiroidizm gelişmesi birçok yayında belirtilmiştir. Her ne kadar geride bir tiroid lobu bırakılsa da, bunun diseke ediliyor olması damarlanmasının bozulmasına ve yeterli kompensasyon yapamamasına neden olmaktadır (11,16,20). Aynı şekilde postoperatif radyoterapi de hipotiroidizm insidansını arttırmaktadır. Baş-boyun kanserlerin tedavisinde ipsilateral hemitiroidektomi ve radyoterapi tedavisinin birlikte kullanımı sonucu geç yara iyileşmesi, kardiak morbidite ve mental depresyon sekelleri sonucuna yol açan hipotiroidi oranları artmaktadır. Klinik hipotiroidi saptanan olgularda kilo alımı, soğuğa tahammülsüzlük, kuvvet kaybı, konstipasyon gibi hipotiroidi semptomları da görülebilir (80).

Kim, Farley ve Dobbs (81-83), boyunda kitle şikayeti ile başvuran ve tedavisinde sadece radyoterapi verilen lenfomalı olgularda hipotiroidizmi araştırmışlar ve hipotiroidizm oranlarını sırasıyla %33, %40, %41 bulmuşlardır. Biel ve Maisel (12), 261 larengeal kanserli olguda hipotiroidizm oranlarını

hesaplamışlar radyoterapi, hemitiroidektomi tedavisi olan olgularda hipotiroidi oranı %70, sadece radyoterapi tedavisi olan olgularda %38, sadece hemitiroidektomi tedavisi olanlarda %23 olarak bulmuşlardır. Murken ve Duval (84), preoperatif radyoterapi, larenjektomi ve hemitiroidektomi uygulanmış 12 olgunun 8'inde (%66) hipotiroidizm bulmuşlardır. Vrabec ve Heffron (85), radyoterapi ve cerrahi tedavisi olmuş 196 baş-boyun kanserli olguyu incelemişler radyoterapi ve hemitiroidektomi tedavisi olan olguların %66'sında, sadece radyoterapi tedavisi olan olguların %14'ünde, radyoterapi ve cerrahi tedavisi olan ancak hemitiroidektomi tedavisi olmayan olguların da %21,7'sinde hipotiroidizm bulmuşlardır. Palmer ve arkadaşları (86), total larenjektomi, tiroid lobektomi, radyoterapi tedavisi olmuş 44 olguda hipotiroidizm oranını %44 bulmuşlardır. Alexander ve arkadaşları (18), hemitiroidektomi ve radyasyon tedavisi olan olgularda hipotiroidi oranı %55, sadece hemitiroidektomi olanlarda ise hipotiroidi oranı %22 olarak bulmuşlardır. Ayrıca postoperatif yara iyileşmesindeki zorluklar ve mental depresyonun hipotiroidizm ile bağlantılı olduğuna dikkat çekmişlerdir. Buisset ve arkadaşları (87), larenks ve hipofarenks kanseri nedeniyle ameliyat ettikleri 32 olguda, tiroid rezeksiyonu yapmadan cerrahi ve radyoterapi uyguladıkları grupta %20, cerrahiye tiroid rezeksiyonun da eklendiği grupta ise %58 oranında hipotiroidi geliştiğini bildirmişlerdir. Liennig ve arkadaşları (88), larenjektomi ve hemitiroidektomiden sonra radyoterapi uygulanan olgularda hipotiroidi sıklığını %65 bulmuşlardır.

Tedavi edilen sağlıklı 36 larenks skuamöz hücreli karsinom olgusunun postoperatif serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri incelendiğinde 6 olguda hipotiroidi bulunmuştur (%16,7). Hipotiroidi bulunan 6 olgunun hepsine total larenjektomi uygulanmıştı. Bu 6 olgunun 3'üne hemitiroidektomi-isthmusektomi ve postoperatif radyoterapi, 2'sine sadece postoperatif radyoterapi, 1'ine sadece hemitiroidektomi-isthmusektomi uygulanmıştı. Başka bir deyişle 36 larengeal karsinom olgusundan tedavisinde larengeal cerrahi, hemitiroidektomi-isthmusektomi ve radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 3'ünde

(%60), larengeal cerrahi, sadece radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 2'sinde (%40) ve larengeal cerrahi, sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmış 14 olgunun 1'inde hipotiroidi bulundu (%7,1). Total larenjektomi, hemitiroidektomi-istmusektomi ve postoperatif radyoterapi uygulanmış hipotiroidi olgularının tedavilerinden sonra ilk olguda 40 ay, 2. olguda 24 ay, 3. olguda 10 ay sonra; total larenjektomi, sadece radyoterapi tedavisi alan hipotiroidi olgularının tedavilerinden sonra ilk olguda 40 ay, 2. olguda 12 ay sonra; total larenjektomi, sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanan hipotiroidi olgusunda tedavisinden 10 ay sonra serum TSH, sT3 ve sT4 ölçümleri yapıldı.

Çalışmamızda sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanması ile hipotiroidi ve sadece radyoterapi uygulanması ile hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak hemitiroidektomi-istmusektomi ve radyoterapinin birlikte uygulanması ile hipotiroidi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Her iki yöntem birden uygulananlarda (hemitiroidektomi-istmusektomi ve radyoterapi) hipotiroidi görülme oranı (%60) (5 olguda 3); her iki yöntem birden uygulanmayanlarda (sadece radyoterapi ve sadece hemitiroidektomi-istmusektomi) hipotiroidi görülme oranından (%9,7) (31 olguda 3), anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır. Hiçbir tedavi uygulanmaması ile hipotiroidi arasında anlamlılığa yakın olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte hiçbir tedavi uygulanmayan olgularda hipotiroidi görülmemiştir.

SONUÇ

Çalışmamızda Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Şubat 2002 ve Şubat 2007 tarihleri arasında skuamöz hücreli karsinom tanısı ile larenjektomi operasyonu uygulanmış 44 olgu incelenerek primer tümörün tiroid bezine invazyonunu araştırdık. Cerrahi tedavi edilen sağlıklı 36 olgunun postoperatif USG'leri çekilerek postoperatif dönemde tiroid bezinde oluşabilecek primer tümör invazyonunu ve olguların serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri saptayarak uygulanan cerrahinin ve postoperatif radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırdık.

İncelenen 44 olgunun 21'ine tümör tarafına hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmıştı. Bu olguların 1'inde larengeal karsinomun tiroid bezine invazyonu bulundu. Olgu, TNM sınıflamasına göre T4aN3, evre 4b ve subglottik uzanımı 10 mm olan, iyi differansiye, transglottik skuamöz hücreli larenks karsinomuydu. Olguda intraoperatif olarak inspeksiyon ve palpasyonla tiroid kıkırdağa ve tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu bulunmaktaydı.

Sağlıklı 36 olgunun postoperatif çekilen USG'lerinde olguların hiçbirinde skuamöz hücreli larengeal karsinom invazyonunu düşündürecek bulgu saptanmadı. Olguların postoperatif serum TSH, sT3 ve sT4 düzeyleri incelendiğinde 6 olguda hipotiroidi bulundu. Bu 6 olgunun 3'üne hemitiroidektomi ve radyoterapi, 2'sine sadece radyoterapi ve 1'ine de sadece hemitiroidektomi uygulanmıştı. Başka bir deyişle 36 larengeal karsinom olgusundan tedavisinde hemitiroidektomi-istmusektomi ve radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 3'ünde (%60), sadece radyoterapi uygulanmış 5 olgunun 2'sinde (%40) ve larengeal cerrahi, sadece hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmış 14 olgunun 1'inde hipotiroidi bulundu (%7,1).

Görüldüğü gibi, larenjektomi ile birlikte hemitiroidektomi yapılan ve cerrahi tedaviden sonra radyoterapi uygulanan grupta tiroid fonksiyonlarının bozulma sıklığı en yüksektir. Bu iyatrojenik cerrahi hipotiroidizmden korunmak için tiroid lobektomi sadece gerekli olduğu şu hallerde yapılmalıdır:

1. İntraoperatif inspeksiyon ve palpasyon ile tiroid bezinde kitle bulunması: İntraoperatif olarak tiroide kitle tespit edilen olan olgularda büyük oranla tiroid bezine tümör invazyonu şüphesi vardır. Çalışmamızda intraoperatif 3 olguda tiroid bezinde inspeksiyon ve palpasyon ile larengeal karsinom invazyonu düşündüren tümör tarafında kitle mevcuttu. Postoperatif patolojik incelemede olguların 1'inde larengeal karsinom invazyonu bulundu.

2. Subglottik alana uzanımı 10 mm'den fazla olan translottik veya subglottik tümörlerde: Bu tümörler peritrakeal lenf nodlarına invazyon yapma eğilimindedirler. Çalışmamızda sublottik alana uzanımı 10 mm'nin üzerinde olan 11 larengeal skuamöz hücreli karsinom olgusuna hemitiroidektomi-istmusektomi uygulanmıştı. Bu olguların 1'inde tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu bulundu.

3. İntraoperatif transkartilajenöz invazyonu olan translottik tümörler. İntraoperatif olarak tiroid kartilaj destrüksiyonu bulgusunun varlığı olan olgularda büyük oranla tiroid bezine tümör invazyonu vardır. Transglotik kanserlerde tiroid kıkırdak veya krikotiroid membran yan tarafından komşu tiroid lobu direkt olarak infiltre olabilir. Çalışmamızda intraoperatif olarak inspeksiyon ve palpasyonla tiroid kartilaj tutulumu bulgusu tespit edilen 5 translottik skuamöz hücreli larenks kanseri olgusuna hemitiroidektomi-istmusektomi uygulandı. 5 olgunun 1'inde postoperatif patolojik incelemede tiroid bezine tümör invazyonu görüldü.

ÖZET

Larenks kanserinin tedavisinde cerrahi tedavi halen ilk sırada yer almaktadır. Total larenjektomi özellikle T3 ve T4 hastalarda sıklıkla uygulanmaktadır. Bazı yayınlarda ekstralarengeal veya subglottik bölgeye tümör yayılımı mevcutsa larenjektomiye ek olarak tiroidektominin de yapılmasını önermektedir. Postoperatif dönemde radyoterapi uygulanması ile hipotiroidi gibi beklenmedik komplikasyonlar gelişebilmektedir. Bu çalışmamızda larenks kanserinin tedavisinde tiroidektominin gerekli olup olmadığını, uygulanan hemitiroidektomi ve postoperatif radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmada Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Şubat 2002 ve Şubat 2007 tarihleri arasında skuamöz hücreli karsinom tanısı ile larenjektomi operasyonu uygulanmış 44 olgu incelenerek primer tümörün tiroid bezine invazyonu araştırıldı. Cerrahi tedavi edilen sağlıklı 36 olgunun postoperatif USG'leri çekilerek postoperatif dönemde tiroid bezinde oluşabilecek primer tümör invazyonu incelendi. Olguların serum sT3, sT4 ve TSH düzeyleri saptayarak uygulanan cerrahinin ve postoperatif radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerindeki etkisi araştırıldı.

İncelenen 44 hastanın 1'inde larengeal karsinomun tiroid bezine invazyonu mevcuttu. TNM sınıflamasına göre T4aN3, evre 4b ve subglottik uzanımı 10 mm olan, iyi differansiye, transglottik skuamöz hücreli larenks karsinomuydu. Ayrıca olguda intraoperatif olarak inspeksiyon ve palpasyonla tiroid kıkırdağa ve tiroid bezine larengeal karsinom invazyonu tespit edilmişti. Cerrahi tedavi alan sağlıklı 36 olgunun postoperatif USG'lerinde olguların hiçbirinde tiroid bezine primer tümör invazyonu bulgusu yoktu. Postoperatif dönemde serum TSH, sT3, sT4 düzeyleri incelendiğinde 6 olguda hipotiroidizm bulundu. Bu 6 olgunun 3'üne hemitiroidektomi ve radyoterapi, 2'sine sadece radyoterapi ve 1'ine de sadece hemitiroidektomi uygulanmıştı.

Bu bulgular dikkate alındığında larenjektomi sırasında eş zamanlı olarak tiroidektominin ancak seçilmiş olgularda yapılması gerektir. Bu olgular intraoperatif inspeksiyon ve palpasyon ile tiroid bezinde kitle bulunanlar, subglottik alana uzanımı 10 mm'den fazla olan transglottik veya subglottik tümörler, intraoperatif transkartilajenöz invazyonu olan transglottik tümörler olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al. Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:1047-51.
2. Harrison DF. Thyroid gland in the management of the laryngopharyngeal cancer. Arch Otolaryngol. 1973;97:301-302.
3. Tucker HM. The larynx. theime medical publiserhs. New York. 1998; pp:1-9, 33-78, 268-306.
4. Bailey BJ, Biller HF. Surgery of larynx. Pheiladelphia. WB Sunders Co. 1985; pp:3-26, 243-278, 293-331.
5. Silver CE. Surgery of cancer of larynx. New York. Churcill Livingstone. 1981;pp:13-81.
6. Murken RE, Duvall AJ. Hypothyroidism following combined carcinoma laryngopharnx. Laryngoscope. 1972;82:1306-1314.
7. Biel MA, Maisel RH. Indications for performing hemythroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. Am J Surg. 1985;150:145-439.
8. Sparano A, Chernock R, Laccourreye O, et al. Predictors of Thyroid Gland Invasion in Glottic Squamous Cell Carcinoma. Laryngoscope. 2005;115:1247-1250.
9. Harrison DFN. The pathology and management of the subglottic cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1971;80:6-12.
10. Gilbert RW, Cullen RJ, Von Nostrand, et al. Prognostic significance of thyroid gland involvement in larygeal carcinoma. Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg. 1986;112:856.
11. Brennan MA, Meyers AD, Jafek BW. The intraoperative management of the thyroid gland during laryngectomy. Laryngosgocpe. 1991;101:929-934.
12. Biel MA, Maisel RH. Indications for performing hemythroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. Am J Surg. 1985;150:145-439.

13. Tami TA, Gomez P, Parker GS, et al. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. *Am J Otolaryngol.* 1992;13:357-362.
14. Hoyt DJ. The effect of head and neck radiation therapy on voice quality. *Laryngoscope.* 1992;102:477.
15. Smel W. Role of radiation therapy in the management of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope.* 1993;103: 663.
16. Ingbar SH, Braverman LE. *The thyroid (5th ed.)*. Philadelphia. JB Lippincott Co. 1986; pp:610-686.
17. Uzunalioglu A. Hipotroidi. In: Koloğlu S, editör. *Temel Klinik ve Endokrinoloji*. 1.baskı. Ankara: Kozan Ofset Yayıncılık. 1996;s:243-246.
18. Alexander MV, Zajtchuk JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing occurrence after head and radiation surgery. *Arc Otolaryngol.* 1982;108:289-291.
19. Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98:267-268.
20. Fagan JJ, Kaye PV. Management of the thyroid gland with larygectomy for cT3 glottic carcinomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1997;22:7-12.
21. Çimen A. Larenks anatomisi. *Anatomi (5. baskı)*. Bursa. Uludağ Üniversitesi Basımevi. 1995;s:332-336.
22. Kaya S. Larenksin anatomisi ve fizyolojisi. *Larenks Hastalıkları*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi. 2002; Bölüm 1,2:s:19-75.
23. Carl E. Silver M.D. *Laryngeal Cancer*. New York. Thieme Medical Publishers. 1991;pp:14-21.
24. Cummings W Charles, et al. *Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery (4th ed)*. Philadelphia. Elviesier mosby. 2005;pp:1823-1834.
25. Özyar E. Baş-boyun malignansilerinde radyoterapi. Çelik O (ed): *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi*. İstanbul. 2002;s:934-949.

26. Meredith AP, Randall CJ, Shaw HJ. Advanced laryngeal cancer: A management perspective. *J Laryngol Otol.* 1987;101:1046-1054.
27. Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA. Management of advanced glottic cancer: A 10 year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1979;5:899-904.
28. Karadeniz AN. Baş-boyun ve tiroid kanserleri. Topuz E, Aydiner A, Karadeniz AN (ed). *Klinik Onkoloji.* 2000;s:161-
29. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. in: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg S A (eds). *Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th ed).* Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2001; pp:861-885.
30. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, et al. Larynx. Perez CA, Brady LW (eds) *Textbook of radiation oncology (3rd ed).* Philadelphia. Lippincott-Raven. 1998;pp:897-1180.
31. Norris JM, Cady B. Larynx and hypofarenx cancer. Leibel SA, Phillips TL (eds). *Textbook of radiation oncology.* Philadelphia. WB Saunders Company 1998; pp:412-456.
32. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, et al. Larynx, in Perez CA, Brady LW, Halperin EC, et al (eds):*Principles and Practice of Radiation Oncology (4th ed).* Philadelphia. Lippincott Williams&Wilkins. 2004;pp:1094-1116.
33. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
34. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931. Postoperative irradiation with or without concomitant
35. De Stefani A, Magnano M, Cavalot A, et al. Adjuvant radiotherapy influences the survival of patients with squamous carcinoma of the head

- and neck who have poor prognoses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123(5):630-6.
36. Bailey BJ. Glottic cancer, in *Surgery of the Larynx*, Bailey BJ, Biler HF (ed). Philadelphia W.B. Saunders Company. 1985;pp:257.
 37. Fisher AJ, Caldarelli DD, et al. Glottic cancer. Surgical salvage for radiation failure. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg.*1986;112:519.
 38. Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA. Management of advanced glottic cancer: A 10 year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1979;5:899-904.
 39. Arnold DJ, Goodwin WJ, Weed DT, et al. Treatment of recurrent and advanced stage squamous cell carcinoma of the head and neck. *Semin Radiat Oncol.* 2004;14(2):190-5.
 40. Brenner B, Marshak G, Sulkes A, et al. Prognosis of patients with recurrent laryngeal carcinoma. *Head Neck.* 2001;23(7):531-5.
 41. Einhorn J, Wilkholm G. Hypothyroidism after external irradiation of the thyroid region. *Radiology.* 1967;88:326-328.
 42. Shaefer RB, Nuttal FQ, Pollak K, et al. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. *Arch Intern Med.* 1975;135:843-846
 43. Henry JF. Surgical anatomy and embryology of the thyroid and parathyroid glands and recurrent and external laryngeal nerves. Clark OH, Duh QY (ed). *Textbook of Endocrine Surgery.* Philadelphia. WB Saunders. 1997;2:pp:8-14.
 44. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Anatomy of the thyroid gland. In *Surgical Anatomy and Technique.* New York. Springer-Verlag. 1995;pp:31-44.
 45. Dere F. Glandula Thyroidea ve Parathyroidea. *Anatomy.* 1990; pp:497-502.
 46. Kuran O. *Sistematik anatomi (3.baskı).* İstanbul. Filiz kitabevi. 1993;7:s:631-632.

47. Tezelman ST, Siperstein AE. Signal transduction in thyroid neoplasms. Clark OH, Duh QY (ed): Textbook of Endocrine Surgery. Philadelphia. WB Saunders. 1997;28:pp:214-227.
48. Kaynarođlu ZV. Tiroid fizyolojisi ve fonksiyon testleri. Sayek İ. (ed). Temel Cerrahi (2. baskı). Ankara. Güneş Kitabevi. 1996;15:s:1523-1524.
49. Guyton AC. Tiroid bezi ve Metabolik Hormonlar. Tıbbi Fizyoloji (3.baskı). İstanbul. Nobel/W.B.Saunders. 1989;2:s:1293-1309.
50. Yıldırım S, İşgör A. Tiroid fonksiyon testleri. İşgör A (ed). Tiroid hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;3:s:139-152.
51. Singer AP. Clinical Approach to Thyroid Function Testing. Falk SE. Thyroid Disease (2nd Ed). Philadelphia. Lippincott Raven. 1997;4:pp:41-52
52. Tunçbilek A. Direkt Radyografi, Bilgisayarlı Tomografi, Ultrasonografi, Renkli Doppler Ultrasonografi. İşgör A (ed) Tiroid Hastalıkları ve Cerrahisi. İstanbul. Avrupa Tıp Kitapçılık. 2000;3:s:169-175.
53. Pearson BW. Laryngeal microcirculation and pathways of cancer spread. Laryngoscope. 1975;85:700-713.
54. Yuen APW, Wei WI, Lam KH. Thyroidectomy during laryngectomy for advanced laryngeal carcinoma. Whole organ section study with long term functional evaluation. Clin Otolaryngol. 1995;20:145-149.
55. Tucker HM. Voice preservation in management of the carcinoma of the larynx. In: Monographs in clinical otolaryngology. Vol. 3: Surgery for phonatory disorders. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1981;pp:67.
56. Hollinshead WH. The neck. In anatomy for surgeons Vol 1: The head and neck (3rd ed). Philadelphia. Harper&Row. pp: 499-503.
57. Yerzingatsian KL. Surgical anatomy of the structures adjacent of the thyroid apex and postoperative voice change(a review including dissection) J.Laryngol. Otol. Suppl.1987;14:1-13.

58. Lam KH. Ekstralaryngeal spread of cancer of the larynx: A study with whole organ-sections. *Head and neck surgery*. 1983;5:410-424.
59. Brandenburg JH, Condon KG, Frank TW. Coronal sections of larynges from radiation-therapy failures: A clinical-pathologic study. *Otolaryngol Head and Neck surgery*. 1986;95:213-218.
60. Yeager VL, Archer CR. Anatomical routes for cancer invasion of laryngeal cartilages. *Laryngoscope*. 1982;92:449-452.
61. Tucker GF, Smith HR. Histological demonstration of the development of the laryngeal connective tissue compartments. *Trans Am Acad Ophthal Otolaryngol*. 1962;66:308-318.
62. Kirchner JA, Cornog JL, Holmes RE. Transglottic cancer. *Arch Otolaryngol*. 1974;99:247-251.
63. Myers EM, Ogura JH. Stomal recurrences: A clinicopathological analysis and protocol for future management. *Laryngoscope*. 1979;89:1121-1128.
64. Pittam MR, Carter LR. Framework invasion by laryngeal carcinomas. *Head and Neck Surg*. 1982;4:200-208.
65. Pillsburg HR, Kircher JA. Clinical versus histopathologic staging in laryngeal cancer. *Arc Otolaryngol*. 1979;105:157-159.
66. Kircher JA. Two hundred laryngeal cancers. Patterns of growth and spread as seen in serial section. *Laryngoscope*. 1977;87:474-482.
67. Bocca E, Pinatoro O, Mosciarno O. Supraglottic surgery of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1968;77:1005-1026.
68. Gregor RT, Hommond K. Framework invasion by laryngeal carcinoma. *Am J Surg*. 1987;154:452-457.
69. Reed GF, Muller W, Snow JB. Radical neck dissection. *Laryngoscope*. 1959;69:702-743.
70. Sessions DG. Surgical pathology of cancer of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 1976;86:814-839.
71. McGravan MH, Bauer WC, Ogura JH. The incidence of cervical node metastases from epidermoid carcinoma of the larynx and their

- relationship to certain characteristics of the primary tumor. *Canver*. 1961;14:55-66.
72. Welsh LW. The normal human larygeal lymphatics. *Ann Otol Rhinol Laryngol*.1964;73:569-582.
73. Kasai N, Shinozaki N, Uchida M, et al. Clinical research on metastatic patterns of thyroid cancer. Examination of patients with local neck dissection. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi*. 1979;14:1116-1121.
74. Ogura JH. Surgical pathology of cancer of the larynx. *Laryngoscope*. 1955;65:814-839.
75. Tani M, Amatsu M. Discrepancies between clinical and histopathologic diagnoses in T3 pyriform sinus cancer. *Laryngoscope*. 1987;97:93-96.
76. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. *Am J Surg* 1982;144:456-458.
77. Keim WF, Shapiro MJ, Rosin HD. Study of postlaryngectomy stomal recurrence. *Arch Otolaryngol*. 1965;81:183-186.
78. Bonneau RA, Lehman RH. Stomal recurrence following laryngectomy. *Arch Otolaryngol*. 1975;101:408-412.
79. Modlin B, Ogura JH. Post laryngectomy tracheal stomal recurrences. *Laryngoscope*. 1969;79:239-250.
80. Çınar U, Yiğit O, Alkan S, et al. Larenjektomi ve izleyen radyoterapinin tiroid fonksiyonları üzerine etkisi. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg*. 2003;6:226-230.
81. Kim YH, Fayos JV, Sisson JY. Thyroid function following neck irradiation for malignant lymphoma. *Radiology*. 1980;134:205-208.
82. Farley PC. Thyroid dysfunction following radiation therapy for lymphoma in the military population. *Mil Med*. 1983;148:740-742.
83. Dobbs JH. Thyroid damage-after treatment of Hodgkin's disease. *Clin Oncol*. 1983;90:449-453.
84. Murken RE, Duvall AJ. Hypothyroidism following combined therapy in carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope*. 1972;82:1306-1314

85. Vrabec DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1981;90:449-453.
86. Palmer BV, Gaggar N, Shaw HJ. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. *Head and Neck Surg.* 1981;4:13-15.
87. Buisset E, Leclerc L, Lefebvre JL, et al. Hypothyroidism following combined treatment for hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. *Am J Surg* 1991;162:345-347.
88. Liennig DA, Duncan NO, Blakeslee DB, et al. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head and Neck Surg.* 1990;103:10-13.