



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Larenksin Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları ve Skuamöz
Hücreli Karsinom Dışı Tümörlerinin Klinik ve Patolojik
Değerlendirilmesi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim YAĞCI
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bora BAŞARAN

İSTANBUL
(2018)

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

Larenksin Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları ve Skuamöz
Hücreli Karsinom Dışı Tümörlerinin Klinik ve Patolojik
Değerlendirilmesi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İbrahim YAĞCI
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bora BAŞARAN

İSTANBUL
(2018)

A- ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında, her aşamada bilgisini ve tecrübesini benimle paylaşan ve bana destek olan danışman hocam Doç. Dr. Bora BAŞARAN'a, uzmanlık eğitimim süresince eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkıları için saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. M. Nesil Keleş Türel'e, Prof. Dr. Ö. Erkan Kıyak'a, Prof. Dr. Kemal Değer'e, Prof. Dr. Yahya Güldiken'e, Prof. Dr. İsmet Aslan'a, Prof. Dr. Yusufhan Süoğlu'na, Prof. Dr. K. Serkan Orhan'a, Doç. Dr. Murat Uluşan'a, Doç. Dr. Şenol Çomoğlu'na, Doç. Dr. Beldan POLAT'a, Uzm. Dr. Mehmet Çelik'e ve Uzm. Dr. Levent Aydemir'e teşekkür ederim.

Asistanlığımın büyük bir kısmında birlikte çalıştığım ve üzerimde büyük emekleri olan ekip arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Serkan Alpaslan, Uzm. Dr. Ercan Çelebi, Uzm. Dr. Necati Enver, Uzm. Dr. Eren Yılmaz, Uzm. Dr. Cömert Şen ve benden sonra asistanlığa başlayıp her daim yanımda olan, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum ekip arkadaşlarım Dr. İlker Erdiç Öztürk, Dr. Can Doruk, Dr. Berkay Çaytemel, Dr. Erol Bozbora ve Dr. Halime Kılıç başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve tüm İstanbul Tıp Fakültesi KBB kliniği çalışanlarına teşekkür ederim.

Öğrencilik ve asistanlık hayatım boyunca yanımda olan ve birlikte yaşlanmayı planladığımız sevgili eşim Sema'ya, tez yazım sürecinde ailemizin üyesi olan ve tezi tamamlamamda bana büyük yardımları dokunan pek sevgili ve tatlı kızım Duru'ya, desteklerini bir an olsun eksik hissetmediğim kıymetli annem ve babama teşekkür ederim.

Dr. İbrahim YAĞCI

İstanbul -2018

B-İçindekiler Listesi

A- ÖNSÖZ	iv
B- İçindekiler Listesi.....	v
C- Şekiller Listesi	vii
D- Tablolar Listesi	viii
E- Kısaltmalar Listesi	ix
F- Türkçe Özet.....	1
G- Abstract	2
I- GENEL BİLGİLER	3
A- Larenks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi.....	3
1. Larenks Anatomisi.....	3
2. Larenks Embriyolojisi	8
3. Larenks Histolojisi	9
4. Larenks Fizyolojisi	9
B- Larenks Maligniteleri.....	10
1. Epidemiyoloji	10
2. Larenks Malignitelerinde Risk Faktörleri:.....	11
3. Semptomatoloji ve Hastaların Değerlendirilmesi:	11
4. Larenks Malignitelerinin Patolojik Özellikleri.....	13
a. Klasik Tip (Konvansiyonel) Skuamöz Hücreli Karsinom.....	13
b. Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları	14
(1). Verrüköz Karsinom	14
(2). Papiller SCC	15
(3). İğsi Hücreli (Sarkomatoid) SCC	15
(4). Bazaloid SCC.....	16
(5). Adenoskuamöz Karsinoma.....	16
(6). Lenfoepitelyal Karsinoma.....	17
(7). Akantolitik SCC.....	17
c. Skuamöz Hücreli Karsinom Dışı Tümörler	17
(1). Nöroendokrin Neoplaziler:.....	17
(2). Tükürük Bezi Tümörleri	18
(3). Kondrosarkom.....	19
(4). Diğer Sarkomlar ve Nadir Görülen Diğer Tümörler	19
5. Larenks Tümörlerinin Lokalizasyonlarına Göre Tipleri, Yayılımı Ve Tedavisi.....	20
6. Larenks Tümörlerinde Evreleme	21
7. Larenks Malignitelerinde Tedavi	25
a. Larenks Malignitelerinde Cerrahi Tedavi	25
b. Larenks Malignitelerinde Kemoterapi / Radyoterapi	25
8. Larenks Malignitelerinde Prognoz ve Sağ Kalım	25
II- GEREÇ VE YÖNTEM	27
III- BULGULAR VE SONUÇ	28
A- Larengeal Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları.....	28
1. Verrüköz Karsinom.....	29
2. Papiller SCC	30
3. Lenfoepitelyal Karsinom	30
4. Bazaloid SCC.....	31
5. İğsi Hücreli SCC.....	31
6. Akantolitik SCC.....	32

7. Adenoskuamöz Karsinom.....	2
B- Skuamöz Hücreli Karsinom Dışı Larengeal Tümörler	34
1. Nöroendokrin Neoplaziler.....	35
2. Tükürük Bezi Tümörleri.....	35
3. Kondrosarkomlar	36
4. Kondrosarkom Dışı Sarkomlar.....	37
5. Lenfoproliferatif Hastalıklar	38
6. Malignite Dışı Larengeal Tümörler	39
C- Medikal Onkolojik Tedaviler.....	39
IV- TARTIŞMA.....	41
V- KAYNAKLAR.....	52
VI- ÖZGEÇMİŞ	59
VII- AKADEMİK KÜRSÜ KURULU VE ETİK KURUL KARARLARI.....	60



C- Şekiller Listesi

Şekil-1: Larenksin kıkırdak ve membranöz yapılarının genel anatomik görünümü.

Şekil-2: Larengeal SCC varyantı patolojik tanıli hastaların sayısal dağılımı.

Şekil-3: Larengeal SCC varyantı patolojik tanıli hastaların sayısal dağılımı.

Şekil-4: Nüks kondrosarkom nedeni ile total larenjektomi operasyonu yapılan hastanın preoperatif bilgisayarlı tomografi(BT) görüntüsü

Şekil-5: Nüks kondrosarkom nedeni ile total larenjektomi operasyonu yapılan hastanın preoperatif endolarengeal muayene bulgusu

Şekil-6: Larenks SCC varyantları, hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-7: Larenks SCC dışı tümörleri, hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-8: İgisi hücreli SCC, tümör lokalizasyonuna göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-9: Lenfoepitelyal karsinom, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-10: İgisi hücreli SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-11: Bazaloid SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-12: Akantolitik SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

Şekil-13: Adenoskuamöz SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

D- Tablolar Listesi

Tablo-1: TNM evreleme sistemi, 8. baskı (AJCC)

Tablo-2: Larengeal SCC varyantı patolojik tanılı hastaların yaş ortalamaları.

Tablo-3: Larengeal SCC varyantları patolojik alt gruplardaki erken (Evre I-II) ve ileri evre (Evre III-IV) hasta sayıları

Tablo-4: Larengeal SCC varyantı patolojik tanılı hastaların yaş ortalamaları.



E- Kısaltmalar Listesi

a.	:arter
HPV	:Human Papilloma Virüs
KRT	:Kemoradyoterapi
KT	:Kemoterapi
LCNEC	:Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
m.	:musculus
n.	:nervus
NEK	:Nöroendokrin karsinom
NEN	:Nöroendokrin neoplazi
r.	:ramus
RT	:Radyoterapi
SCC	:Skvamöz hücreli karsinom
SmCNEC	:Küçük hücreli nöroendokrin karsinom
v.	:ven
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

F-Türkçe Özet

Larenksin Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları ve Skuamöz Hücreli Karsinom Dışı Tümörlerinin Klinik ve Patolojik Değerlendirilmesi

Larenks malignitelerinin %90'ından fazlası klasik tip skuamöz hücreli karsinomdan (SCC) meydana gelmektedir. Kalan yaklaşık %10'luk kısmı ise skuamöz hücreli karsinom varyantları ve skuamöz hücreli karsinom dışı tümörler tarafından oluşturulmaktadır.

Larengeal konvansiyonel SCC hakkında evreleme ve klinik davranışlar ile ilgili geniş bilgi birikimi bulunmasına karşın klasik SCC dışındaki patolojiler konusundaki sınırlı veri, bu hastalar konusunda klinisyenleri zorlayabilmektedir.

Bu çalışmada 2006-2017 yılları arasında larenks malignitesi tanısı konulan hastalardan klasik SCC dışı patolojiye sahip hastaların klinik ve patolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Patolojik alt gruplar; hastaların demografik özellikleri, tümörün yerleşim lokalizasyonu, uygulanan tedavi yöntemleri ve sağ kalım verileri açısından değerlendirildi ve kıyaslandı.

Hastaların %7,4'ü (111/1497) larengeal SCC varyantı, %2,7'si (40/1497) SCC dışı larengeal malignite olarak hesaplandı. Klasik (konvansiyonel) larengeal skuamöz hücreli karsinom vakalarının ise larengeal malignite tanılı hastaların %89,9'unu (1346/1497) oluşturduğu hesaplandı.

Larengeal SCC varyantı patolojik tanılı hastaların %30,9'unda (34/110) verrüköz karsinom, %25,5'inde (28/110) bazaloid karsinom, %15,5'inde (17/110) akantolitik karsinom, %14,5'inde (16/110) iğsi hücreli karsinom, %8,1'inde (9/110) adenoskuamöz karsinom, %3,6'sında (4/110) lenfoepitelyal karsinom ve %1,8'inde (2/110) ise papiller skuamöz hücreli karsinom saptandı.

SCC dışı larenks tümörleri grubunda hastaların %25'inde (10/40) nöroendokrin neoplazi, %20'sinde (8/40) adenoid kistik karsinom, %17,5'inde (7/40) kondrosarkom, %20'sinde (8/40) diğer sarkomlar, %5'inde (2/40) schwannom ve %2,5'inde (1/40) mukoepidermoid karsinom saptandı.

En kötü prognoz ve sağ kalım oranları SCC varyantları grubunda iğsi hücreli tümörlerde, SCC dışı tümörlerde ise kondrosarkom dışı sarkomlar ve nöroendokrin karsinomlarda gözlendi. En iyi prognoz ise SCC varyantı grubunda verrüköz karsinomda, SCC dışı tümörlerde ise kondrosarkomlarda gözlendi.

Anahtar kelimeler: *Larenks karsinomu, skuamöz hücreli karsinom dışı larenks maligniteleri, Verrüköz karsinom*

G- Abstract

Clinical and Pathological Evaluation of Squamous Cell Carcinoma Variants and Non-Squamous Cell Carcinoma Tumors of the Larynx

More than 90% of laryngeal malignancies consist of classic type (conventional) squamous cell carcinoma (SCC). The remaining 10% are formed by squamous cell carcinoma variants and non-squamous cell carcinoma tumors. Although there is extensive knowledge about staging and clinical behaviors of conventional laryngeal SCC, there is limited data on pathologies other than classical SCC which can challenge clinicians.

In this study, clinical and pathological features of patients who were diagnosed with laryngeal malignancy other than classical squamous cell carcinoma between the years 2006-2017 were evaluated.

Pathological subgroups were evaluated and compared in terms of demographic characteristics of the patients, localization of the tumor, treatment methods applied and survival data.

The laryngeal SCC variants were observed in 7.4% (111/1497) of the patients, and non-SCC laryngeal malignancies were observed in 2.7% (40/1497) of the patients. It was calculated that classic laryngeal squamous cell carcinoma cases accounted for 89.9% (1346/1497) of patients with laryngeal malignancy.

When the patients with pathological diagnosis of laryngeal SCC variants were evaluated, it was observed that 30.9% (34/110) of patients had verrucous carcinoma, 25.5% (28/110) basaloid carcinoma, 15.5% (17/110) akantolytic carcinoma, 14.5% (16/110) spindle cell carcinoma, 8,1% (9/110) adenosquamous carcinoma, 4,6% (4/110) lymphoepithelial carcinoma and 1,8% (2/110) papillary squamous cell carcinoma.

The analysis of non-SCC laryngeal tumors group revealed neuroendocrine neoplasia in 25% (10/40) of patients, adenoid cystic carcinoma in 20% (8/40), chondrosarcoma in 17.5% (7/40), other sarcomas in 20% (8/40), schwannoma in 5% (2/40) and mucoepidermoid carcinoma in 2.5% (1/40).

In SCC variants group, the worst prognosis and survival rate was observed in spindle cell tumors, and the best was observed in verrucous carcinoma. In non-SCC group, the worst prognosis and survival rate was observed in non-chondrosarcom sarcomas, and neuroendocrine carcinomas and the best was observed in chondrosarcomas.

Keywords: larynx carcinoma, non-squamous cell carcinoma, verrucous carcinoma

I- GENEL BİLGİLER

A- Larenks Anatomisi, Embriyolojisi, Histolojisi, Fizyolojisi

1. Larenks Anatomisi

Larenks; kıkırdak, kas ve fibroelastik bağlardan oluşur. Havanın trakeaya giriş ve çıkışını kontrol eder; ses oluşturma dışında yutma sırasında sfinkter görevi de yapan özelleşmiş bir organdır.(1)

Anatomik olarak orta hatta dil kökünden trakeaya kadar uzanan larenks, yeni doğanlarda C1-C4 vertebralar arasında yer alır ve puberteye kadar yavaşça aşağıya iner. Puberte sonrası erkeklerde daha belirgin olmak kaydıyla büyüyerek C3-C6 vertebralar arasında yer alır. Erkeklerde yaklaşık olarak 44 mm, kadınlarda 36 mm uzunluğundadır.

Larenks üç alt bölümden oluşur;

Supraglottis: Vokal kordların superiorundan geçen düzlemin üzerinde kalan bölümdür. Epiglottis, aritenoidler, ariepiglottik plikalar, yalancı kordlar ve ventrikülleri içerir.

Glottis: Vokal kordları içerir.

Subglottis: Kord seviyesinin 5 mm altında glottis ve subglottisi ayıran horizontal düzlemden başlar. Subglottis, krikoid kartilaj alt sınırına kadar uzanır.

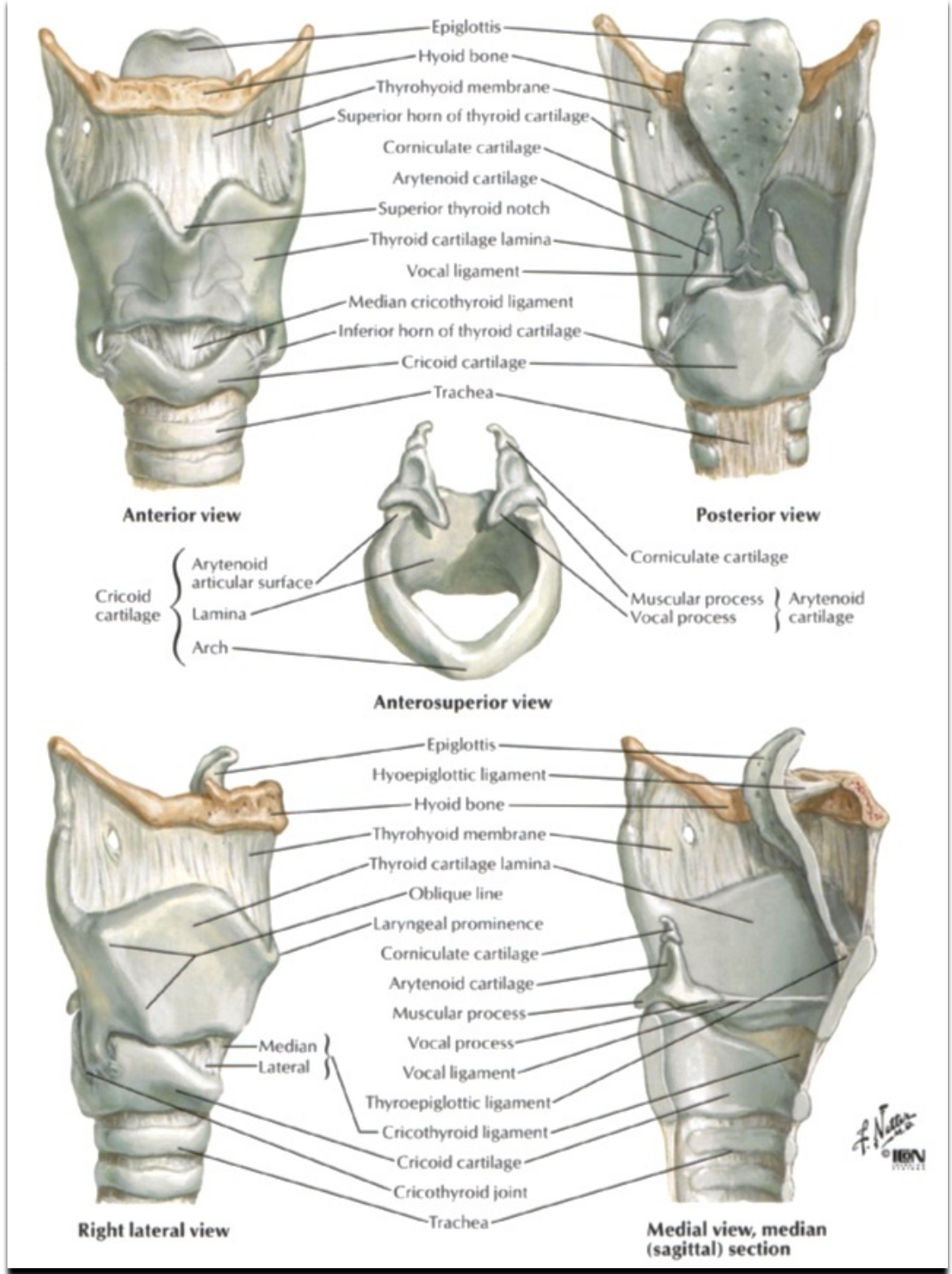
Larenksin Kıkırdakları

Larenksin iskelet çatısını üçü tek ve üçü çift olmak üzere dokuz adet kıkırdak oluşturur. Tek kıkırdaklar; tiroid, krikoid ve epiglot kıkırdaklardır. Çift kıkırdaklar; aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklardır.

Tiroid kıkırdak: Larenksin en büyük kıkırdağıdır. Dörtgen şeklinde iki laminadan ve bu laminaların arka kısmında yukarıya ve aşağıya doğru uzanan ikişer adet kornu superior ve kornu inferior olarak oluşur. Laminaların lateral yüzünde tirohiyoid, sternotiroid ve inferior konstrüktör kasların yapıştığı linea oblique denilen bir çizgi bulunur. Tiroid kıkırdak üst kornusuna lateral tirohiyoid ligamanlar yapışır, alt kornu ise krikotiroid eklemi yapar. Tiroid kıkırdak iç ve dış yüzleri perikondrium ile örtülüdür. İç yüzde, orta hatta tiroid notch ile alt kenar arasındaki mesafenin ortasında perikondrium ile örtülü olmayan, ön komissür tendonunun (Broyle's ligamanı) yapıştığı küçük kabartı izlenir. Burası perikondrium içermediği için kanser invazyonu açısından riskli bir bölgedir.(2)

Tiroid kıkırdak larenksin iç anatomisini korumaya yönelik kalkan şeklinde bir yapıdır.(3) Vokal kordlar ve ventrikülün tiroid kıkırdak iç yüzeyindeki yerleşimi, kraniyokaudal doğrultuda incelendiğinde, tiroid kıkırdağın 1/3 orta parçasına; ön komissür ise

tiroid çentik ile tiroid kıkırdak alt kenarı arasındaki dikey çizginin tam ortasına rastlar. Bu ilişkinin bilinmesi fonksiyonel larenks cerrahisi açısından önemlidir.(4)



Şekil-1: Larenksin kıkırdak ve membranöz yapılarının genel anatomik görünümü.(5)

Krikoid kıkırdak: Larenks kıkırdaklarının en sağlam ve kalın olanıdır. Sadece larenksin değil tüm solunum yollarının tam bir halka şeklinde olan tek kıkırdak yapısıdır. Tiroid kartilajın altında bulunur. Arka kısım ön kısma göre daha yüksek olup arka yüzeyinde özofagus liflerinin yapıştığı bir çıkıntı bulunur. Üst yüzeyde aritenoid ile eklem yapar, arka yan yüzlerinde inferior tiroid kornularıyla eklem yapar. Ön yüze krikotiroid kas yapışırken, arka yüze inferior konstrüktör kas yapışır.

Epiglottis: Dil tabanının ve hyoid kemiğin arkasına yerleşen yaprak seklinde bir kıkırdaktır. Daralarak bir sap seklini alan alt ucu (petiolus epiglottidis) ligamentum (lig.) tiroepiglottikum ile tiroid kartilajın iç yüzüne tutunur. Plika ariepiglottika denilen mukoza kıvrımları epiglottisi yanlarda aritenoid kıkırdaklara bağlar. Hyoid kemiğe ise lig. hyoepiglottikum ile bağlanır.

Aritenoid kıkırdak: İki adet olup, krikoid kıkırdağın üst kenarının yan taraflarına piramit şeklinde oturur. Müsküler ve vokal çıkıntılarına intrensek larenks adaleleri tutunur. Müsküler çıkıntısına posterior ve lateral krikoaritenoid kaslar, vokal prosesine ise tiroaritenoid kas ve vokal ligaman yapışır. Gövde kısmına ise transversaritenoid kas (interertienoid kas) bağlanır.

Kornikulat kıkırdak: Aritenoid kıkırdakların tepesine yerleşen koni şeklinde iki küçük kıkırdaktır.

Kuneiform kıkırdak: Kornikulat kıkırdağın biraz önünde ve pliika ariepiglottikanın içinde yerleşen kıkırdaktır. Her zaman bulunmaz.

Yirmili yaşlardan itibaren larenks kıkırdakları kemikleşmeye başlar. Sadece elastik kıkırdaktan yapılmış olan epiglottis ve aritenoid kıkırdağın vokal prosesleri kemikleşmez ki bu durum sesin oluşumu bakımından fonksiyonel bir öneme sahiptir.

Larenks Eklemleri:

Larenks kıkırdakları birbirlerine sinovyal tipte eklemlerle bağlanırlar.

Krikotiroid eklem: Bir çift sinovyal eklemdir. Transvers bir eksen etrafında öne ve arkaya rotasyon hareketleri yapar.

Krikoaritenoid eklem: Bir çift sinovyal eklemdir. Eklemden iki hareket gerçekleşebilir. İlki aritenoid kıkırdakların vertikal eksen çevresinde yaptıkları rotasyon hareketidir. Böylelikle vokal prosesler içe veya dışa doğru hareket edebilirler. İkincisi kayma hareketidir. Kayma hareketi aritenoid kıkırdakların hafifçe öne arkaya ya da içe dışa hareketine izin verir.(1)

Larenksin Membranları:

Tirohiyoid membran; Tiroid kıkırdak üst kenarı ve üst kornusu ile hyoid kıkırdak arasında uzanan, preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturan yapıdır. İç yüzeyi epiglotla, yanlarda piriform sinüs ile komşudur. Süperior larengeal damarlar ve süperior larengeal sinir lateralde membranı delerek larenkse girer.

Kuadranguler membran; Epiglot lateral yüzünden başlayıp aşağıda aritenoidlere uzanır. Larenksin ariepiglottik foldunu, vestibular ligamanı ve yalancı vokal foldları yapar.

Konus elastikus (Krikovokal ligaman); Önde tiroid ve krikoid kıkırdaklardan başlayıp, arkada aritenoid kıkırdakların vokal çıkıntısına uzanır. Tiroid kıkırdağa tutunan üst kısmı, medial ve lateralde kalınlaşarak vokal ligamanları oluşturur.(6)

Larenksin Kasları:

Larenksin kasları ekstrensik ve intrensik olmak üzere iki grupta incelenirler.

Larenksin Ekstrensik Kasları: Larenksin bir bütün halinde hareketi ve fiksasyonu ile ilgilidirler. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar olarak iki guruba ayrılırlar. Suprahyoid kaslar hyoid ve larenksi yukarı ve öne, infrahyoid kaslar ise aşağı çeker.

Suprahyoid kaslar: Geniohyoid, mylohyoid, stilohyoid ve digastrik kaslardır.

İnfrahyoid kaslar: omohyoid, sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid kaslardır.

Larenksin İntrensik Kasları: Larenks fonksiyonlarından esas sorumlu olan kaslardır. Fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılır:

Abdüktör kaslar: Vokal kordların tek abdüktörü posterior krikoaritenoid kastır (m.postikus). Bu kasın hareketiyle vokal kordlar birbirinden uzaklaşır, uzar ve gerginleşir.

Addüktör kaslar: Vokal kordları birbirine yaklaşıtırlar. Lateral krikoaritenoid kas en önemli addüktördür. Tiroaritenoid ve interaritenoid kaslar da addüksiyonda rol alırlar.

Tensör (Gerici) kaslar: Krikotiroid kas (eksternal tensör) ve vokalis kası da denilen internal tiroaritenoid kas (internal tensör) vokal kordları gerer.

Larenksin İnnervasyonu

Larenks, X. kafa çifti nervus (n.) vagusun dalları olan n. larengeus süperior ve n. larengeus inferior (rekürren larengeal sinir) tarafından innerve edilir. Vokal kordların üzerinde kalan tüm larenks mukozasının duysal innervasyonu n. larengeus süperiorun internal dalı tarafından gerçekleştirilir. Vokal kordların altında kalan mukoza bölümü ise n. larengeus rekürrens tarafından innerve edilir. M.krikotiroides hariç bütün larenks kaslarının motor

siniri n. larengeus rekürrenstir. M. krikotiroideus ise n. larengeus süperiorun ramus (r.) eksternusu tarafından innerve edilir.(6)

Larenksin Damarları:

Arterler:

Larenksin ana arterleri süperior ve inferior tiroid arterlerin larengeal dallarıdır. Süperior tiroid arterden ayrılan süperior larengeal arter, larenkse tirohyoid membranı delerek girer. Vokal kordlara kadar larenksi ve piriform sinüsü besler. İnferior larengeal arter, subklavian arterin tiroservikal dalından kaynaklanan, inferior tiroid arterin dalıdır. İnferior larengeal sinirle larenkse giren arter, aritenoid tutunan kasları, ventriküler banda komşu mukozayı ve ventrikülü besler.(6)

Venler:

Larenksin venöz drenajı, arteryal akımla paraleldir. Süperior larengeal ven, süperior larengeal arteri izleyerek internal juguler vene boşalır. İnferior larengeal ven ise subklavian venin tiroservikal trunkusuna boşalır.(6)

Lenf drenajı:

Lenfatik drenaj her iki tarafta kan akımına paralellik gösterir. Vokal kordlar lenfatiklerden fakirdir, supraglottik ve subglottik bölgeler arasında doğal bir bariyer oluşturur. Larenksin lenfatik sistemi, yüzeysel ve derin sistemlere bölünmüştür. Yüzeysel lenfatikler, supraglottik ve subglottik bölgelerde larenksin mukozasında yerleşmiştir. Derin sistem lenfatik damarları, mukoza altında, komşu bağ dokuları ve boşluklar arasında bulunur. Supraglottik bölge düzeyinde lenfatik akım, süperior larengeal damarları takip ederek, tirohyoid membranı geçer, orta ve üst derin juguler zincire drene olur. Epiglot orta hat yapısı olduğundan lenfatik akım bilateralidir.(5, 6) Subglottik bölgede yaygın bir lenfatik ağ ve iki lenfatik drenaj yolu vardır: Birincisi inferior tiroid damarları takip edip, subklavian, paratrakeal ve trakeoözefageal nodlara gider. İkinci yol ise larenksin her iki tarafından gelen lenfatikleri alıp, krikotiroid membranı geçerek, prelarengeal (Delphian nodu) ve orta derin juguler zincire drene olur.

Larenks boşlukları

Preepiglottik boşluk; Önde tiroid lamina ve tirohiyoid membran, üstte vallekula ve tiroepiglottik membran, altta petiolus, arkada epiglot ve yanlarda paraglottik bölge arasında kalan kısımdır. Epiglottik tümörlerin invazyon gösterdiği bir alandır. Lenfatik yapı içermez.

Paraglottik boşluk; Yukarıda ventrikül tabanı, lateral sınırdaki tiroid kartilaj iç perikondriumu, altta konus elastikus, içte kuadrangular ligaman ve ventrikül ile sınırlı alandır. Paraglottik bölge tümörün transglottik ve ekstralarengeal yayılımlarında önemlidir. Üstte preepiglottik boşlukla ilişkilidir.

Reinke Boşluğu

Vokal kordların epitel ile vokal ligaman arasında yer alan subepitelial bir boşluktur. Aşağıda ve yukarıda, superior ve inferior linea arkuata ile sınırlıdır.

Kavitas Larengis:

Larenks girişinden krikoid kıkırdığın alt kenarına kadar uzanır. Larenks boşluğu iki çift mukoza kıvrımı ile vestibulum larengis (supraglottik bölge), ventrikulus larengis (Morgagni cebi) ve kavitas infraglottika olmak üzere üç bölüme ayrılır. Üstte yer alan plika çifti plika vestibularis, altta yer alan plika çifti ise plika vokalis olarak isimlendirilir. Larenks girişi larenks boşluğundan farenkse açılan düzlem olarak düşünülebilir. Yönü arkaya ve biraz yukarıya doğrudur. Larenks girişini önde epiglottisin üst kenarı, arkada aritenoid kıkırdaklar arasında uzanan mukoza, yanlarda plika ariepiglottikalar sınırlamıştır. Plika ariepiglottika, epiglottisin yan taraflarından aritenoid kıkırdakların tepelerine uzanan mukoza kıvrımıdır.

2. Larenks Embriyolojisi

Larenks ve trakeobronşial ağacın embriyolojik gelişimi 4. haftada median larengotrakeal yarık şeklinde farenks ventral duvarından başlar. Oluşan yarık derinleşir ve kenarları bir septum olacak şekilde kaynaşarak larengotrakeal tüpü oluşturur. Kaynaşma kaudalden başlayarak kraniale doğru uzanır ama kranial uçta farenkse açıldığından kaynaşma olmaz. Oluşan tüp respiratuvar epitelin geliştiği endoderm ile kaplanır. Kranial uçtan larenks ve trakea gelişirken, kaudal uçtan iki lateral çıkıntı oluşarak bronşlar ile sağ ve sol akciğer lobları gelişir.

Larenksi döşeyen epitel endoderm kökenli olmasına karşılık, kıkırdak ve kasları dördüncü ve altıncı faringeal arkus mezenşimi kaynaklıdır. Bu mezenşimin hızla proliferasyonu sonucu, larengeal orifisin görünümü, sagittal bir yarıktan T şeklindeki bir açıklığa dönüşür. Daha sonra bu iki arkusun mezenşimi tiroid, krikoid ve aritenoid kıkırdaklara dönüştüğünde larengeal orifisin karakteristik erişkin yapısı tanınabilir hale gelir. Kıkırdakların oluşumu sırasında, larengeal epitel de hızla çoğalarak lümenin geçici olarak tıkanmasına neden olur. Larenks rekanalizasyonu 10. hafta civarında gerçekleşir. Vakuolizasyon ve rekanalizasyonun ardından, larengeal ventrikül adı verilen bir çift lateral çukur oluşur. Bu

çukurlar, ilerde yalancı ve gerçek vokal kordlara farklılaşacak olan doku katlantılarıyla çevrelenmiştir. Supraglottik larenks 3. ve 4. brankial arklardan köken alan bukkofaringeal primordiumdan gelişirken, glottis ve subglottis 6.brankial ark kökenli trakeobronşial primordiumdan gelişir. Larenks ve epiglottis gelişimlerini doğumdan sonra üç yaşına kadar devam ettirirler. (7-9)

3. Larenks Histolojisi

Epiglottis, elastik kıkırdaktan oluşur. Yutkunma sırasında larenks girişini kapatarak hava yoluna herhangi bir yabancı cisim girmesini önler. Hem lingual hem de larengeal yüzü vardır. Lingual yüzün tümü ve larengeal tarafın üst bölümü çok katlı yassı epitelle döşelidir ve az sayıda tat cisimciği içerir. Larengeal yüzün alt bölümünde ise epitel silialı yalancı çok katlı prizmatik epitele dönüşür. Epitel altında seröz ve müköz bezler vardır. Epiglottisin inferiorundaki mukoza, larenksin lümenine uzanan iki çift katlantı yapar. Üstteki çift, yalancı ses tellerini (vestibüler katlantıları) oluşturur. Bunlar solunum epiteli ile döşelidir ve epitelin altında lamina propriada çok sayıda seröz bezler bulunur. Alttaki çift katlantı ise gerçek ses telleridir (vokal katlantılar). Vokal katlantıların içinde elastik liflerden zengin vokal ligamentler ve çizgili kaslar yer alır. Üzeri çok katlı yassı epitelle döşelidir. Ligamentlere paralel olarak katlantı ve ligamentteki gerilimi düzenleyen ve iskelet kası demetlerinden oluşan ses kasları (vokal kaslar) yer alır. Hava katlantılar arasında sıkıştırıldığı zaman bu kaslar değişik frekanslarda seslerin oluşmasını sağlar. Larenksin diğer bölümleri solunum epiteli ile döşelidir ve trakeayla devamlılık gösterir. (8, 9)

Vokal kord histolojisi: Vokal kordlar larenksin vibratuar hareketlerine katılır. Bu yapı ön komissürden aritenoid kıkırdağın vokal prosesine kadar uzanır. Vokal kordlar sırasıyla keratinize olmayan çok katlı yassı epitel, lamina propria ve vokal kastan oluşan üç katmanlı bir yapıya sahiptir. Lamina propria yüzeyel, orta ve derin tabakalardan oluşur. Yüzeyel tabakası Reinke boşluğuna uyar ve daha çok amorf madde içerirken orta ve derin tabakalarında elastik ve kollajen lifler bulunur.

4. Larenks Fizyolojisi

Larenksin çok önemli fonksiyonları vardır. Başlıca fonksiyonları; sfinkter, solunum, fonasyon ve öksürük fonksiyonlarıdır. (6)

Sfinkter fonksiyonu: Solunum ve sindirim yolları farenkste birlikte bulunur. Bu da alt solunum yollarının korunmasını gerektirir. Bu görevi larenks üstlenir. Yutma sırasında

larenksin kapanması larenks fizyolojisinin en hayati yönü olup akciğerleri sıvı ve katı gıdaların girişinden korur. Larenksin kapanması; rima glottisin kapanması, bant ventrikül ve ariepiglottik plikalardan oluşan larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi ile üç basamakta gerçekleşir. Erişkinde epiglotun düz, kalkan gibi oluşu yutulan gıdanın larenks girişinden uzaklaşmasını ve yanlardan piriform sinüslere geçmesini sağlar. Larenksin sfinkter görevinin başlaması için iki taraflı süperior larengeal sinirin uyarılması gerekir.

Solunum fonksiyonu: Solunum merkezi medulla oblongatadadır. İnspirasyonun başlaması için n. larengeus inferiorun uyarılması ile glottik açılma başlar. Glottisin açılması m. krikoaritenoides posterior tarafından sağlanır. Sonra frenik sinirin uyarılması ile diyafragma aşağı iner ve inspirasyon oluşur.

Fonasyon fonksiyonu ve konuşmada rolü: Larenksin en az anlaşılan ve üzerinde halen çalışılan fonksiyonudur. Larenksin en ileri fonksiyonu olarak kabul edilir.

Öksürük ve ekspektoratif fonksiyon, intratorasik basıncın artırılması: Larenks öksürük ve balgamın dışarı atılmasına yardımcı olur. Öksürük istemli veya istemsiz olarak meydana gelebilir. Derin inspiryumla glottis kapanır. Ekspiryum adaleleri kasılarak infraglottik basınç artar. Glottis aniden açılır açılmaz hızla çıkan hava ile birlikte alt solunum yollarındaki sekresyonu veya yabancı partikülleri dışarı atar. Bu sayede öksürük koruyucu fonksiyon görür.

B-Larenks Maligniteleri

1. Epidemiyoloji

Larenks maligniteleri, erişkinde, tüm vücuttaki malignitelerin %1'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır.(10) Akciğer karsinomu sonrası en sık görülen solunum yolu malignitesidir.(11) Erkeklerde kadınlara oranla 4-30 kat daha fazla görülür.(10, 12) Larenks kanserinin insidansı 3,6/100.000 olup, mortalite oranları 1,7-2,3/100.000 arasında değişmektedir.(10) Neredeyse tümü yüzey epitelinden köken alan larenks malignitelerinin % 95'inden fazlası skuamöz hücreli kanserlerdir(SCC).(13, 14) Bu kategoriye girmeyen maligniteler larenks içindeki nöroendokrin, bağ doku, tükürük bezi ve immün kökenli hücrelerden kaynaklanmaktadır. (15)

2. Larenks Malignitelerinde Risk Faktörleri:

Larenks kanseri oluşumunda pek çok faktör rol oynar. Bu faktörler kanser oluşumunda tek başına etkili olabileceği gibi, başka faktörlerle sinerjistik etki de gösterebilirler.(16)

Sigara kullanımı larenks kanseri gelişiminde en önemli risk faktörüdür.(17-19) Sigara aynı zamanda en yaygın çevresel etkidir ve hem başlatıcı hem de ilerletici etkisi vardır.(20) Kadınlarda sigara içenlerin oranının erkeklere kıyasla daha düşük olması nedeni ile kadınlarda larenks karsinomu daha az oranda görülür.(12) Erkek kadın oranı muhtemel kadınlardaki sigara içiciliğinin son dekatlardaki artışına bağlı olarak düşüş eğilimi göstermektedir.(11) Sigaraya başlama yaşı ve kullanım süresi, tüketilen günlük sigara adeti ve yıllık paket sayısının kanser ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(18, 20) Alkol kullanımının tek başına bir risk faktörü olmasının yanı sıra sigara ve alkolün birlikte kullanımının riski daha fazla artırdığı da bilinmektedir.(21) Bunun yanı sıra bazı virüsler, bakteriler, radyasyon maruziyeti, gastroözefageal ve larengofaringeal reflü, genetik yatkınlık, diyet ve mesleki faktörler gibi pek çok faktör larenks kanseri gelişiminde rol alır.(19) Larenksin skuamöz hücreli karsinomlarının etiyolojisinde Human Papilloma Virüs'ün (HPV) de rol alabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda belirtilmektedir. (22-27) Güncel çalışmalarda vakaların %4-15'inde aktif HPV transkripsyonu saptanmıştır. Ancak orofarinks karsinomu aksine viral etiyoloji henüz tam anlamı ile öngörülememiş ve prognoz ile ilişkisi saptanamamıştır.(11, 28, 29)

Larenks kanserli hastalarda %4-30 oranında ikincil kanserler gelişebilir. Bu durum en sık akciğer, baş-boyun ve özofagusta bildirilmiş olup, radyoterapinin (RT) bu riski %10 oranında artırabildiği belirtilmektedir.(16)

3. Semptomatoloji ve Hastaların Değerlendirilmesi:

Larenks maligniteleri en sık glottik bölgeden kaynaklanır, ikinci sıklıkta da supraglottik tümörler gözlenmektedir. Sıklığı en az olan ise subglottik malignitelerdir.(19, 30)

Larenks malignitelerinde semptomlar tümörün yerleşim yerine göre farklılıklar gösterir. Larenks malignitelerinde en sık görülen semptom ses kısıklığıdır.(2, 6, 14) Glottik bölge kaynaklı malignitelerde çok erken ortaya çıkan bir semptom olmasına rağmen subglottik ve supraglottik tümörlerde çok geç oluşur veya hiç oluşmayabilir.(2) Dispne ve stridor tümör kitlesinin basısının solunum yolunu etkilemesine bağlıdır. Subglottik tümörlerde ilk semptom olabilir, diğer yerleşimlerde ise daha ileri evrelerde görülür.(6, 19) Boğaz ağrısı ve disfaji

supraglottik kanserlerde erken belirtidir. Hemoptizi ve yansıyan kulak ağrısı daha nadir rastlanılan semptomlardandır. Dispneye hava yolunu tıkayan büyük tümörlerde rastlanır. (6)

Larenks kanserinde erken tanı, hastaların sağ kalımı ve hastalığın prognozu yönünden çok önemlidir. Uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde detaylı bir anamnezin fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gereklidir. Larenks kanserli olguların erken dönemde tanınması, organ koruyucu fonksiyonel cerrahi şansını artırmaktadır.

Lezyonun iyi tanımlanması ise tedavinin başarısını yükseltmektedir.(6)

Larenks muayenesine indirekt larengoskopi ile başlanmalıdır. Lezyonun yeri, uzandığı bölgeler ve vokal kord hareketleri hakkında yeterli bilgi veren bir muayene yöntemidir. Palpasyon özellikle larenks dışına taşmış tümörlerde değerlidir. Lenfatik metastazları tespit amacıyla da tüm boyun bölgeleri dikkatle palpe edilmelidir. Larenks kanserli olgularda tümörün yayılma bölgeleri hakkında tedavi öncesi yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Supraglottik kanserlerde, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, piriform sinüs, aritenoid tutulumu tedavi şeklini etkileyebilir. Glottik kanserlerde ise ön komissür, ventrikül, paraglottik boşluk ve subglottik yayılım önemlidir. Subglottik kanserlerde ise trakea, özefagus yayılımı gözden kaçırılmamalıdır. İlerlemiş olgularda larenks üzerinde kitle ve kızarıklık görülebilir. Yine ilerlemiş olgularda palpasyonda larenksin ağrılı ve hassas olması, larenks iskeletinde genişleme, fizyolojik krepatasyonun kaybolması, tirohyoid ve krikotiroid membran bölgesinde dolgunluk gibi bulgular tespit edilebilir.(6)

Bilgisayarlı tomografi tümörün hacmi, uzanımı, kıkırdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. Manyetik rezonans görüntüleme ise submukozal tümör uzanımını bilgisayarlı tomografiden daha iyi gösterir. Ancak bilgisayarlı tomografi daha ucuzdur ve boyun metastazlarını göstermede manyetik rezonans görüntülemeye kıyasla daha iyidir. (6)

Genel anestezi altında yapılan apneik direkt larengoskopik muayene de ameliyat öncesi evreleme için çok değerlidir. Bu sırada biyopsi de alınır. Rutin olarak özefagus, bronşiyal sistem ve trakea ikinci primer tümörler açısından gözden geçirilmelidir.(6)

4. Larenks Malignitelerinin Patolojik Özellikleri

Larenks maligniteleri, erişkinde, tüm vücuttaki malignitelerin %1'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır.(10) Larenks malignitelerinin % 95'inden fazlası skuamöz hücreli karsinomdur.(13, 14)

Larengeal maligniteler patolojik özellikleri bakımından; skuamöz hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom varyantları ve skuamöz hücreli karsinom dışı larenks maligniteleri olmak üzere üç ana başlıkta incelenebilir.(31, 32)

Larengeal konvansiyonel (klasik tip) SCC hakkında evreleme ve klinik davranışlar ile ilgili geniş bilgi birikimi bulunmasına karşın klasik SCC dışındaki patolojiler konusundaki sınırlı veri, bu hastalar konusunda klinisyenleri zorlayabilmektedir.(15) Her ne kadar SCC dışı larengeal maligniteler ve SCC varyantları literatürde daha önce tanımlanmış olsa da, sıklığının az olması ve patolojik davranışlardaki farklıklar hastalığın klinik gidişini anlamamızda ve uygun tedavinin öngörülmesinde sorun teşkil edebilmektedir.(15)

a. Klasik Tip (Konvansiyonel) Skuamöz Hücreli Karsinom

Klasik larengeal SCC, larengeal malignitelerin yaklaşık %90'ını oluşturur, ileri yaşta (ortalama 60 yaş), sıklıkla erkeklerde görülür ve neredeyse tamamı sigara ve/veya alkol kullanıcısıdır.(13, 14, 33)

Histopatolojik olarak SCC'nin ana histolojik özelliği skuamöz diferansiyasyon ve invazyondur. Skuamöz diferansiyasyon, keratinizasyon ve hücreler arası köprüleşmeler ile karakterizedir. İnvazyon ise bazal membranın geçilerek tümöral büyümenin daha derinlere uzanımını tarif eder. Tümör hücreleri kan ve/veya lenfatik damarları ya da perinöral/nöral dokuları da invaze edebilir. SCC'ler geleneksel olarak, diferansiyasyon derecesine, hücresel pleomorfizme ve mitotik aktiviteye göre iyi, orta ve kötü diferansiye şeklinde sınıflandırılırlar. İyi diferansiye tümörler normal epitel dizilimine benzer dizilim ve yapıdadırlar. Orta diferansiye tümörlerde daha fazla hücresel pleomorfizm mevcuttur ve anormal mitoz ile birlikte azalmış keratinizasyon gözlenir. Kötü diferansiye tümörlerde ise bazal tip hücreler baskın olup yoğun atipik mitozlar ve çok az keratinizasyon gözlenir. Karsinomun devamlılığındaki epitelde sıklıkla intraepitelyal displazi de saptanır.(11, 13, 33)

Larengeal SCC çevre yapılara komşuluk yolu ile ve lenf nodlarına lenfovasküler yol ile yayılabilir ya da akciğer, karaciğer ve kemik başta olmak üzere uzak organ metastazları yapabilir. Lenf nodu metastazının lokalizasyonu ve riski, primer tümörün lokalizasyonu ve evresi ile ilişkilidir.(11, 31) Uzak metastaz, hastaların yaklaşık %10'unda gözlenir.(34) Sağ

kalım, en başta hastalığın evresi olmak üzere bazı klinik faktörler ile ilişkilidir. Hastalığın evrelemesi için TNM evreleme sistemi kullanılır.(35)

5-yıllık sağ kalım; glottik SCC için %80-85, supraglottik SCC için %65-75, subglottik SCC için %62,5'tir.(11)

b. Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları

SCC varyantları tüm larengeal malignitelerin yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır.(36-42) En sık glottik, en nadir subglottik alanda gözlenir. Tümör direkt komşuluk yolu ile ya da lenfovasküler invazyon ile yayılabilir. Rejyonel lenf nodu metastaz insidansı yüksektir. Tedavi protokolü olarak histolojik varyantlara göre değişmekle birlikte, cerrahi, lazer ya da RT tedavileri uygulanabilir.(43)

(1). Verrüköz Karsinom

Larengeal verrüköz SCC, larengeal malignitelerin %2-2,5'unu oluşturur ve en sık saptanan larengeal SCC varyantıdır.(37, 44) Dr. Lauren V. Ackerman tarafından 1948 yılında tanımlanmıştır.(45) Verrüköz karsinom primer olarak oral kavitede görülür. Larenks, en sık saptandığı ikinci lokalizasyondur ve neredeyse tüm hastalarda lezyon glottik bölgeden kaynaklanır.(46)

Verrüköz SCC, iyi diferansiye SCC'nin bir varyantıdır. Yavaş büyüyen, ekzofitik karakterli, lokal invaziv ancak uzak metastaz yapmayan özelliğe sahiptir.(11) Verrüköz karsinom, teknik olarak bazal membranı invaze etmemiş tümör hücrelerinden oluştuğundan, lezyonun kitle oluşturan ve invaziv yapısı, kalın yüzey epitelyum tabakalarının birikmesinden kaynaklanır. Hemen her zaman bol miktarda hiperkeratoz vardır. Mitotik aktivite minimal ve hemen suprabasal epitelyal tabakada sınırlıdır. Epitelin bu kalın tabakaları, bir araya gelerek dışa doğru itilme oluşturur. Verrüköz karsinom tanısını koymak için epitelyal seviyenin derinine doğru büyüme ve uzanım paterninin görülmesi gereklidir. (31)

Stromada infiltrasyon şeklinde değil, düzgün sınırlı itilme şeklinde bir invazyon vardır. Küçük boyutlu biyopsilerde invazyonu saptamak mümkün olmayabilir. Hastalığın tanısını koyarken mutlaka klinik ve patolojik bilgiler birlikte değerlendirilmelidir.(11)

Saf verrüköz karsinomda sitolojik atipi olmamalıdır. Varsa tanı başka bir şeydir.(45) Dr. Ackerman bu durumu; "Lezyon eğer sitolojik olarak karsinoma benziyorsa, bu verrüköz karsinom değildir." şeklinde nitelemiştir.(45)

Ayırıcı tanısında: verrüköz hiperplazi, verrüköz karsinom, verrüköz özellikler gösteren iyi differansiye SCC, verrüköz karsinomdan kaynaklanmış SCC bulunur.

Yavaş seyirli ve lokal invazivdir. Tedavi edilmez ise yaygın destrüksiyona yol açabilir. Tedavi primer olarak cerrahidir, klasik olarak RT'ye dirençli kabul edilir. Genel literatürde 5-yıllık sağ kalım %85-95 olup, hastalık evresi en önemli prognostik faktördür.(35, 37, 44, 46-49)

(2). Papiller SCC

Papiller SCC tanısı için, net bir stromal invaziv karsinom olsun ya da olmasın, tümörün ekzofitik papiller bir büyüme paterni olması gerekir.(50) En sık larenkste görülür. Larenkste en sık lokalizasyonu da glottis olup klasik keratinize tip SCC ile aynı demografik özellikleri gösterirler.(50) Papiller SCC ayrıca orofarinks ve nazal kavitede de görülebilir.

Papiller SCC'ler lümen içerisine çıkıntı yaparak büyüme gösteren ekzofitik tümörlerdir. Histolojik olarak papillalar; iyi gelişmiş fibrovasküler çekirdekler ve üzerini kaplayan maturasyon göstermemiş, belirgin displastik epitelden oluşur. Papillalar genellikle, geniş saplı ve birbirinin içine girmiş şekildedir. Tümör hücreleri çoğunlukla non-keratinize ve nükleositoplazmik oranı artmış şekilde dar sitoplazmalıdır.

Larenkste, displazi ya da atipili skuamöz papillom, papiller SCC'nin ayırıcı tanısına girer. Her ne kadar ikisi de aynı lokalizasyonlarda gözüksün ve ismen yakınlıkları olsa da aralarında gösterilmiş bir ilişki yoktur.

Larengeal papiller SCC'nin sıklıkla transkripsiyonel olarak aktif yüksek riskli HPV ile ilişkili olduğu saptanmıştır ancak HPV+ orofarinks SCC'de olduğu gibi net bir neden sonuç ilişkisi ortaya koyulamamıştır.(31)

Larengeal papiller SCC, klasik keratinize larenks SCC'den daha iyi prognoza sahiptir.(11, 50) Bu durum genellikle hastalığın erken evrede saptanması ve ekzofitik büyüme paternine bağlı düşük metastatik potansiyeli nedeniyledir. Beş yıllık sağ kalım yaklaşık %85'tir.(39, 51, 52)

(3). İğsi Hücreli (Sarkomatoid) SCC

İğsi hücreli SCC morfolojik olarak, yüzey epitelinden kaynaklı karsinom ya da displazi ve altında malign iğsi ve/veya pleomorfik ploriferasyonun bulunduğu bifazik bir tümördür. Belirgin erkek egemenliği vardır. (11:1). En sık 7nci dekatta görülür, genellikle glottisi tutar ve sıklıkla erken evrede tanı alır.(38, 40, 53-56)

İğsi hücreli SCC, AE1/AE3, EMA, p63, p40 pozitifliği ile, immünohistokimyasal değerlendirmenin en faydalı olduğu SCC varyantıdır. (55, 57)

Vokal kordlarda çok sınırlı miktarda stromal doku bulunduğu için gerçek mezenşimal lezyonlar nadir görülür. Bu yüzden larenksteği işsi hücre proliferasyonu aksi kanıtlanana kadar işsi hücreli SCC olarak kabul edilmelidir.

Her ne kadar işsi ve sarkomatoid kelimeleri olumsuz gibi gözükse de larengeal işsi hücreli SCC, kötü diferansiye görünümüne rağmen erken evrede prezente olma eğilimindedir. Ekzofitik olan tümörler daha kolay eksize edilebilir ve en daha iyi prognoza sahiptir.(11)

(4). Bazaloid SCC

Bazaloid SCC, mavi hücreli histolojisi ile diğer tümörlerle karıştırılmaya en müsait SCC varyantlarından birisidir. Bazaloid SCC'lerin %30'u larenkste gözlenir ve en sık supraglottik bölgede saptanır.(58, 59)

Bazaloid SCC, belirgin bazaloid komponenti olan ve skuamöz hücre diferansiyasyonu kanıtını gösteren, high-grade bir SCC varyantıdır. Erkeklerde ve 7'nci dekatta daha sık gözlenen tümör tanı anında genellikle ileri evredir.(41, 60-63)

İlk kez 1986 yılında Wain ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır.(64) İmmünohistokimyasal incelemeler diğer mavi hücreli tümörlerden ayırıcı tanı için önemlidir.

Larenksin mavi hücreli karsinomlarının ayırıcı tanısında; bazaloid SCC, high-grade nöroendokrin karsinoma (küçük ya da büyük hücreli), solid adenoid kistik karsinoma ve supraglottise uzanım yapmış orofarinks non-keratinize SCC vardır.(65, 66)

Larengeal bazaloid SCC, sıklıkla uzak metastaz yapan agresif bir tümördür. Bazaloid SCC'nin aynı özellikteki keratinize tip SCC ile kıyaslandığında daha agresif seyir gösterdiği, daha sık nodal ve uzak metastaz yaptığı gösterilmiştir.(67) Tanı anında hastaların yaklaşık %70inde servikal metastatik lenfadenopati, yaklaşık %35inde de uzak metastaz saptanmıştır.(67, 68)

Literatür verileri, larengeal bazaloid SCC'nin agresif seyri sebebi ile hastanın uzak metastaz yönünden mutlaka değerlendirilmesi ve agresif şekilde tedavi edilmesini önermektedir.(67)

(5). Adenoskuamöz Karsinoma

Adenoskuamöz karsinom yüzey epitelinden kaynaklanan, hem epitelyal hem de glanduler diferansiyasyon gösteren bir malign tümördür. SCC komponenti in situ ya da invaziv olabilir. Hücreler arası bağlantılar, keratin incileri ve diskeratoz gösterir.(32) Klasik SCC'de de olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı en önemli risk faktörleridir.

Adenoskuamöz karsinom, nüks ve yayılma eğilimi nedeni ile klasik SCC'den daha agresiftir. Hastaların yaklaşık %75'inde rejyonel lenf nodu metastazı, yaklaşık %25'inde uzak metastaz (sıklıkla akciğer) saptanır. Tanı anındaki klinik evre prognoz ile ilişkilidir, 5-yıllık sağ kalım yaklaşık %13-50 civarındadır.(11)

(6). Lenfoepitelyal Karsinoma

Morfolojik olarak nazofarinksin indifferansiye non-keratinize SCC'sine benzer bir karsinomdur. Larenksteki bu lezyonun nazofarinksle kıyaslandığında EBV ile ilişkisi yoktur. Histolojik olarak, lenfoid hücre karakteristiğinde nükleositoplazmik oranı artmış geniş hücreler ve belirgin nükleol ve veziküler nükleus gözlenir.(69, 70)

SEER verilerine göre, larengeal lenfoepitelyal karsinomun 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalımı yaklaşık %60'dır. Rejyonel lenf nodu metastazı hastaların yaklaşık %75inde, uzak metastaz yaklaşık %25'inde saptanır.(11)

(7). Akantolitik SCC

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılında yapmış olduğu sınıflandırmada bulunan ancak 2017 yılındaki güncellemesinde SCC varyantı olarak gruplandırılmamış olan bir patolojik alt gruptur.(11, 22) Yalancı bir glandüler görünüm oluşturan tümör hücrelerindeki akantoliz ile karakterizedir. Prognozu genel olarak klasik tip SCC ile benzerdir.

c. Skuamöz Hücreli Karsinom Dışı Tümörler

(1). Nöroendokrin Neoplaziler:

Nöroendokrin tümörler, larenkste en sık saptanan skuamöz hücreli dışı larenks neoplazmlarıdır ve tüm larengeal tümörlerin %1'inden azını oluştururlar.(71) Tanı, karakteristik nöroendokrin yapının tanınması ve immünohistokimyasal olarak nöroendokrin diferansiyasyonun konfirmasyonu ile konur. Bu durumun nadir görülmesi, tanıda gecikmelere yol açabilmektedir. Tedavi seçenekleri histolojik tipe göre değişmekle birlikte cerrahi, kemoterapi ve/veya RT kombinasyonları şeklindedir.(72)

Nöroendokrin tümörlerin baş boyun bölgesinde en sık görüldüğü alt bölge larenkstir. Larenksin tüm alanlarında görülebilmekle birlikte en sık supraglottik alanda saptanmaktadır.(73) Epitelyal (karsinomlar) ve nöral tip tümörler (paragangliomalar) olarak kabaca ikiye ayrılırlar.(74)

Larengeal nöroendokrin karsinomlarının (NEK) terminolojisi ve sınıflandırması, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Mavi Kitap (Blue Book) 2017 baskısı ile, farklı biyolojik davranışları

ve histolojik özelliklerinin tanımlanması nedeniyle değiştirilmiş ve yeniden düzenlenmiştir.(74-77)

Daha önce atipik karsinoid / orta derecede diferansiye NEC, grade II şeklinde gruplanmış olan büyük hücreli nöroendokrin karsinom, artık kötü diferansiye NEC, grade III olarak değerlendirilmektedir.

Böylece, WHO Mavi Kitap 2017'de nöroendokrin tümörlerin sınıflandırması; iyi diferansiye, orta derecede diferansiye ve kötü diferansiye olan nöroendokrin karsinoma şeklinde kategorize edilmiştir. (78) Kötü diferansiye nöroendokrin karsinoma ek olarak iki alt tipe ayrılmıştır: küçük hücreli NEC (SmCNEC) ve büyük hücreli NEC (LCNEC).(74, 77, 79, 80)

İyi diferansiye NEC (karsinoid) lokal eksizyon ile tedavi edilebilir. Orta derecede diferansiye NEC (atipik karsinoid) için en iyi tedavi seçeneği negatif cerrahi sınır ile eksizyondur. Kötü diferansiye olmuş larengeal NEC'in her iki tipi için de kemoterapi ya da kemoradyoterapi (KRT) en uygun seçenektir. Larenksin küçük hücreli nöroendokrin tümörünün prognozu çok kötüdür, larenksin en öldürücü tümörüdür. Bu tümörü olan hastaların yaklaşık %90'ında tanı anında uzak metastaz vardır. Küçük hücreli akciğer kanseri gibi larenksin küçük hücreli nöroendokrin karsinomu da sistemik bir hastalık olarak kabul edilmelidir.(81)

Beş yıllık hastalık-spesifik sağ kalım; iyi diferansiye NEC (karsinoid) için %80, orta derecede diferansiye NEC (atipik karsinoid) için %53, SmCNEC için %19 ve LCNEC için %15'tir.(80)

(2). Tükürük Bezi Tümörleri

Larengeal mukozanın büyük bir kısmında minör tükürük bezleri bulunur. En yoğun bulunduğu bölge subglottis iken vokal kordlarda neredeyse yoktur.(82) Vakaların yaklaşık %60'ında tümör subglottik bölgededir.(83)

Larenksin tükürük bezi maligniteleri tüm larengeal malignitelerin %1'den azını oluşturmaktadır ve adenoid kistik karsinom bunlar arasında en sık görülenidir.(82) Bu kategoriye giren diğer neoplaziler, mukoepidermoid karsinom, asinik hücreli karsinom, pleomorfik adenom ve myoepitelyomadır.

Adenoid kistik karsinom tüm baş boyun maligniteleri içerisinde %1 gibi bir sıklıkta seyrek görülen bir tümördür.(84) Yavaş büyümesine rağmen; perinöral invazyon göstermesi, sık lokal rekürrens oranı ve geç hematojen uzak metastaz görülmesi hastalığın önemli özelliklerindendir.

Baş boyun bölgesi adenoid kistik karsinomlarının 5-yıllık ortalama sağ kalımı %90'dır. Buna rağmen 15-yıllık sağ kalımı %40 düzeyindedir.(85, 86) Larenkste ise adenoid kistik karsinomun prognozu daha kötüdür. 5-yıllık sağ kalım %15-30 arasında bildirilmektedir.(87-91)

Adenoid kistik karsinom, diğer baş boyun malignitelerine kıyasla farklı bir biyolojik davranışa sahiptir. (yavaş büyüme paterni, nörovasküler invazyon eğilimi, uzak metastaz sıklığı ve uzun süreli sağ kalım). Adenoid kistik karsinomun bir diğer karakteristik özelliği ise genel lenf nodu metastaz oranının %10 gibi düşük bir oranda olmasıdır.(82) Ancak metastaz insidansı tümörün lokalizasyonuna göre değişmektedir. (Dil kökü: %19,2, mobil dil: %17,6, ağız tabanı: %15,3, nazofarinks %50)(92).

Mukoepidermoid karsinom nadir görülen larengeal tükürük bezi tümörlerindendir. Vakaların %60'ı supraglottik yerleşimlidir.(93) Literatürde sınırlı sayıda vaka vardır.

(3). Kondrosarkom

Kondrosarkom, hyalin kıkırdığın malign mezenşimal tümörüdür. Kartilajinöz tümörler larengeal tümörlerin %0,2'sini oluştururlar, fakat en sık görülen non-epitelyal tümörlerdir ve kondrosarkom, konromdan daha sık görülür.(11)

En sık krikoid kıkırdaktan kaynaklanırlar (vakaların yaklaşık %70'i). Azalan sıklıkta; tiroid kartilaj, aritenoid kartilajlar ve trakeal kartilajlardan da çıkabilir.(94) Histolojik olarak düşük, orta ve yüksek grade'li olarak 3 grupta değerlendirilir. Grade arttıkça tümörün agresifliği ve hematojen metastaz potansiyeli artar. En sık düşük grade'li kondrosarkomlar görülür. Yüksek grade'li kondrosarkomlar, tüm larengeal kondrosarkomların %5 kadarını oluşturur.

Primer tedavi olarak konservatif ve/veya fonksiyon koruyucu tedaviler (endolarengeal lazer cerrahisi vs.) tercih edilir. Uzak metastaz oldukça nadirdir.

Kondrosarkom için 1-yıllık, 5-yıllık ve 10-yıllık hastalık spesifik sağ kalım oranları sırasıyla %96,5, %88,6 ve %84,8 olmasına rağmen genelde inkomplet rezeksiyon ile ilişkili olarak lokal rekürrens oranları yüksektir.(11)

(4). Diğer Sarkomlar ve Nadir Görülen Diğer Tümörler

Rabdomyosarkom, leiomyosarkom, liposarkom, kaposi sarkomu, malign fibröz histiyositom, hematojen neoplaziler (lenfoma, myelom), malign melanom gibi tümörler vaka sunumu düzeyinde, az sayıda, larengeal tümör etiyolojisinde rol almaktadır.

5. Larenks Tümörlerinin Lokalizasyonlarına Göre Tipleri, Yayılımı Ve Tedavisi

Larengeal kanserlerin yayılım biçimi ve davranışları lezyonun yerine bağlıdır. Lezyonun yerleşim yeri hastaya uygulanacak tedavi protokolü kararında oldukça önemlidir. Larenks kanserinde tümör davranışını ve tedavi yöntemini belirlemede TNM sınıflaması ve histolojik derecelendirme sistemi yol göstericidir. Hastanın genel durumu ve mesleği hangi tedavi yönteminin uygulanacağı ve larenks fonksiyonlarının ne kadarının korunabileceğini belirleyen diğer önemli parametrelerdir.

Lokalizasyonlarına göre larenks tümörleri 4 gruba ayrılır:

1. Glottik:

Glottik bölge vokal kordlar, ön ve arka kommissürden oluşur. Tüm vakaların %60-65'ini oluşturur. En sık lokalizasyon glottisin ön 1/3'üdür. Etrafını çevreleyen kıkırdak duvar ve lenfatik damarların azlığı nedeniyle bu lokalizasyondaki tümörler uzun süre lokalize kalırlar. Zamanla; ön komissürden karşı korda, posteriordan aritenoid, superiordan supraglottik bölgeye, inferiordan subglottik alana, anteriordan tiroid kıkırdağa penetrasyon gerçekleşebilirler. Erken evre (T1 ve T2) glottik ve supraglottik kanserlerde lazer/açık parsiyel larenjektomi/kordektomi ile RT'nin eşit sağ kalım sağladığı yönünde birçok çalışma mevcuttur.(95, 96) İleri evre (T3 ve T4) tümörlerde öncelikle cerrahi sonrasında gerekli durumda RT uygulanabilir.(95) Erken evre glottik kanserlerde boyuna metastaz oranları düşüktür(%5-10). Bu nedenle bu tümörlerin tedavisinde boyuna profilaktik amaçlı bir uygulama gerekmez. İleri evre olgularda boyuna gizli metastaz olasılığı %20-40 civarında olduğu için bu gruptaki hastalara cerrahi yapılacaksa elektif boyun diseksiyonu da uygulanır.(2, 6, 95, 97)

2. Supraglottik: Bu bölge ventriküler bandlar, aritenoid bölge, suprahoid ve infrahyoid bölge, epiglot, ariepiglottik fold ve preepiglottik boşluktan oluşur. Tüm vakaların %30-35'ini oluşturur. Bu tümörlerde preepiglottik mesafeye yayılma eğilimi belirgindir. Supraglottik bölge lenfatik ağdan zengindir ve bu nedenle lenf nodu metastazları fazladır (%30-40). Tedavisi lezyona yönelik cerrahi ve boyun diseksiyonu ve/veya RTdir.(95) Cerrahi tedavide tüm hastalara bilateral boyun diseksiyonu eklenmelidir.(2, 6, 97)

3. Subglottik: Primer subglottik tümörler tüm larenks kanserlerinin %1'den azını oluştururlar. Subglottik bölgenin üst sınırı gerçek vokal kordların serbest kenarının 0,5 cm aşağısından başlar. Bu bölge de lenfatiklerden zengindir. Krikoid kıkırdağa lateral yayılım gözlenir. Zayıf krikotiroid membranının tümörle destrüksiyonu, prelarengeal duvarın invazyonu ve tiroid glandın invazyonu sık görülür. Trakeaya yayılım sık olduğu için, mümkün olduğunca distalden rezeke edilmelidir. Derin juguler bölge lenf nodu metastazı ihtimali %15-20, paratrakeal lenf nodu metastazı ihtimali %50'dir. Bu hastalarda cerrahi tedavi ve RT kombine edilir. Cerrahi tedavide tüm hastalara bilateral boyun diseksiyonu eklenmelidir, tiroidektomi ve santral boyun diseksiyonu uygulanmalıdır.(2, 6, 95, 97)

4. Transglottik: Vakaların %5'inden daha azını oluşturur. Larengeal ventrikülü dikey olarak tutan tümörlerdir. Lenf nodu metastazı insidansının en yüksek olduğu gruptur. Diğer bölgelere göre daha agresif seyreder. Total larenjektominin yanında bilateral fonksiyonel boyun diseksiyonu da yapılmalıdır.(2, 6, 95, 97)

6. Larenks Tümörlerinde Evreleme

Larenks kanserlerinin evrelemesinde; tümörün yerleşimini, uzanımını ve metastaz varlığını tanımlayan ve anatomik yayılımı baz alan, kanserin klinik ve biyolojik özelliklerini içermeyen American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in 2017 yılında 8'inci baskısı ile güncellenmiş olduğu evreleme sistemi kullanılmaktadır. (35, 98) Evrelemede yapılan son güncellemede larenks tümörlerinin T evresinde değişiklik yapılmamış ancak N evresinde ektranodal yayılım evrelemeye dahil edilerek N evresinde majör değişiklik gerçekleşmiştir.

Tablo-1: TNM evreleme sistemi, 8inci baskı (AJCC)(35)

Primer Tümör (T) Evresi

Supraglottis

T Kategorisi	Koşul
Tx	Tümör değerlendirilemedi.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır, vokal 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 mukozası vb.) tutmuştur, kord hareketleri normaldir.
T3	Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya post- krikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazidir ve/veya tiroid kıkırdak iç korteksi invazidir.
T4	
T4a	Tümör tiroid kıkırdağın dış korteksini invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik 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

T Kategorisi	Koşul
Tx	Tümör değerlendirilemedi.
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tümör vokal kordlara sınırlıdır ve kord hareketleri normaldir (anterior veya posterior komissür invazyonu olabilir).
T1a	Tümör tek bir vokal korddadır.
T1b	Her iki vokal korda da tümör mevcuttur.
T2	Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmakta ve/veya kord hareketleri kısıtlanmaktadır.
T3	Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır veya tiroid kartilajın iç korteksine invazyon vardır.
T4	
T4a	Tümör tiroid kıkırdağın dış korteksini invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik 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

T Kategorisi	Koşul
Tx	Tümör değerlendirilemedi.
Tis	Karsinoma in situ
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 ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır veya tiroid kartilajın iç korteksine invazyon vardır.
T4	
T4a	Tümör krikoid ya da tiroid kıkırdağı invaze etmiştir ve/veya larenks dışı dokulara taşmıştır (örneğin trakea, dilin derin ekstrinsik kasları, prelarengeal kaslar, tiroid veya özefagus gibi boyun yumuşak dokuları).
T4b	Tümör prevertebral alanı invaze etmiştir, karotid arteri çevrelemiştir veya mediastinal yapıları invaze etmiştir.

Rejyonel Lenf Nodları (N) Evresi**Klinik N (cN)**

N Kategorisi	Koşul
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 ve ENE(-)*
N2a	En büyük çapı 3cm üzerinde ancak 6 cm.yi geçmeyen, tek ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENE(-)*
N2b	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENE(-)*
N2c	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENE(-)*
N3	
N3a	En büyük çapı 6cm.nin üzerinde olan bir lenf nodunda metastaz vardır ve ENE(-)*
N3b	Klinik olarak aşikar ENE(+)* herhangi bir lenf nodu mevcuttur.

Patolojik N (pN)

N Kategorisi	Koşul
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 ve ENE(-)*
N2	
N2a	En büyük çapı 3cm.yi geçmeyen, tek ipsilateral ya da kontrilateral lenf nodunda metastaz vardır ve ENE(+)*
N2b	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENE(-)*
N2c	Hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontrilateral lenf nodlarında metastaz vardır ve ENE(-)*
N3	
N3a	En büyük çapı 6cm.nin üzerinde olan bir lenf nodunda metastaz vardır ve ENE(-)*
N3b	Klinik olarak aşıkır ENE(+)* herhangi bir lenf nodu mevcuttur.

*ENE: ektranodal yayılım.

Evreleme:

T	N	M	Evre
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T1, T2, T3	N1	M0	III
T4a	N0, N1	M0	IVA
T1, T2, T3, T4a	N2	M0	IVA
Herhangi bir T	N3	M0	IVB
T4b	Herhangi bir N	M0	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1	IVC

7. Larenks Malignitelerinde Tedavi

Larenks malignitelerinde optimal tedavi şekli tartışma konusudur. Cerrahi ve radyoterapi(RT) iki ana tedavi seçeneğidir.(96) Erken evre tümörlerde (Evre I-II) cerrahi ya da RT tek başına kullanılabilir. İleri evre tümörlerde genellikle kombine tedaviler uygulanır.(2, 95, 97) Kemoterapi (KT) daha çok kombine tedavi planı içinde ya da palyatif tedavide yer alır.(99) Larenks maligniteli hastada tedavi yöntemi belirlenirken hastanın yaşı, tümörün türü ve patolojik özellikleri, tümörün evresi, tümörün tuttuğu bölge, hastanın genel durumu önemlidir. Ayrıca sesin korunması için mesleki ve çevresel faktörler, aile desteği, hastanın okur-yazarlık durumu, hastanın tedavi modalitesi seçimi, tedavi uygulanan merkezin şartları gibi faktörler de tedavi şeklini belirlemede yardımcı olur. En uygun tedavi yöntemi baş boyun cerrahi, radyasyon ve medikal onkoloji, radyoloji, patoloji, anestezi doktoru ve ses terapistinden oluşan multidisipliner bir konsey tarafından belirlenmeli, tedavi seçenekleri hastaya sunulmalı ve nihai kararı hasta vermelidir.(6)

a. Larenks Malignitelerinde Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide primer tümörün rezeksiyonu ile birlikte gerekli hastalarda bölgesel lenf nodlarının eksizyonunun yapılması esastır.(2, 6, 14, 100, 101)

Baş boyun kanserlerinde genel kural olarak gizli metastaz riski % 20'den fazlaysa boyunun elektif tedavisi önerilir.(102)

b. Larenks Malignitelerinde Kemoterapi / Radyoterapi

Larenks kanserlerinde kemoterapi tek başına küratif değildir. Kemoterapi neoadjuvan (indüksiyon), adjuvan (cerrahi ve/veya RT sonrası) ve konkomitan (eşzamanlı RT ile birlikte) olarak tedavide kullanılmaktadır.(99, 103)

Eşzamanlı primer KRT, cerrahi yapılamayacak ya da önerilen cerrahiyi kabul etmeyen hastalarda uygulanan organ koruyucu bir tedavi seçeneğidir.

8. Larenks Malignitelerinde Prognoz ve Sağ Kalım

Yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı ve sosyal durum gibi sosyodemografik faktörler prognoz açısından önemlidir. Klinik açıdan bakıldığında ise tümörün tanı anındaki evresi, yerleşim yeri, histolojik diferansiasyon derecesi en önemli prognostik faktörlerdir.

Çok sayıda prognozu etkileyen faktör bulunmakla birlikte sağ kalımı belirlemede en önemlisi T ve N evreleridir.

Evre 1 ve 2 kanserler erken, evre 3 ve 4 kanserler ileri evre olarak değerlendirilir. Evre 1-2 kanser olan hastalar evre 3-4 olanlara göre belirgin derecede uzun yaşam süresine sahiptir.

Larenks kanserlerinde prognozu etkileyen bir diğ er faktör de kanserin histolojik hücresel diferansiyasyon derecesidir. İ yi ve orta derece diferansiye karsinomlar iyi, az diferansiye ve indiferansiye karsinomlar kötü prognozdur.(104)

Larenks karsinomlarında sağ kalım; sırasıyla en yüksek glottik tümörlerde, sonrasında supraglottik tümörlerde, en düşük ise subglottik ve transglottik tümörlerde gözlenir.(2, 6)



II- GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında 2006-2017 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi Kliniğinde larenks malignitesi sebebi ile biyopsi ve cerrahi işlem uygulanmış olan hastalardan larenks skuamöz hücreli karsinom varyantı ve skuamöz hücreli karsinom dışı larenks tümörü tanısı almış olan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Dosyalardan elde edilen bilgilere ek olarak telefon ile hastalar aranarak da bilgiler doğrulandı.

Bahsi geçen yıllar içerisinde larenks kanseri tanısıyla açık cerrahi, endolarengeal lazer cerrahisi ve endolarengeal biyopsi işlemi yapılan ve patolojik olarak klasik SCC tanısı almış olan tekil hastaların toplam sayısı da çıkartıldı. Bu hastaların dosyaları ve ek özellikleri taranmadı. Çalışmanın konusu olan SCC varyantı ve SCC dışı malignitelerin toplam larengeal maligniteler içerisindeki oranın bu yöntemle bulunan hasta sayısına bölünerek hesaplanması planlandı.

Hastalar gerek patolojik gerekse klinik olarak Ocak 2018 itibarı ile kullanıma başlanan AJCC 8. baskı TNM evreleme sistemine uygun değerlendirilmemiş olduğu ve AJCC 7. baskıya uygun bir sınıflama yapılmış olduğu için eski evreleme sistemine göre değerlendirildi. Benzer şekilde patoloji raporları ve sınıflandırması larengeal karsinomların patolojik sınıflamasının yapıldığı Dünya Sağlık Örgütü –Mavi kitap (WHO Bluebook) 2017 baskısına göre değil bir önceki baskı olan 2005 baskısına göre derlendi ve değerlendirildi.

Hasta dosyalarından; hastaların cinsiyet, tanı anındaki yaş, primer lezyonun yerleşim yeri, tanı anındaki TNM evresi, hastaların aldığı primer tedavi (cerrahi ya da KRT) ve aldı ise adjuvan tedavi bilgileri, hayatını kaybeden hastalar için ölüm nedeni bilgileri temin edildi. Ayrıca iletişim bilgileri de alınan hastalar telefon ile aranarak son kontrolden bu tarihe bir sorun ya da şikayet yaşayıp yaşamadıkları ve dosyadan elde edilen bilgilerin doğruluğu konfirme edildi.

Hayatını kaybeden hastalar için tanı anından ölüm tarihine kadar olan süre, hayatta olan hastalar için ise tanı tarihinden istatistiksel analizin yapıldığı tarihe kadar olan süre hesaplanarak genel sağ kalım süresi ay olarak hesaplandı. Benzer şekilde hastalığı nüks eden hastalar için de tanı tarihi ile nüksün saptandığı tarih arasındaki süre ay olarak hesaplandı. İstatistiksel analiz için Microsoft Excel Sürüm 15.31 (170216) ve SPSS 21.0 programları kullanıldı. Hastaların ortalama yaşları, ortalama ve median takip süreleri, tablo grafikler ve Kaplan-Meier tekniği ile sağ kalım analizi yapıldı, student-t testi ile grup ortalamaları kıyaslandı.

III- BULGULAR VE SONUÇ

Hastane bilgi işlem ve otomasyon sisteminden yapılan taramada 1 Ocak 2006- 31 Aralık 2017 tarihleri arasında kliniğimizde tanısı veya tedavi amaçlı, endoskopik ya da açık cerrahi yapılmış ve bunun sonucunda patolojik olarak malignite tanısı almış tekil hasta sayısı 1497 olarak saptandı. Larengeal malignite tanılı bu hastaların içindeki oranlarına bakılacak olursa, hastaların %7,4'ü(111/1497) larengeal SCC varyantı, %2,7'si(40/1497) SCC dışı larengeal malignite olarak hesaplandı. Klasik (konvansiyonel) larengeal skuamöz hücreli karsinom vakalarının ise larengeal malignite tanılı hastaların %89,9'unu(1346/1497) oluşturduğu hesaplandı.

Patolojik olarak larengeal malignite tanısı almış olan toplam 1497 hastanın tanı anındaki yaş ortalaması 60,3($\pm$ 10,35) olarak saptanmış olup, hastaların %92,2'si erkek idi. (E/K:1380/117)

Larengeal SCC varyantı tanılı hastaların tanı anında yaş ortalaması 61,6($\pm$ 9,65) olarak saptandı. Hastaların %92'si erkek, %8'i kadın idi. (E:K=101:9) Kadın hastaların yaş ortalaması 58,2($\pm$ 13,16) olarak saptandı. Hastaların median takip süresi 48 ay (1-158) idi.

Larengeal SCC dışı tümör tanılı hastaların tanı anında yaş ortalaması 54,3($\pm$ 13,73) olarak saptandı. Hastaların %67,5'i(27/40) erkek, %32,5'i(13/40) kadın idi. Kadın hastaların yaş ortalaması 49,7($\pm$ 12,39) olarak saptandı. Hastaların median takip süresi 56 ay (1-156) idi.

A-Larengeal Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları

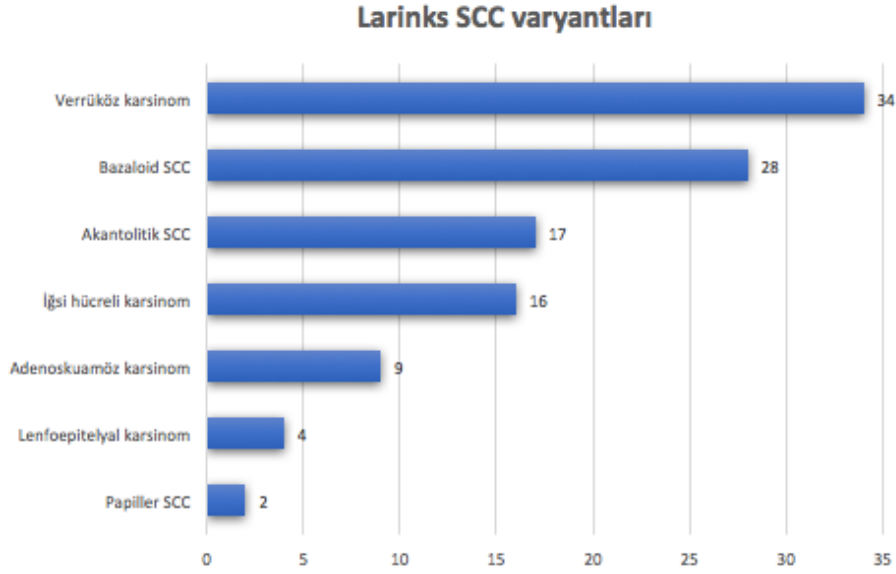
Larengeal SCC varyantı patolojik tanılı hastaların %30,9'unda(34/110) verrüköz karsinom, %25,5'inde(28/110) bazaloid karsinom, %15,5'inde(17/110) akantolitik karsinom, %14,5'inde(16/110) içsi hücreli karsinom, %8,1'inde(9/110) adenoskuamöz karsinom, %3,6'sında(4/110) lenfoepitelyal karsinom ve %1,8'inde(2/110) ise papiller skuamöz hücreli karsinom saptandı.

Hastaların yaş ortalaması 61,6($\pm$ 9,65) olarak hesaplandı.

Larinks SCC varyantları yaş ortalamaları

Patoloji	Mean	N	Std. Deviation
Adenoskuamöz SCC	57.78	9	7.155
Akantolitik SCC	57.71	17	12.030
Bazaloid SCC	64.14	28	7.740
İçsi Hücreli SCC	66.69	16	8.507
Lenfoepitelyal karsinom	64.25	4	8.770
Papiller SCC	69.50	2	3.536
Verrüköz SCC	59.12	34	9.726
Total	61.55	110	9.645

Tablo-2: Larengeal SCC varyantı patolojik tanılı hastaların yaş ortalamaları.



Şekil-2: Larengeal SCC varyantı patolojik tanı hastaların sayısal dağılımı.

		Evre		Total
		Erken evre (Evre I-II)	İleri evre (Evre III-IV)	
Patoloji	Adenoskuamöz SCC	1	8	9
	Akantolitik SCC	8	9	17
	Bazaloid SCC	10	18	28
	İğsi Hücreli SCC	4	12	16
	Lenfoepitelial karsinom	1	3	4
	Papiller SCC	1	1	2
	Verrüköz SCC	31	3	34
Total		56	54	110

Tablo-3: Larengeal SCC varyantları patolojik alt gruplardaki erken (Evre I-II) ve ileri evre (Evre III-IV) hasta sayıları

1. Verrüköz Karsinom

Larengeal verrüköz SCC tanılı 34 hastanın yaş ortalaması 59,1(±9,73) olarak saptandı. Belirgin erkek dominansının olduğu gözlemlendi(E/K:33/1).

Primer lezyonlar değerlendirildiğinde; T evreleri 25 hastada (%73) T1a, 3hastada T1b, 3 hastada T2, 3 hastada T3 evresinde idi. T4 lezyonu olan hiç hasta yoktu. Hastaların %88'inde (30/34) tümör glottik yerleşimli iken 2 hastada supraglottik, 2 hastada ise transglottik yerleşimli tümör mevcuttu.

T1 tümörü olan tüm hastalara eksizyon ve/veya kordektomi operasyonu uygulandı. T2 olan 3 hastanın ikisine vertikal hemilarenjektomi uygulanırken bir hasta biyopsi sonrası primer RT'ye yönlendirildi. T3 tümürlü 3 hastadan 1 hastaya vertikal hemilarenjektomi, 1hastaya total larenjektomi+unilateral boyun diseksiyonu, 1 hastaya ise primer RT uygulandı.

Primer RT uygulanan hastanın tedavi yanıtının olmaması nedeniyle hastaya salvaj total larenjektomi yapıldı. Primer total larenjektomi ve eş zamanlı unilateral boyun diseksiyonu da yapılan hastanın boynunda metastatik lenfadenopati saptanmadı. Kalan hastaların hiç birine boyun diseksiyonu uygulanmadı.

T1b tümörü olan ve endolarengeal lazer cerrahisi uygulanmış olan 2 hastaya lokal nüks nedeni ile birer kez endolarengeal sınır genişletme işlemi yapıldı.

Takiplerinde 3 hasta, larenks malignitesi ile ilişkisiz nedenlerden (SVO, Karaciğer CA ve KOAH-pnömoni) hayatını kaybetti. Geri kalan 31 hasta halen takip içinde olup, hiçbirisinde halihazırda hastalık rekürrensi yoktur. Hastaların median takip süresi 84ay (10-142) olup 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalım %100, genel sağ kalım %90 olarak hesaplanmıştır.

2. Papiller SCC

Larengeal papiller SCC tanılı 2 hastanın yaş ortalaması 69,5($\pm$ 3,54) olarak saptandı. Bir hasta erkek, 1 hasta kadın idi. Lezyonlar glottik ve supraglottik lokalizasyonda idi. T1 tümörü bulunan bir hastaya endolarengeal lazer kordektomi uygulanırken, T3 tümörü olan ve bu sebeple konservasyon cerrahisi uygulamaya uygun olmayan diğer hastaya primer KRT uygulandı. Hastalığın evresi ve uygulanan primer tedavi modalitesi gereği hiçbir hastaya boyun diseksiyonu yapılmadı. Her iki hasta da tanı sonrası 17 ve 28 aylık takiplerine hastaliksız şekilde devam etmekte olup, takip süresinin kısalığı nedeniyle 5-yıllık sağ kalım hesaplanamadı. Bir-yıllık hastalık spesifik ve genel sağ kalım oranı %100 olarak hesaplandı.

3. Lenfoepitelyal Karsinom

Larengeal lenfoepitelyal karsinom tanılı 4 hastanın yaş ortalaması 64,2($\pm$ 8,77) olarak saptandı. Tüm hastalar erkek idi.

Hastaların tamamında tümör supraglottik bölgede yerleşimli idi. Üç hastaya parsiyel horizontal larenjektomi (supraglottik larenjektomi), 1 hastaya total larenjektomi uygulandı. Dört hastanın tamamına bilateral boyun diseksiyonu yapıldı. İki hastada unilateral, 1 hastada bilateral boyun metastazı saptandı.

Parsiyel larenjektomi uygulanmış olan bir hasta takibinin beşinci yılında primer hastalık dışı bir sebepten hayatını kaybetti. Bilateral boyun metastazı bulunan hasta ise takibinin dokuzuncu ayında uzak metastaza bağlı hayatını kaybetti. Diğer 2 hastanın hastaliksız

kontrolleri devam etmekte olup hastaların median takip süresi 39 ay (9-119), 5-yıllık hastalık spesifik ve genel sağ kalım oranları %75 olarak hesaplandı.

4. Bazaloid SCC

Larengeal bazaloid SCC tanılı 28 hastanın yaş ortalaması 64,14($\pm$ 7,74) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu erkek idi(E/K:25/3).

Hastaların %82'sinde (23/28) tümör supraglottik lokalizasyonda idi. İki hastada glottik, 2 hastada transglottik ve 1 hastada subglottik lezyon gözledi. Tanı anında 2 hasta T1, 13 hasta T2, 8 hasta T3 ve 5 hasta T4a primer tümör evresindeydi. Hastaların %46,4'ünde (13/28) boyunda metastatik lenfadenopati vardı.

Toplam 13 hastaya parsiyel horizontal larenjektomi (supraglottik veya suprakrikoid), 3 hastaya vertikal hemilarenjektomi, 9 hastaya total larenjektomi uygulandı. Üç hastadan ise sadece endolarengeal biyopsi alındı ve bu hastaların biyopsi sonucuna göre 1 hastaya primer RT 2 hastaya primer KRT önerildi; ancak komorbid durumları sebebi ile KT alamayan bir hasta nedeni ile 2 hasta primer RT 1 hasta da primer KRT tedavisi aldı.

Tedavi sonrası kontrollerde 3 hastada uzak metastaz, 3 hastada lokal nüks ve 2 hastada da boyun nüksü meydana geldi. Lokal nüksü olan 2 hasta tamamlayıcı cerrahiler ile tedavi edildi. Diğer hastalar nüks/metastaz nedeni ile kaybedildi. Üç hastanın takibinde ise sekonder akciğer malignitesi ortaya çıktı ve bu sebeple hastalar hayatlarını kaybettiler. Bir hasta primer KRT, 1 hasta ise adjuvan KRT sırasında medikal nedenler ile hayatını kaybetti. İki hasta ise takibinin altıncı ve dokuzuncu yıllarında primer hastalık dışı nedenlerle hayatlarını kaybettiler. Hayatını kaybeden 11 hasta dışında kalan 28 hastanın kontrollerde hastaliksız takipleri devam etmekte olup median takip süresi 57 aydır ($\pm$ 8-141). 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalım %69,9, genel sağ kalım %61,8 olarak hesaplandı. Beş yıllık sağ kalım erken evre tümörlerde %100, geç evre tümörlerde %54,5 olarak hesaplandı.

5. İğsi Hücreli SCC

Larengeal iğsi hücreli karsinom tanılı 16 hastanın yaş ortalaması 66,69($\pm$ 8,51) olarak saptandı. Hastaların büyük çoğunluğu erkek idi(E/K:15/1).

Hastaların 5'inde supraglottik, 6'sında glottik ve 5'inde transglottik lezyon saptandı. Primer lezyonların T evreleri değerlendirildiğinde; 2 hastanın tümörü T1, 3 hastanın T2, 2 hastanın T3, 8 hastanın T4a ve 1 hastanın ise T4b idi. Hastaların %43,8'inde(7/16) boyunda metastatik hastalık saptandı.

Onbir hastaya total larenjektomi, 2 hastaya parsiyel horizontal larenjektomi (supraglottik ve suprakrikoid larenjektomiler), 1 hastaya vertikal hemilarenjektomi ve T1a tümörü olan 1 hastaya ise kordektomi uygulandı. Bir hastaya primer KRT tedavisi sonrası ikinci yılında lokal nüks saptanması nedeniyle salvaj total larenjektomi yapıldı. Kordektomi dışında primer cerrahi yapılan hastaların tamamına tek taraflı ya da bilateral boyun diseksiyonu yapıldı.

Toplam 16 hastanın 8'i takiplerde hayatını kaybetti. Bir hasta takibinin beşinci yılında SVO ilişkili komplikasyonlarla hayatını kaybederken, kalan 7 hasta primer hastalığın lokal ya da uzak organ tutulumları nedeniyle median 4 ay (1-18) sürede hayatını kaybetti. Tüm hastaların geneline bakıldığında, median takip süresi 25 ay (1-148) olup yaşayan 8 hastanın kontrollerinde hastalısız şekilde takipleri devam etmektedir.

Beş yıllık hastalık spesifik ve genel sağ kalım oranı %54,7 olarak hesaplandı. Beş-yıllık hastalık spesifik sağ kalım glottik tümörlerde %83 iken, transglottiklerde %60, supraglottik tümörlerde ise %20 olarak hesaplandı. En kötü prognoz non-glottik tümörlerde ve bunlar arasında da supraglottiklerde gözlendi. Erken evre tümörlerde 5-yıllık sağ kalım %100, ileri evre hastalığı olanlarda ise %37,5 olarak hesaplandı.

6. Akantolitik SCC

Larengeal akantolitik SCC tanılı 17 hastanın yaş ortalaması 57,71($\pm$ 12,03) olarak saptandı. E/K oranı 14/3 şeklinde idi.

Primer tümör değerlendirildiğinde 7 hastada tümör supraglottik, 5 hastada glottik, 5 hastada transglottik yerleşimli idi. Dokuz hastanın primer lezyonu T2, 8 hastanın ise T4a evresinde saptandı. Hastaların %29,4'ünde(5/17) boyunda metastatik lenf nodu mevcuttu.

Toplam 10 hastaya total larenjektomi, 3 hastaya parsiyel horizontal larenjektomi, 2 hastaya vertikal hemilarenjektomi, 1 hastaya neartotal larenjektomi uygulandı. Primer cerrahi tedavi uygulanan tüm hastalara tek taraflı ya da bilateral boyun diseksiyonu yapıldı. Sadece 1 hasta ise primer RT ile tedavi edildi.

Takiplerde, primer RT gören tek hastada lokal rekürrens gelişti ve postoperatif birinci yılda salvaj total larenjektomi uygulandı. Vertikal hemilarenjektomi uygulanan bir hastadaki lokal nüks nedeniyle endolarengeal yolla rekürrens eksize edildi. Suprakrikoid ve supraglottik learenjektomi uygulanmış olan birer hastaya ise lokal nükslerinin saptandığı birinci ve ikinci yıllarında salvaj total larenjektomi yapıldı ve salvaj cerrahileri sonrası KRT aldılar. Altı hasta boyun ve uzak organ nüksü nedeni ile median 13 ayda (5-69) kaybedilirken, 2 hasta primer

hastalığın tedavisinin 6'ncı ve 12'nci yıllarında primer hastalık dışı nedenlerle hayatını kaybetti. Kalan 9 hastanın kontrol muayenelerinde hastalıksız takipleri devam etmektedir.

Tüm hastaların geneline bakıldığında median takip süresi 30 ay (5-158) olup, 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalım %72,8, genel sağ kalım %60,7 olarak hesaplandı. Erken evre tümörlerde 5-yıllık sağ kalım %100 iken ileri evre hastalığı olanlarda ise %46,7 olarak hesaplandı.

7. Adenoskuamöz Karsinom

Larengeal adenoskuamöz karsinom tanılı 9 hastanın yaş ortalaması 57,78($\pm$ 7,16) olarak saptandı. Hastaların tamamı erkek cinsiyette idi.

Altı hastada tümör glottik, 3 hastada supraglottik yerleşimli idi. Dört hastanın tümörü T2, 1 hastanın T3, 4 hastanın T4a idi.

Dört hastaya total larenjektomi, 3 hastaya parsiyel horizontal larenjektomi (suprakrikoid larenjektomi) ve 2 hastaya vertikal hemilarenjektomi uygulandı. Total larenjektomi yapılan bir hastalardan bir tanesi nazofarinks karsinomu nedeniyle daha önceden baş boyun bölgesine RT almış olduğu için bu hastaya boyun diseksiyonu yapılmadı. Diğer tüm hastalara tümörün lateralizasyon ve yayılımına göre tek taraflı ya da bilateral boyun diseksiyonu uygulandı. Boyun diseksiyonu yapılan hastaların %62,5'inde (5/8) boyun metastazı saptandı. Bir hasta hariç tüm hastalar ileri evrede tanı aldı.

Postoperatif dönemdeki takiplerde 1 hasta primer hastalık dışı sebeplerle (serebrovasküler olay), bir hasta ise hastalığın uzak metastazı nedeni ile hayatını kaybetti. Tüm hastaların geneline bakıldığında median takip süresi 61 ay (17-144) olup yaşayan 7 hastanın kontrollerinde hastalıksız şekilde takipleri devam etmektedir. Hastaların 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalımı %83,3, genel sağ kalımı %72,9 olarak hesaplandı.

B- Skuamöz Hücreli Karsinom Dışı Larengeal Tümörler

Sıklık sırasına göre hastaların %25'inde (10/40) nöroendokrin neoplazi, %20'sinde (8/40) adenoid kistik karsinom, %17,5'inde (7/40) kondrosarkom, %20'sinde (8/40) diğer sarkomlar, %5'inde (2/40) schwannom ve %2,5'inde (1/40) mukoepidermoid karsinom saptandı.

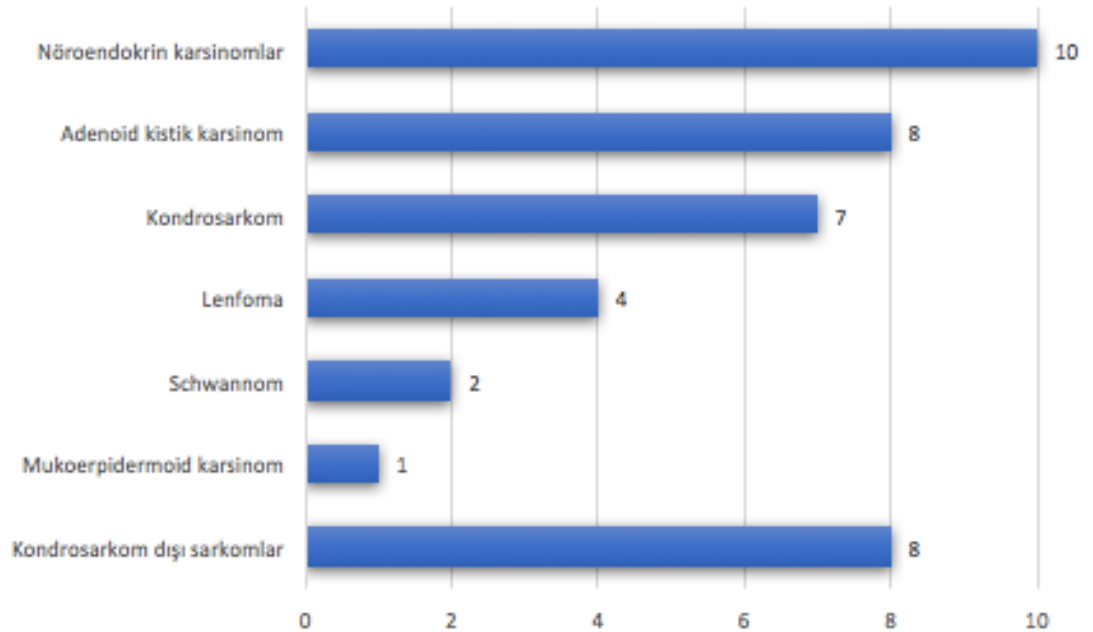
Hastaların yaş ortalaması 54,3(±13,73) olarak hesaplandı.

SCC dışı larinks tümörü hastalarının yaş ortalaması

yaş			
patoloji	Mean	N	Std. Deviation
Adenoid Kistik Karsinom	50.63	8	7.347
Kondrosarkom dışı Sarkomlar	63.75	8	16.645
Kondrosarkom	49.29	7	12.500
Lenfoma	44.25	4	15.671
Mukoepidermoid Karsinom	76.00	1	.
Nöroendokrin Karsinom	57.00	10	11.719
Schwannom	45.00	2	2.828
Total	54.33	40	13.733

Tablo-4: Larengeal SCC varyantı patolojik tanıli hastaların yaş ortalamaları.

SCC Dışı Larinks Tümörleri



Şekil-3: Larengeal SCC varyantı patolojik tanıli hastaların sayısal dağılımı.

1. Nöroendokrin Neoplaziler

Larengeal nöroendokrin neoplazi (NEN) tanılı toplam 10 hasta saptandı. (E/K:7/3) Bu hastalardan 2'si iyi differansiye (tipik karsinoid), 3'ü orta differansiye (atipik karsinoid), 4'ü kötü differansiye (küçük hücreli) nöroendokrin karsinom, 1 hasta ise high grade kombine küçük-büyük hücreli nöroendokrin karsinom patolojisine sahipti. Primer tümör lokalizasyonu tanımlanmamış olan 1 hasta dışında kalan 9 hastanın 8'inde (%88,9) lezyon supraglottik yerleşimli idi.

İyi diferansiye nöroendokrin karsinom tanılı 2 hastadan birisine parsiyel horizontal larenjektomi (suprakrikoid larenjektomi) ve boyun diseksiyonu yapıldı. Hasta üçüncü yılında boyun nüksü sonrası kaybedildi. İkinci hastaya ise uzak metastazı bulunması nedeni ile primer KRT uygulandı. Orta diferansiye nöroendokrin karsinom tanılı üç hastadan ikisi primer KRT, bir hasta ise endolarengeal lazer cerrahisi sonrası adjuvan KRT tedavisi aldı. Kötü diferansiye patolojili beş hastadan üçü uzak metastazları bulunması nedeni ile primer KRT tedavisi, iki hasta ise cerrahi (total larenjektomi ve suprakrikoid larenjektomi) sonrası adjuvan KRT tedavisi aldı.

On hastanın 8'i (%80) primer hastalığa bağlı sebeplerle hayatını kaybetti. (median süre 17 ay) Sadece orta differansiye atipik karsinoid grubundan 2 hastada hastalıksız sağ kalım elde edilebildi. Bu iki hastadan birisi primer KRT diğeri ise endolarengeal lazer cerrahisi sonrası adjuvan KRT almış olan hasta idi. Bir-yıllık, 3-yıllık ve 5-yıllık genel ve hastalık spesifik sağ kalım oranları sırası ile, %70, %30 ve %0 olarak hesaplandı.

2. Tükürük Bezi Tümörleri

Larengeal minör tükürük bezi kaynaklı malignitelerden adenoid kistik karsinom ve low grade mukoepidermoid karsinom saptandı. Sekiz hastada (%89) adenoid kistik karsinom saptanırken sadece 1 hastada (%11) mukoepidermoid karsinom gözlemlendi. Hastaların yaş ortalaması 53,44(±10,90) olarak hesaplandı. Dengeli bir cinsiyet dağılımı söz konusu idi. (E/K:4/5)

Primer lezyon sıklık sırasına göre supraglottik (4/9), subglottik(3/9) ve transglottik(2/9) yerleşimli idi. Primer glottik bölge kaynaklı larengeal minör tükürük bezi malignitesi saptanmadı.

Larengeal mukoepidermoid karsinom tanılı hasta, uzak metastazının olması nedeni ile tanı sonrası herhangi bir tedavi alamadan 1 ay içerisinde hayatını kaybetti.

Adenoid kistik karsinom tanılı 8 hastanın 6'sına total larenjektomi uygulandı. Klinik ve radyolojik N+ oldukları için bu hastalardan 2'sine tek taraflı, 2'sine ise bilateral boyun diseksiyonu uygulandı. Bir hastanın primer lezyonunun epiglot serbest uçta ve erken evrede saptanması nedeni ile hastaya transoral lazer cerrahisi ile epiglottektomi yapıldı. Bir hasta ise primer RT aldı. 3 hasta takiplerde ortaya çıkan uzak metastazlar nedeni ile kaybedildi.

Tedavi edilen 10 hasta değerlendirildiğinde, boyun diseksiyonu yapılan 4 hastanın 2'sinde boyunda metastaz saptandı.

Larengeal adenoid kistik karsinom hastalarının 5-yıllık sağ kalım oranı %68,6, 10 yıllık sağ kalım oranı %51,4 olarak hesaplandı.

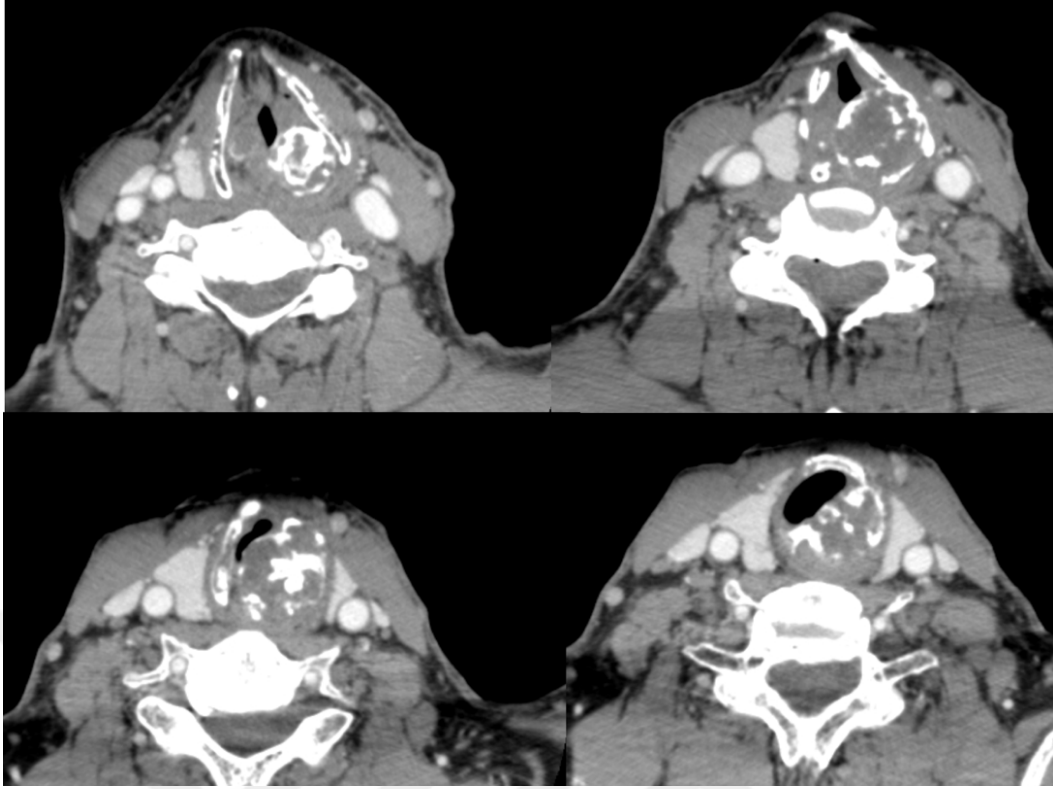
3. Kondrosarkomlar

Kondrosarkom tanılı 7 hastanın yaş ortalaması 49,29($\pm$ 12,50) olarak saptandı. Cinsiyet dağılımı dengeli idi. (E/K:4/3)

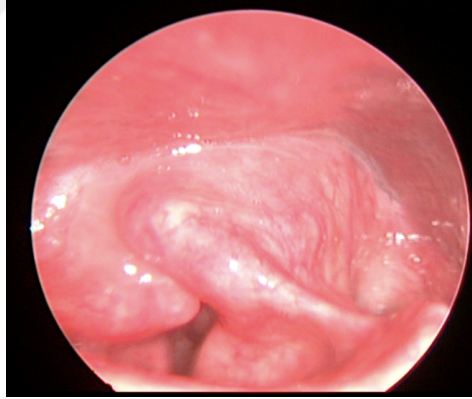
Tümörlerin 6'sı krikoid kırık kaynaklı, 1 tanesi ise hyoid kemik kaynaklı idi. Buna bağlı olarak hastaların sadece %13'ünde supraglottik yerleşim gözlenmişken, kalan hastaların tamamında lezyon subglottik bölgede idi. Tüm kondrosarkomlar patolojik olarak düşük grade'li idi.

Hyoid kaynaklı olan tümör için transservikal lokal eksizyon uygulandı. Krikoid kaynaklı low grade kondrosarkom tanılı altı hastanın üçünde tekrarlayan endolarengeal eksizyon ve/veya küretaj işlemi yapılmasına gerek duyuldu. İki hastada fonksiyonel larengeal yapı korunarak bu işlemler yapılabilmiş iken, bir hastada krikoidin massif destrüksiyonu ve hava pasajının oblitere olması nedeni ile trakeotomi açılması ve sonrasında hastaya total larenjektomi uygulanması gerekti. Tüm hastalar şu an hastalıksız ve semptomsuz olarak takip edilmektedir.

Tüm hastaların düşük gradeli kondrosarkom olması ile de ilişkili şekilde, larengeal kondrosarkom grubunun 5-yıllık sağ kalımı %100 olarak hesaplandı.



Şekil-4: Nüks kondrosarkom nedeni ile total larenjektomi operasyonu yapılan hastanın preoperatif bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüsü



Şekil-5: Nüks kondrosarkom nedeni ile total larenjektomi operasyonu yapılan hastanın preoperatif endolarengeal muayene bulgusu

4. Kondrosarkom Dışı Sarkomlar

Toplam 8 hastanın dağılımına bakıldığında; 2 hastada pleomorfik fuziform hücreli sarkom, 1 hastada iyi differansiye liposarkom, 1 hastada leiomyosarkom, 1 hastada fuziform hücreli sinovyal sarkom, 1 hastada indifferansiye sarkom, 1 hastada Kaposi sarkomu ve 1 hastada kondroid differansiyasyon gösteren low grade myofibroblastik sarkom saptandı.

Hastaların ortalama yaş 63,7 ($\pm 16,65$) olarak hesaplandı. Hastaların 6'sı erkek, 2'si kadın idi.

Beş hastanın tümörü supraglottik yerleşimli, 1 hastada ise glottik yerleşimli idi.

Glottik yerleşimli olan kondroid diferansiyasyon gösteren low grade myofibroblastik sarkom ve supraglottik yerleşimli iyi differansiye liposarkom için endolarengeal lazer cerrahisi ile kordektomi ve eksizyon operasyonları uygulandı. Bu iki hasta adjuvan tedavi almadı. İndifferansiye sarkom, pleomorfik fuziform hücreli sarkom ve sinovyal sarkom tanılı 3 hastaya total larenjektomi ve boyun diseksiyonu yapıldı. Diğer hastalar endolarengeal biyopsi ya da eksizyon sonrası primer olarak, cerrahi yapılan hastalar ise adjuvan tedavi protokolü olarak KRT için onkoloji birimine yönlendirildi.

Liposarkom tanılı hastada 6-yıllık, leiomyosarkom tanılı hastada ise 4-yıllık hastalıksız sağ kalım elde edildi ancak bu hastalar başka sebeplerle hayatlarını kaybettiler. Kondroid diferansiye gösteren “low grade myofibroblastik sarkom” tanılı hasta endolarengeal lazer cerrahisi sonrası, “pleomorfik fuziform hücreli sarkom /yüksek grade’li pleomorfik indifferansiye sarkom” tanılı hasta ise primer KRT tedavisi sonrası hastalıksız şekilde izlenmektedir. Hayatta olan bu iki hastanın güncel takip süreleri 56 ve 136 aydır. Diğer hastalar, tanı sonrası uygun görülen hastalara yapılan cerrahi ve/veya KRT’ye rağmen 1,4,11,15,48,74’üncü aylarda hastalığın uzak metastazları ilişkili sebeplerle hayatını kaybetmişlerdir.

Kondrosarkom dışı diğer sarkomlar patolojik grubu için 5-yıllık sağ kalım verisi hesaplanamadı, 1-yıllık sağ kalım %37,5 olarak hesaplandı.

5. Lenfoproliferatif Hastalıklar

Dört hastadan alınan endolarengeal biyopsi sonucu lenfoma olarak raporlandı; 2 hasta diffüz büyük B hücreli lenfoma, 1 hasta düşük grade B hücreli lenfoma ve 1 hasta nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma tanısı aldı.

Nodüler sklerozan Hodgkin lenfoma tanılı hastanın lezyonu glottik yerleşimli olup diğer hastalarda lezyon supraglottik idi.

Ortalama yaşı 44,2 olan hasta grubunun %75’ni erkekler oluşturmakta idi. (E/K:3/1)

Hastalar tedavileri için hematoloji-onkoloji birimine yönlendirildi. Tedavi sonrası rutin kontrolleri hematoloji biriminde devam eden 1 hasta hastalığa bağlı komplikasyonlar nedeni ile hayatını kaybetti. Diğer 3 hastada kür elde edildi ve takiplerine ilgili kliniklerinde devam etmektedir ve 5-yıllık sağ kalım %75 olarak hesaplandı.

6. Malignite Dışı Larengeal Tümörler

2 hastada larengeal schwannom saptandı. Her iki hasta da erkek idi ve ortalama yaşları 45(±2) olarak hesaplandı.

Bir hastada glottik diğer hastada subglottik yerleşimli tümörü olan her iki hastada da tümör submukozal şekilde prezente olmuştu. Endolarengeal teknikle lokal eksizyon yapıldı. Takiplerde subglottik olan lezyon 2nci yılda lokal nüks etti, tekrar endolarengeal yolla nüks tümör eksize edildi. Her iki hastanın kontrol muayenelerinde hastalık rekürrensi gözlenmedi.

C- Medikal Onkolojik Tedaviler

Adenoskuamöz karsinom tanılı 4 hasta adjuvan RT, 3 hasta adjuvan KRT aldı. İki hastanın adjuvan tedavi almasına gerek olmadı.

Akantolitik SCC tanılı 1 hasta primer RT, 2 hasta adjuvan RT, 7 hasta adjuvan KRT ve primer tedavi sonrası adjuvan tedavi almamış olan 2 hasta ise nüks cerrahisi sonrası adjuvan KRT aldı. Beş hastanın ise adjuvan tedavi almasına gerek olmadı.

Bazaloid SCC tanılı 4 hasta adjuvan RT, 9 hasta adjuvan KRT, 2 hasta primer RT, 1 hasta primer KRT aldı. Adjuvan tedavi almamış olan 1 hastaya nüks cerrahisi sonrası adjuvan RT verildi. 11 hastaya ise adjuvan tedavi önerilmedi.

İgşi hücreli karsinom tanılı 1 hasta adjuvan RT, 7 hasta adjuvan KRT aldı. Primer KRT tedavisi almış olan 1 hastaya nüks nedeni ile salvaj total larenjektomi yapıldı. Yedi hasta ise adjuvan tedavi almadı.

Lenfoepitelyal karsinom tanılı 1 hasta adjuvan RT, 2 adjuvan KRT tedavisi aldı. Bir hasta ise adjuvan tedavi almadı.

Papiller SCC tanılı 1 hastaya adjuvan KRT verildi. Bir hastaya ise adjuvan tedavi önerilmedi.

Verrüköz karsinom tanılı 2 hasta primer RT şeklinde tedavi aldı. Bu hastalardan 1'ine tedavi başarısızlığı nedeni ile salvaj total larenjektomi yapıldı.

Adenoid kistik karsinom tanılı 4 hastaya adjuvan RT, 2 hastaya adjuvan KRT verildi. İki hastaya ise adjuvan tedavi önerilmedi. Mukoepidermoid karsinom tanılı hasta primer KT tedavisi başlanamadan hayatını kaybetti ve tedavi alamadı.

Lenfoma tanılı 4 hastanın tamamı primer olarak KT aldı.

Nöroendokrin karsinom tanılı 6 hasta biyopsi sonrası primer KRT, 4 hasta ise cerrahi sonrası adjuvan KRT aldı. Böylece tüm hastalar adjuvan ya da primer olarak KRT tedavisi aldı.

Diğer sarkomlar grubunda 1 hasta (Kasopsi sarkomu) primer KT, 1 hasta (fuziform hücreli sarkom) primer KRT, 3 hasta adjuvan KRT aldı. 2 hasta (iyi differansiye liposarkom ve kondroid diferansiyasyon gösteren low grade myofibroblastik sarkom) adjuvan tedavi almadı. Fuziform hücreli sarkom tanılı 1 hasta ise KRT başlanamadan erken dönemde hayatını kaybetti.

Kondrosarkom ve schwannom tanılı hiçbir hasta adjuvan ya da neoadjuvan tedavi almadı.



IV- TARTIŞMA

Larenksin skuamöz hücreli kanserleri dışındaki maligniteleri ile ilgili ilk yayın 1941 yılında, skuamöz hücreli karsinom dışı larengeal tümörlerdeki deneyimlerimiz adı altında ön planda larengeal sarkomları içeren ve Mayo klinik tarafından yayınlanmış bir makaledir.(105) Cady ve arkadaşları 1967 yılında, agresif cerrahi müdahalelere rağmen kötü sağ kalım ve prognozun olduğu ve çoğunlukla adenokarsinom ve diğer tükürük bezi tümörlerinden oluşan larengeal epidermoid olmayan kanserler başlıklı yazıyı yayınlamışlardır.(106) Takip eden yıllar ve dekadlarda çok sayıda benzer özellikte hastalar tanımlanmış ve derlenmiştir.

Larenks maligniteleri, erişkinde tüm vücuttaki malignitelerin %1'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin yaklaşık %13'ünü oluşturmaktadır.(10) Neredeyse tümü yüzey epitelinden köken alan larenks malignitelerinin % 95'inden fazlası yassı hücreli kanserlerdir.(13, 14) Bu kategoriye girmeyen maligniteler; nöroendokrin, bağ doku, tükürük bezi ve immün kökenli hücrelerden kaynaklanmaktadır. (15) Bizim çalışmamızda da larengeal maligniteler içerisinde klasik SCC hastalarının oranı %89,9, SCC varyantı tümörlerin oranı %7,4, SCC dışı tümörlerin oranı ise %2,7 olarak saptanmış olup bu veri de literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

Larenkste en sık saptanan SCC varyantı olan verrüköz karsinom bizim çalışmamızda da en sık SCC varyantı olarak gözlemlendi. Mevcut örneklemimizde, larengeal verrüköz karsinomun tüm larengeal maligniteler içindeki oranı %2,27(34/1497) olarak saptanmış olup bu oranın da literatür bilgileri ile uyumlu olduğu görülmüştür.(37, 44) Hastalığın erken evrede tanı alması, rejyonel ya da uzak metastaz yapmaması, hemen her zaman glottik bölgeden kaynaklanıyor olması sebebi ile çoğunlukla endolarengeal lazer cerrahisinin hastalar açısından yeterli bir tedavi olması ve bu durumlarla ilişkili olarak yüksek sağ kalım oranları bilinmektedir. Bizim çalışmamızda lezyonların %73'ü T1a evresinde ve %88'i glottik olarak saptanmıştır. Beş-yıllık sağ kalım oranının %100 olarak hesaplanmıştır.

İlk olarak 1999 yılında 104 vakalık geniş bir seri ile tanımlanmış olan larengeal papiller SCC iyi prognozlu bir SCC varyantıdır.(50) SEER veri tabanını kullanarak 2015 yılında yapılan bir çalışmada 370 hasta değerlendirilmiş ve tüm larengeal maligniteler içindeki sıklığı %0,5 olarak hesaplanmıştır.(39) Bizim çalışmamızda bu patolojik alt grubun sadece 2 hastada saptanabilmiş olması ve bu sayının tüm larengeal maligniteler içinde %0,1 gibi bir orana denk geliyor olması larengeal papiller SCC için etiyolojik bir faktör olarak suçlanan riskli HPV suşlarının ülkemizde henüz yaygın olarak bulunmuyor oluşu ile ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda retrospektif bir tarama yapılmış olması ve hastaların HPV yönünden gerek

HPV DNA gerekse p16 ile taranmıyor olması sebebi ile bu konuda kesin yorum yapmak mümkün olamamıştır. Literatürdeki yüksek sağ kalım oranlarıyla da uygun şekilde her iki hastanın 17 ve 28 aylık hastalıksız takipleri devam etmektedir. Ayrıca agresif seyirli bir tümör olmaması nedeni ile güncel derlemelerde de en sık uygulanan iki tedavi yöntemi olan lokal eksizyon ve RT bu iki hastada da uygulanmıştır.(39) Hiçbir hastaya boyun diseksiyonu yapılmamıştır.

İndiferansiye non-keratinize nazofarinks karsinomuna benzerliği ile dikkat çeken ve boyna metastaz yapma riski yüksek olan larengeal lenfoepitelyal karsinomu, çalışmamızda 4 hastada bulunmakta olup, güncel literatüre benzer şekilde, %75 hastada boyun metastazı gözlenmiştir.(11) Bir hastanın uzak organ metastazı nedeni ile kaybedildiği bu grupta %25 oranında uzak metastaz saptandığı söylenebilmekle birlikte çalışmamızda hasta sayısının az olduğu unutulmamalıdır. SEER verilerine göre 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalımı %60 olan lenfoepitelyal karsinomda bizim hasta grubumuzda %75 şeklinde benzer sayılabilecek bir sonuç elde edilmiştir.

1986 yılında tanımlanmış olan larengeal bazaloid SCC agresif seyirli bir SCC varyantıdır. (64, 107) Literatürde %50-70 oranında boyun metastazı bildiren çalışmalar vardır.(67, 68) Bizim çalışmamızda hastaların %46,4'ünde boyun metastazı saptandı. Tümör, hastaların %82'sinde supraglottik bölgede saptandı. Rejyonel ve uzak metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle klasik SCC ile kıyaslandığında daha düşük sağ kalım oranları bildirilen bu patolojik alt tip için bizim çalışma grubumuzda 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalım %69,9 olarak saptandı. Hastaların %35,7'sini oluşturan erken evre tümörlerde %100 hastalık spesifik sağ kalım elde edilmiş olup ileri evre hastalığı olanlarda bu oran %54,5 olarak saptanmıştır.

İlk olarak Virchow tarafından 1863 yılında tarif edilen, ancak 1933 yılında Figi tarafından patolojik özellikleri tam olarak tanımlanan iğsi hücreli karsinom baş boyun bölgesinde en sık larenkste gözlenmektedir.(38) Larenksteki prognozu da diğer bölgelerdeki gibi evreye bağlı olmakla birlikte agresiftir. Bizim çalışmamızda da sağ kalım verileri açısından bakılacak olursa larengeal SCC varyantları içerisinde en kötü prognoz iğsi hücreli karsinom alt grubunda saptanmıştır. İğsi hücreli larengeal karsinomların değerlendirildiği 2015 yılındaki bir çalışmada; 5-yıllık sağ kalım glottik tümörlerde %84, non-glottik olanlarda %52 olarak saptanmıştır. (38) Bizim çalışmamızda da 5-yıllık hastalık spesifik sağ kalım glottik tümörlerde %83, supraglottiklerde %20, transglottiklerde %60 olarak saptandı. Erken ve geç evre tümörlerde de literatüre benzer sayılabilecek şekilde %100 ve %37,5'lik 5-yıllık sağ kalım oranları hesaplandı. Bu veriler göz önüne alındığında iğsi hücreli karsinomların,

özellikle glottik bölge dışında yerleşen tümörlerin agresif şekilde tedavi edilmesi gerekmektedir.

Daha önce larengeal skuamöz hücreli karsinom varyantı alt grubu olarak değerlendirilen akantolik SCC, 2017 yılı itibarı ile klasik skuamöz hücreli karsinom grubunda değerlendirilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda bir önceki sınıflama kullanılmış olduğu için bu grupta 17 hasta değerlendirilmiş ve 5-yıllık hastalığa özgü sağ kalım %72,8 bulunmuş ve primer cerrahi uygulanan hastaların %31,3'ünde boyun metastazı saptanmıştır. Bu özellikleri ile klasik larenks skuamöz hücreli karsinomuna benzer nitelikte prognoz saptanmıştır.

Hem glandüler hem de epitelyal diferansiyasyon gösteren bir tümör olan larengeal adenoskuamöz karsinom ile ilgili literatürde %75'lere varan oranlarda boyun metastazı ve %25 civarı uzak metastaz bildirilmektedir.(11) Bizim çalışmamızda tüm hastalara primer cerrahi tedavi uygulandı ve daha öncesinde nazofarinks karsinomu nedeni ile KRT tedavisi almış olan hasta dışındaki tüm hastalara boyun diseksiyonu yapıldı. Boyun diseksiyonu yapılan hastaların %62,5'inde boyun metastazı saptandı. Bir hasta takibinin 4'üncü yılında hastalığın lokal nüksü ve uzak yayılımı nedeni ile hayatını kaybetti. Adenoskuamöz SCC literatürde en kötü prognozlu larenks SCC varyantlarından birisi olarak tanımlanmaktadır ve %30-50 civarında 5-yıllık sağ kalım verileri verilmektedir.(11) Bizim çalışmamızda hastaların 5-yıllık hastalığa özgü sağ kalımı %83,3 olarak hesaplandı. Bu orandaki farklılığın sebebi olarak, çalışmanın kısıtlılıkları kısmında da değinileceği şekilde, bizim çalışma grubumuzda tanı anında uzak metastazı olan ve/veya cerrahi uygulanmamış hastaların az olması (bu patolojik grup için hiç hasta olmaması) olarak düşünüldü. Bu durum prognozu daha kötü olan hastaların sağ kalım hesabına dahil edilmemesine neden olmaktadır.

Tüm larengeal malignitelerin yaklaşık %3-5'ini oluşturan SCC dışı larengeal maligniteler bizim çalışmamızda toplam 40 hastada saptanmış olup tüm larengeal malignitelerin bulunduğu örnekleme oranlandığı zaman hastaların %2,7'sini oluşturduğu görülmüştür. Larenks SCC dışı tümörleri grubunda hastaların %67,5'ini erkek hastalar oluşturmakta idi ve gerek klasik tip larenks SCC ile gerekse SCC varyantı ile kıyaslandığında bu grupta kadın hastaların anlamlı derecede daha sık gözlendiği saptandı. ($p<0,05$)

Larenkste en sık saptanan skuamöz hücreli karsinom dışı malignite olan nöroendokrin tümörler bizim çalışmamızda da literatüre uygun şekilde en fazla sayıda gözlendi.(108) Çalışmamızda larengeal maligniteler içerisindeki oranı %0,7 olarak hesaplanan nöroendokrin tümörler sağ kalım oranına bakıldığında da kondrosarkom dışı sarkomlar ile birlikte en kötü sağ kalım verisine sahiptir. Çalışma grubundaki 2 orta derece differansiye nöroendokrin

tümör dışında kalan tüm nöroendokrin tümörler hastalığın yayılımı ya da nüksü nedeni ile hayatlarını kaybettiler.

Küçük hücreli nöroendokrin karsinomda tedavi seçeneği primer KRT'dir. Yüksek metastaz oranı sebebi ile ön planda cerrahi düşünülmez.(109) Çalışmamızda değerlendirilen küçük hücreli kötü differansiye nöroendokrin karsinom tanılı 5 hastadan 3'üne primer KRT 2'sine ise larenjektomi ve bilateral boyun diseksiyonu sonrası KRT uygulanmış ancak hiç bir hastada sağ kalım elde edilememiş ve literatür verilerine benzer şekilde, cerrahi uygulanarak hastalarda anlamlı bir farklılık da oluşturulamamıştır. Tüm hastalar hastalığın uzak yayılımına bağlı nedenlerle kaybedilmiştir. İyi ve orta differansiye nöroendokrin karsinomda ise hastalar uzak metastaz ve boyun nüksünden kaybedilmiştir.

Larenksin tükürük bezi maligniteleri tüm larengeal malignitelerin %1'den azını oluştururken, adenoid kistik karsinom bunlar arasında en sık görülenidir. (15, 82) Bu çalışmada da hastaların çok büyük bir çoğunluğunu adenoid kistik karsinom oluşturmakta idi. Literatür verilerine de uygun şekilde, glottik bölgede minör tükürük bezleri neredeyse yok denecek kadar az olması ile de ilişkili şekilde glottik bölgeden kaynaklanmış minör tükürük bezi tümörü saptanmadı.(82) Larengeal tükürük bezi tümörleri göz önüne alındığında çalışma popülasyonumuzda gözlenen iki patolojik grup olan adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom arasında hem vaka sayılarının az olması hem de mukoepidermoid karsinom tanılı hastanın uzak metastazları nedeni ile erken dönemde kaybedilmesi nedeni ile sağ kalımlar açısından bir kıyaslama yapmak mümkün olmadı.

Baş ve boyun adenoid kistik karsinomu larenkste nadiren görülen bir patolojik durumdur. Bu sebeple bir tedavi protokolünü standardize etmek zordur.(88, 110, 111) Tartışmalı noktalardan biri, cerrahi rezeksiyona ek olarak bu hastalarda elektif boyun diseksiyonu yapılıp yapılmamasına karar verilmesidir. Kabul edilen literatür bilgisi olarak, bir baş boyun malignitesinde okült metastaz riski %20'nin üzerinde ise, elektif boyun diseksiyonu endikasyonu vardır.(102) Adenoid kistik karsinomlar ile ilgili 2016 yılında yapılan bir çalışmada, supraglottik lokalizasyonda daha yüksek oranda görülmekle birlikte, genel boyun metastaz oranı %15 olarak saptanmış ve larengeal adenoid kistik karsinomda lenf nodu metastaz riski düşük olduğu için boyun diseksiyonu önerilmemiştir.(112) Aynı çalışmada, eski çalışmalardaki görülen yüksek boyun metastaz oranlarının, patolojik olarak larengeal SCC varyantları ile karıştırılmış olan yanlış tanımlar olabileceğine vurgu yapılmıştır.(112) Bizim çalışmamızda 10 hastadan 2'sinde(%20) boyun metastazı saptanmıştır. Beş yıllık lokal kontrol oranları yüksek olmasına rağmen, adenoid kistik karsinomda uzak metastazın tedaviden 5 yıl sonra ortaya çıkma eğilimi vardır. Çalışmadaki

hastalardan hayatını kaybeden 3 hasta da orta ve geç süreli takiplerde (23,45,93. aylarda) ortaya çıkan uzak organ tutulumları nedeni yaşamını kaybetti.

SCC dışı larenks maligniteleri içinde en iyi prognoza ve yavaş seyre sahip olan tümör larengeal kondrosarkomlardır.(15) Literatürde en sık düşük grade tümörler görülür ve bizim çalışmamızda da değerlendirilen 7 hastanın tamamı düşük grade kondrosarkom olarak raporlanmıştır.(94) Kondrosarkomun primer tedavisi cerrahidir, ancak tümörün yavaş seyri ve çok yüksek sağ kalım oranları unutulmamalı, hastalık kontrolünü sağlayabilecek ve en fazla organ ve fonksiyon koruyucu teknik tercih edilmelidir. Çoğu hastada lezyonun boyutuna göre endolarengeal küretaj ya da eksizyon yeterli olabilmektedir.(94) Cerrahi sınır pozitif olsa bile lezyonun tekrar semptomatik hale gelmesi yıllar alacağı için revizyon işlem yapılmasında sakınca olmamaktadır. Bizim hasta grubumuzda, sadece 1 hastada tekrarlayan cerrahiler sonrasında fonksiyonel larengeal yapının korunması mümkün olmadığı için hastaya total larenjektomi yapmak gerekti. Bu hasta dışındaki tüm hastalarda fonksiyonel larengeal yapı korunarak hastalısız ve/veya asemptomatik şekilde hastaları takip etmek mümkün oldu.

Larengeal sarkomlar az sayıda görülmesinin yanı sıra agresif ve kötü seyri ile de bilinmektedir.(108, 113, 114) Çalışmada SCC dışı larenks tümörleri içinde en kötü prognoz kondrosarkom dışı larenks sarkomlarında gözlendi; 5-yıllık sağ kalım verisi hesaplanamayan hastaların 1-yıllık genel sağ kalımı %37,5 idi. KRT protokülüne ek olarak öncesi ya da sırasında uygulanan cerrahilere rağmen tanı sonrası yaşam sürelerinin kısa olduğu görüldü.

Ekstranodal lenfoma baş boyun bölgesinde en sık Waldeyer halkasını tutmakta, larengeal tutulum nadir görülmektedir.(115) Lenfoma tanılı hastalarda hastalığın prognozunu ve sağ kalımını, primer hastalığın evresi ve patolojik tipi belirler. Larengeal tutulumun, larenksin fonksiyonel bütünlüğünü bozmadığı sürece hastalık prognozu üzerine anlamlı etkisi yoktur. Bu çalışmada değerlendirilen 4 hastadan 1 tanesi hastalığa bağlı sebeplerle kaybedilmiş, 3 hasta ise tedavi sonrası hayatına devam etmektedir.

Larengeal schwannomlar superior larengeal sinirin internal dalı ya da rekürren sinirin endolarenkse girişi sonrası dallarından kaynaklanan benign tümörlerdir.(116) Malign olmasa da yerleşim yeri itibarı ile solunum sıkıntısı, aspirasyon, öksürük vb. patolojilere neden olabilirler. Bu sebeple erken evrede saptanıp larengeal fizyolojiyi koruyacak bir cerrahi ile tedavi edilmesinde fayda vardır.(117) Literatürde schwannoma bağlı hava yolu problemleri nedeni ile hayatını kaybeden hastalar mevcuttur.(118) Bu çalışmada schwannom tanılı 2 hasta tespit edilmiş olup her iki hasta da endolarengeal lazer cerrahisi ile larengeal fizyoloji korunarak güvenli şekilde tedavi edilmiştir.

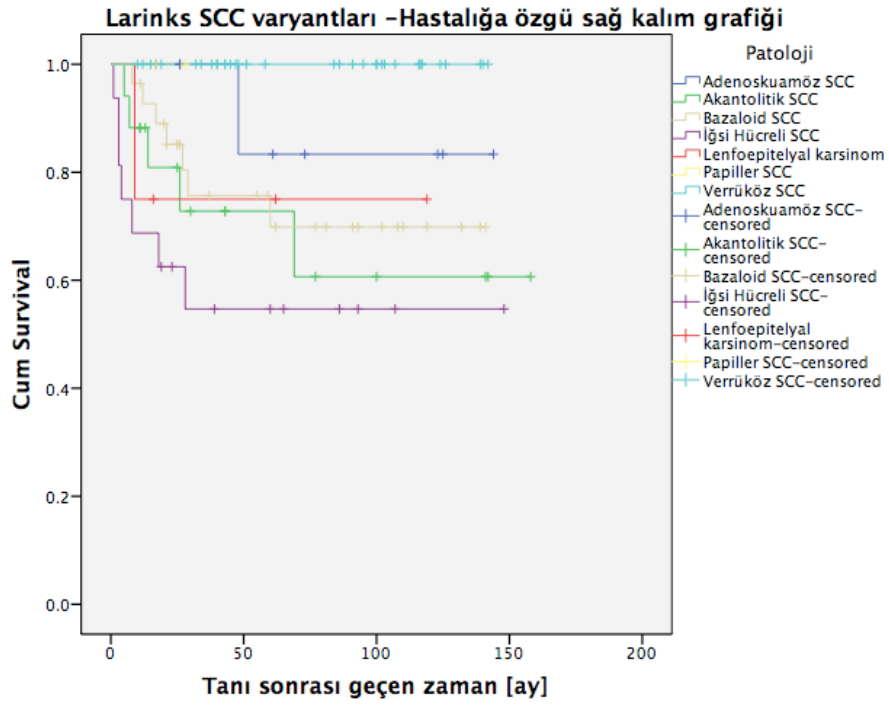
Özellikle skuamöz hücreli karsinom varyantı tanılı hastaların patoloji raporları incelendiğinde hastalara tanısal amaçla yapılan endolarengeal biyopsi işlemine ait patoloji raporu ile operasyon kararı alınan hastaların nihai patoloji raporu arasında bazı farklılıklar olduğu gözlemlendi. Larengeal SCC varyantı tanısı almış olan hastaların bir kısmında pre-operatif tanının klasik invaziv SCC şeklinde raporlandığı ancak yapılan daha geniş rezeksiyon sonucunda hastaların patolojik tanısının alt grup değiştirdiği görüldü. Cerrahi tedavi kararı alınarak opere edilen hastalarda bu patolojik alt grup farklılığını saptayabilmek mümkün iken, hasta/hekim tercihi ya da tümörün evresi/yayılımı sebebi ile operasyona uygun olmayarak primer KRT tedavisi alan hasta grubunda bu durumu saptayabilmek mümkün değildir. SCC varyantı grubunda olması gereken bazı hastalar, bahsedilen bu sebeple klasik SCC şeklinde değerlendirilmekte, tedavi ve takipleri bu bilgiler çerçevesinde yapılmaktadır. Örnek vermek gerekirse; çalışmaya dahil edilen hasta gruplarında tedavi öncesi biyopsi raporu mevcut olan ve dosyasında bulunabilen hastaların raporları değerlendirildiğinde (*preop tanısı invaziv SCC olan hasta sayısı/preop patoloji raporu bulunan hasta sayısı/toplam hasta sayısı*); adenoskuamöz karsinom için %66,7(4/6/9), akantolitik SCC için %100(12/12/17), bazaloid SCC için %53,3(8/15/25), iğsi hücreli karsinom için %38,5(5/13/16) oranında hastanın ameliyat öncesi klasik SCC tanısı aldığı, tümör rezeksiyonu amacı ile yapılan cerrahi sonucunda tüm bu hastaların larengeal SCC varyantı alt grubuna dahil olduğu görüldü. Lenfoepitelyal, papiller ve verrüköz karsinomda bu durumun neredeyse görülmeyeceği saptandı. Ters yönde bakıldığında preoperatif SCC varyantı tanısı alıp nihai patolojisi SCC varyantı olmayan hasta gözlenmedi. Bahsedilen bu alt gruplardan sadece akantolitik SCC 2017 yılı itibarı ile artık SCC varyantı şeklinde tanımlanmayıp klasik SCC olarak değerlendirilmektedir.(98) Bu durumun nedeni, tümörün kendi içindeki heterojen dağılımı ve SCC varyantının tüm alanlarda bulunmuyor olması nedeni ile yapılan küçük örneklemin malignite tanısı açısından yeterli ancak patolojik alt tiplendirme için yeterli olmaması olabilir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda, olguların büyük bir kısmının cerrahi yolla tedavi edilen hastalar olması, ilk tanısında büyük kısmında metastaz mevcut olmaması bu durum ile ilişkilendirilebilir. Bu durum, prognozu daha kötü olan ileri evre hastaların çalışmamızda sağ kalım hesabına dahil edilmemesine neden olmaktadır.

Ameliyat öncesinde alınan biyopsilerin sensitivite ve spesifite yönünden değerlendirilmesi, malignite yönünden pozitif biyopsi sonuçlu bölge sayısı ve biyopsi alınan dokunun hacmi gibi verilerin nihai tanıyı tam olarak saptamadaki gücünü değerlendirecek prospektif çalışmalar yapılabilir.

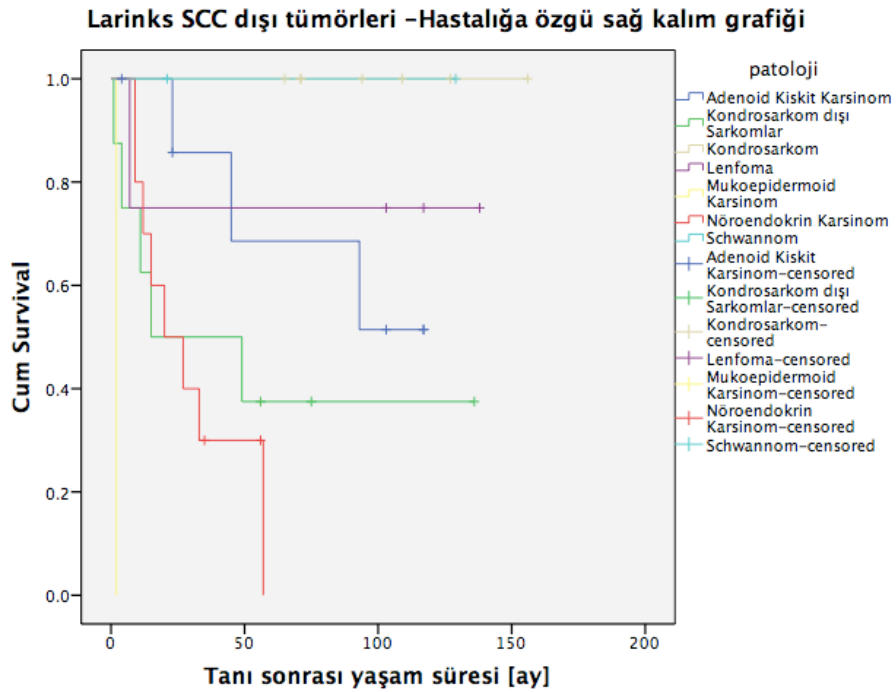
Yukarıda bahsedilen oranlar göz önüne alındığında gerek klasik tip gerekse SCC varyantı larengeal kanserlerin tedavi kararında, cerrahi sonucunda oluşan patolojik TNM evrelemesinin yanı sıra patolojik alt tipin de değişebileceği ve buna göre adjuvan tedavi gereksiniminde değişiklik olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle iğsi hücreli ve bazaloid tip skuamöz hücreli karsinom varyantlarında daha kötü prognoz ve daha yüksek metastaz potansiyeli olduğu ve bu hastaların rekürrens/nüks açısından daha dikkatli takip edilmesi ya da tetkik edilmesi gerektiği unutulmamalıdır.(98)



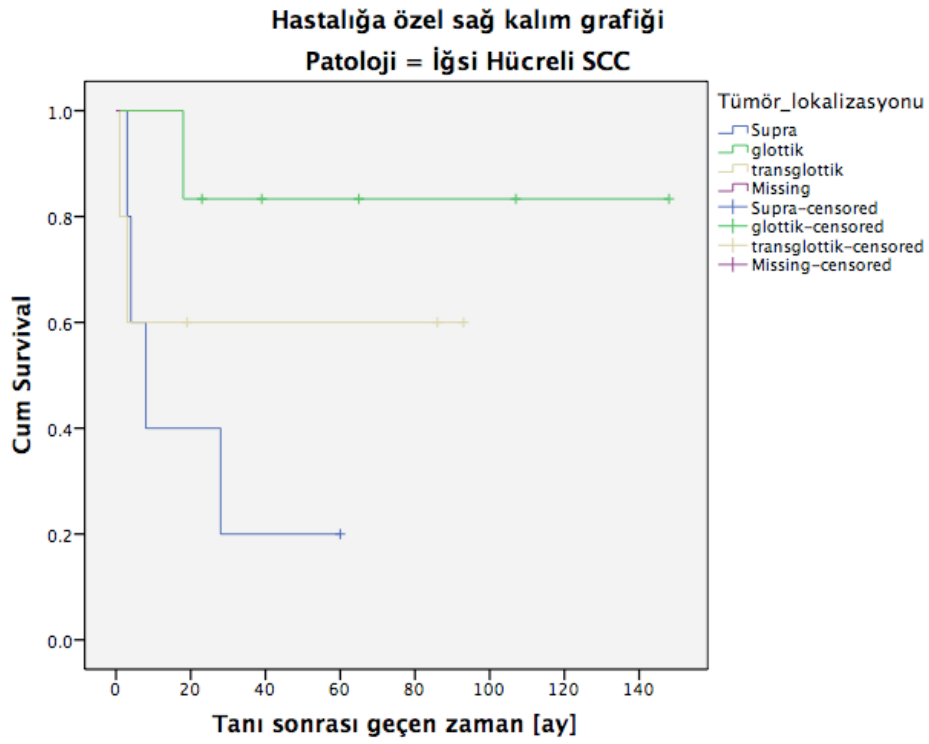
EK- Çeşitli faktörler ile ilişkili sağ kalım grafikleri



Şekil-6: Larenks SCC varyantları, hastalığa özgü sağ kalım grafiği



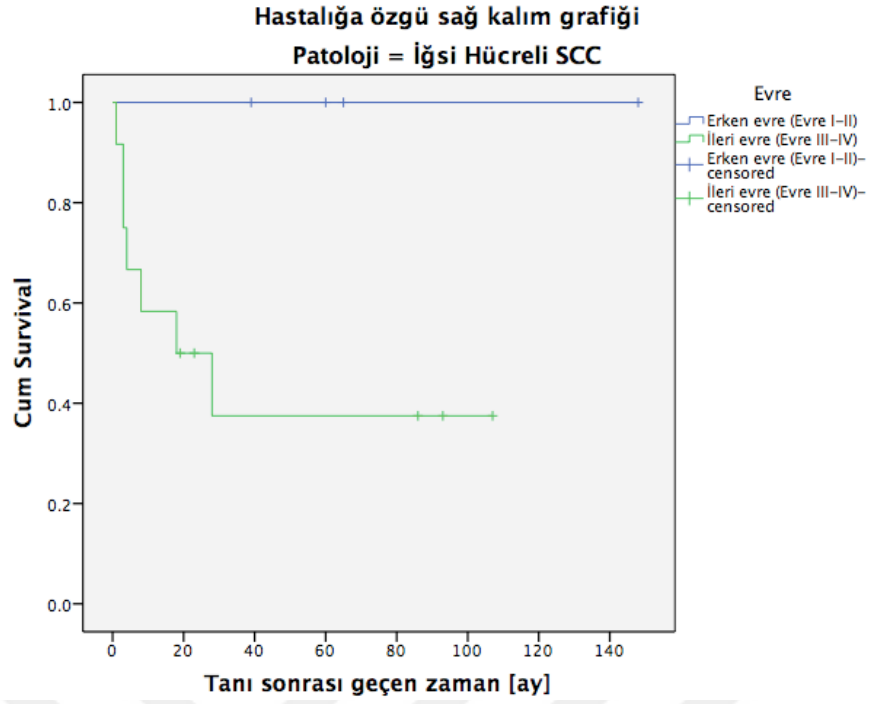
Şekil-7: Larenks SCC dışı tümörleri, hastalığa özgü sağ kalım grafiği



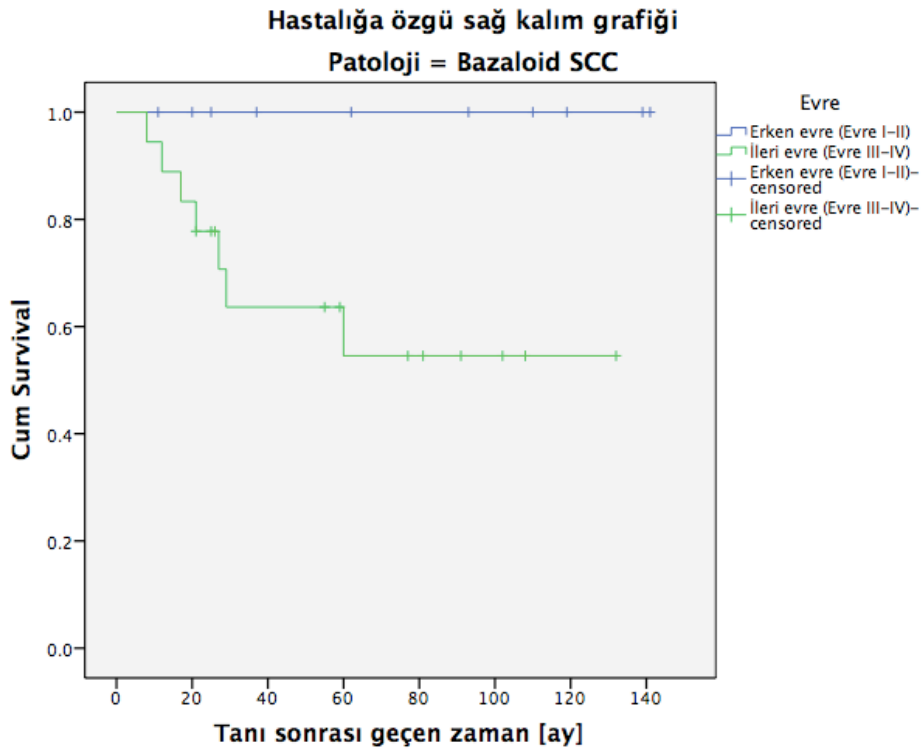
Şekil-8: İğsi hücreli SCC, tümör lokalizasyonuna göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği



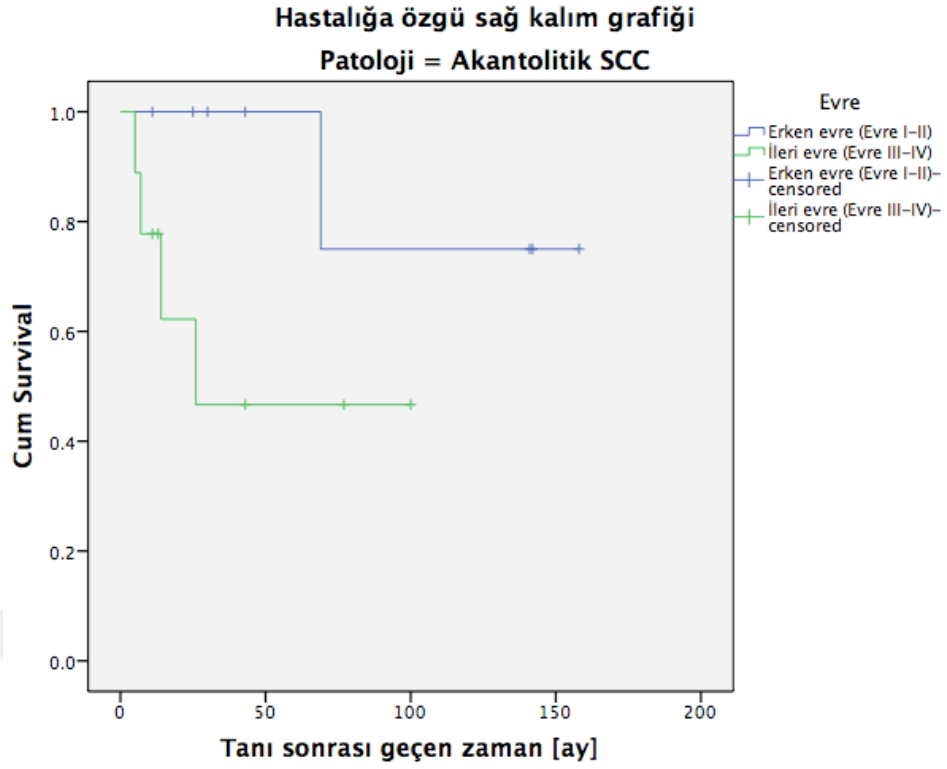
Şekil-9: Lenfoepitelyal karsinom, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği



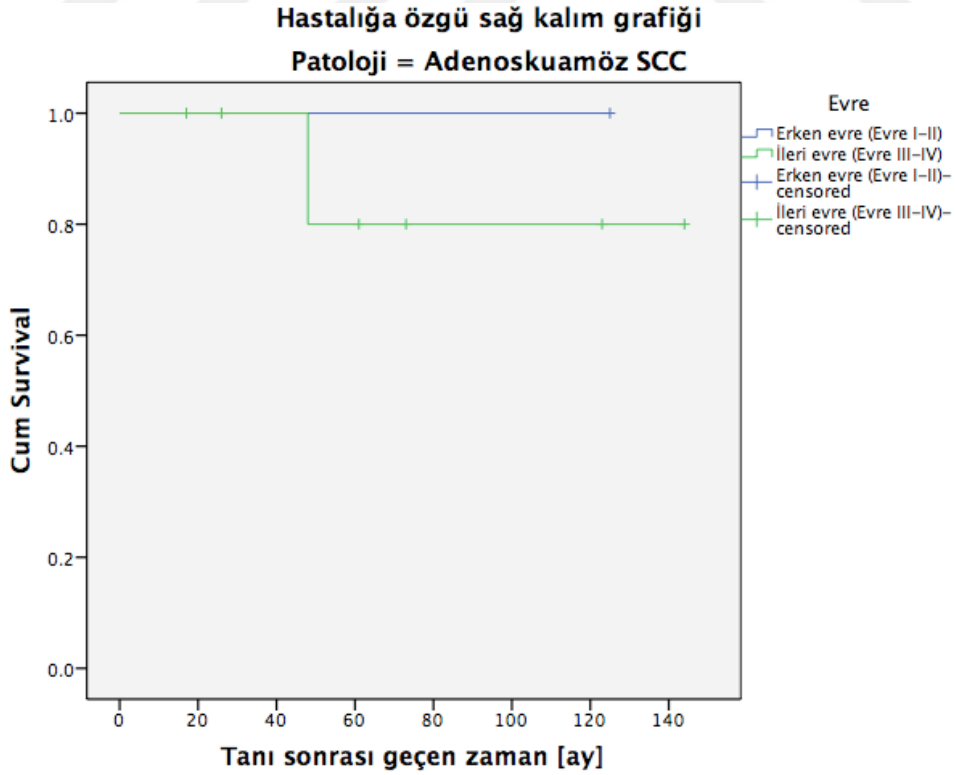
Şekil-10: İğsi hücreli SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği



Şekil-11: Bazaloid SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği



Şekil-12: Akantolitik SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği



Şekil-13: Adenoskuamöz SCC, evreye göre hastalığa özgü sağ kalım grafiği

V- KAYNAKLAR

1. Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi. 1. cilt. İstanbul: Ulusal Tıp Kitapevi. 1996.
2. Johnson J. Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi (çeviri editörleri: Şenocak D, Kaleli Ç).
4. Hızalan İ. Anatomik özellikler ve klinik gidiş. Bölüm 17; Larenks kanserleri (bölüm editörü: Coşkun H.) In: Baş Boyun Kanserleri (editörler: Engin K, Erişen L), Nobel tıp kitabevi; 345-352; 2003.
5. Netter FH. Atlas of Human Anatomy E-Book: Elsevier Health Sciences; 2017.
6. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
7. KM M. İnsan Embriyolojisi, Klinik Yönleri İle. Türkçe çeviri. 2002.
8. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Basic histology: text & atlas: McGraw-Hill New York; 2003.
9. Tucker HM. The larynx: Thieme; 1993.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Sep 12. PubMed PMID: 30207593. Epub 2018/09/13.
11. El-Naggar AK. WHO Classification of Head and Neck Tumours: International Agency for Research on Cancer; 2017.
12. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003 Jun;12(6):514-7. PubMed PMID: 12814996. Epub 2003/06/20.
13. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book: elsevier health sciences; 2014.
14. Flint PW, Haughey BH, Niparko JK, Richardson MA, Lund VJ, Robbins KT, et al. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery E-Book: Head and Neck Surgery, 3-Volume Set: Elsevier Health Sciences; 2010.
15. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. Laryngoscope. 2008 Jun;118(6):1003-13. PubMed PMID: 18388773. Epub 2008/04/05.
16. Gao X, Fisher SG, Mohideen N, Emami B. Second primary cancers in patients with laryngeal cancer: a population-based study. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2003;56(2):427-35.
17. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. Am J Epidemiol. 2007 Apr 1;165(7):814-20. PubMed PMID: 17244634. Epub 2007/01/25.
18. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. Journal of the National Cancer Institute. 2007;99(10):777-89.

19. Cattanaruzza M, Maisonneuve P, Boyle P. Epidemiology of laryngeal cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1996;32(5):293-305.
20. Koufman JA, Burke AJ. The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1997;30(1):1-19.
21. Talamini R, Bosetti C, La Vecchia C, Dal Maso L, Levi F, Bidoli E, et al. Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. *Cancer causes & control*. 2002;13(10):957-64.
22. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours: IARC; 2005.
23. Moore CE, Wiatrak BJ, McClatchey KD, Koopmann CF, Thomas GR, Bradford CR, et al. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1999;120(5):698-705.
24. de Oliveira DE, Bacchi MM, Macarenco RS, Tagliarini JV, Cordeiro RC, Bacchi CE. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus infection, p53 expression, and cellular proliferation in laryngeal carcinoma. *American journal of clinical pathology*. 2006;126(2):284-93.
25. Manjarrez ME, Ocadiz R, Valle L, Pacheco C, Marroquin A, De la Torre C, et al. Detection of human papillomavirus and relevant tumor suppressors and oncoproteins in laryngeal tumors. *Clinical cancer research*. 2006;12(23):6946-51.
26. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *Journal of virology*. 2004;78(21):11451-60.
27. Halec G, Holzinger D, Schmitt M, Flechtenmacher C, Dyckhoff G, Lloveras B, et al. Biological evidence for a causal role of HPV16 in a small fraction of laryngeal squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*. 2013;109(1):172.
28. Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, Wells M. Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the normal larynx. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1994;108(4):319-20.
29. Rihkanen H, Peltomaa J, Syrjänen S. Prevalence of human papillomavirus (HPV) DNA in vocal cords without laryngeal papillomas. *Acta oto-laryngologica*. 1994;114(3):348-51.
30. Rafferty M, Fenton J, Jones A. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2001;26(6):442-6.
31. Lewis JS. Not Your Usual Cancer Case: Variants of Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head and Neck Pathology*. 2010;5(1):23-30.
32. Thompson LDR. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surgical Pathology Clinics*. 2017;10(1):15-33.
33. Rosai J. Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book: Elsevier Health Sciences; 2011.
34. Ferlito A, Shaha AR, Silver CE, Rinaldo A, Mondin V. Incidence and sites of distant metastases from head and neck cancer. *ORL*. 2001;63(4):202-7.
35. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2017;67(2):122-37.
36. Bice TC, Tran V, Merkley MA, Newlands SD, van der Sloot PG, Wu S, et al. Disease-specific survival with spindle cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2015;153(6):973-80.

37. Dubal PM, Svider PF, Kam D, Dutta R, Baredes S, Eloy JA. Laryngeal verrucous carcinoma: a population-based analysis. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2015;153(5):799-805.
38. Dubal PM, Marchiano E, Kam D, Dutta R, Kalyoussef E, Baredes S, et al. Laryngeal spindle cell carcinoma: A population-based analysis of incidence and survival. *The Laryngoscope*. 2015;125(12):2709-14.
39. Dutta R, Husain Q, Kam D, Dubal PM, Baredes S, Eloy JA. Laryngeal papillary squamous cell carcinoma: a population-based analysis of incidence and survival. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2015;153(1):54-9.
40. Gerry D, Fritsch VA, Lentsch EJ. Spindle cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: an analysis of 341 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2014;123(8):576-83.
41. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: analysis of 145 cases with comparison to conventional squamous cell carcinoma. *Head & neck*. 2014;36(2):164-70.
42. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *The Laryngoscope*. 2006;116(S111):1-13.
43. Zhu J, Fedewa S, Chen AY. The impact of comorbidity on treatment (chemoradiation and laryngectomy) of advanced, nondistant metastatic laryngeal cancer: a review of 16 849 cases from the national cancer database (2003-2008). *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2012;138(12):1120-8.
44. Orvidas LJ, Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx: a review of 53 patients. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 1998;20(3):197-203.
45. Steffen C. The man behind the eponym: Lauren V. Ackerman and verrucous carcinoma of Ackerman. *The American Journal of Dermatopathology*. 2004;26(4):334-41.
46. Koch BB, Trask DK, Hoffman HT, Karnell LH, Robinson RA, Zhen W, et al. National survey of head and neck verrucous carcinoma: patterns of presentation, care, and outcome. *Cancer*. 2001;92(1):110-20.
47. Huang SH, Lockwood G, Irish J, Ringash J, Cummings B, Waldron J, et al. Truths and myths about radiotherapy for verrucous carcinoma of larynx. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009;73(4):1110-5.
48. McCaffrey TV, Witte M, Ferguson MT. Verrucous carcinoma of the larynx. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1998;107(5):391-5.
49. Ferlito A, Rinaldo A, Mannarà GM. Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck? *The Journal of Laryngology & Otolaryngology*. 1998;112(2):132-9.
50. Thompson LD, Wenig BM, Heffner DK, Gnepp DR. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 1999;120(5):718-24.
51. Russell JO, Hoschar AP, Scharpf J. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic series. *American journal of otolaryngology*. 2011;32(6):557-63.
52. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, Wang H, Ma X-J, Luo Y, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(9):1349.

53. Nappi O, Wick M, editors. Sarcomatoid neoplasms of the respiratory tract. *Seminars in diagnostic pathology*; 1993.
54. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Human Pathology*. 1997;28(6):664-73.
55. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(2):153-70.
56. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Advances in anatomic pathology*. 2000;7(5):282-93.
57. Lewis Jr JS, Ritter JH, El-Mofty S. Alternative epithelial markers in sarcomatoid carcinomas of the head and neck, lung, and bladder—p63, MOC-31, and TTF-1. *Modern Pathology*. 2005;18(11):1471.
58. Begum S, Westra WH. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck is a mixed variant that can be further resolved by HPV status. *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(7):1044-50.
59. Chernock RD, Lewis Jr JS, Zhang Q, El-Mofty SK. Human papillomavirus–positive basaloid squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a distinct clinicopathologic and molecular subtype of basaloid squamous cell carcinoma. *Human pathology*. 2010;41(7):1016-23.
60. Banks ER, Frierson JH, Mills SE, George E, Zarbo RJ, Swanson PE. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1992;16(10):939-46.
61. Seidman JD, Berman JJ, Yost BA, Iseri OA. Basaloid squamous carcinoma of the hypopharynx and larynx associated with second primary tumors. *Cancer*. 1991;68(7):1545-9.
62. Fritsch VA, Lentsch EJ. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: location means everything. *Journal of surgical oncology*. 2014;109(6):616-22.
63. Barnes L, MacMillan C, Ferlito A, Rinaldo A, Altavilla G, Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathological features and differential diagnosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 1996;105(1):75-82.
64. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx:: Report of 10 cases. *Human pathology*. 1986;17(11):1158-66.
65. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis JS. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head and neck pathology*. 2009;3(3):186-94.
66. Serrano MF, El-Mofty SK, Gnepp DR, Lewis Jr JS. Utility of high molecular weight cytokeratins, but not p63, in the differential diagnosis of neuroendocrine and basaloid carcinomas of the head and neck. *Human pathology*. 2008;39(4):591-8.
67. Soriano E, Faure C, Lantuejoul S, Rey E, Bolla M, Brambilla E, et al. Course and prognosis of basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a case–control study of 62 patients. *European journal of cancer*. 2008;44(2):244-50.
68. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *The Laryngoscope*. 1994;104(10):1199-205.
69. Wenig BM, editor *Lymphoepithelial-like carcinomas of the head and neck. Seminars in diagnostic pathology*; 2015: Elsevier.
70. Chan JY, Wong EW, Ng SK, Vlantis AC. Non-nasopharyngeal head and neck lymphoepithelioma-like carcinoma in the United States: A population-based study. *Head & neck*. 2016;38(S1):E1294-E300.

71. Lahoz MZ, Galve AR, Lázaro JM. Neuroendocrine carcinoma of the larynx. *Acta otorrinolaringologica española*. 1997;48(8):667-70.
72. Ferlito A, Rinaldo A. Small cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: a preventable and frustrating disease with a highly aggressive lethal behavior. *ORL*. 2003;65(3):131-3.
73. Barbeaux A, Duck L, Weynand B, Desuter G, Hamoir M, Gregoire V, et al. Primary combined squamous and small cell carcinoma of the larynx: report of two cases and discussion of treatment modalities. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2006;263(8):786-90.
74. Lewis Jr JS, Ferlito A, Gnepp DR, Rinaldo A, Devaney KO, Silver CE, et al. Terminology and classification of neuroendocrine neoplasms of the larynx. *The Laryngoscope*. 2011;121(6):1187-93.
75. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th edition ed: IARC Publications; 2017.
76. Lewis JS, Spence DC, Chiosea S, Barnes EL, Brandwein-Gensler M, El-Mofty SK. Large cell neuroendocrine carcinoma of the larynx: definition of an entity. *Head and neck pathology*. 2010;4(3):198-207.
77. Kao H-L, Chang W-C, Li W-Y, Li AC-H, Li AF-Y. Head and neck large cell neuroendocrine carcinoma should be separated from atypical carcinoid on the basis of different clinical features, overall survival, and pathogenesis. *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(2):185-92.
78. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th edition of the World Health Organization classification of head and neck tumours: what is new in the 2017 WHO blue book for tumours of the hypopharynx, larynx, trachea and parapharyngeal space. *Head and neck pathology*. 2017;11(1):23-32.
79. Kusafuka K, Ferlito A, Lewis Jr JS, Woolgar JA, Rinaldo A, Slootweg PJ, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the head and neck. *Oral oncology*. 2012;48(3):211-5.
80. van der Laan TP, Plaat BE, van der Laan BF, Halmos GB. Clinical recommendations on the treatment of neuroendocrine carcinoma of the larynx: A meta-analysis of 436 reported cases. *Head & neck*. 2015;37(5):707-15.
81. Kumar LP, Armugham N, Triveni B, Krishna MR. Neuroendocrine tumor of larynx: A review of literature. *Asian Journal of Oncology*. 2015;1(1):33.
82. Ganly I, Patel SG, Coleman M, Ghossein R, Carlson D, Shah JP. Malignant minor salivary gland tumors of the larynx. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2006;132(7):767-70.
83. Mahlstedt K, Ußmüller J, Donath K. Malignant sialogenic tumours of the larynx. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2002;116(2):119-22.
84. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—An update. *Oral oncology*. 2015;51(7):652-61.
85. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1999;125(2):149-52.
86. Spiers AS, Esseltine DLW, Ruckdeschel JC, Davies JN, Horton J. Metastatic adenoid cystic carcinoma of salivary glands: case reports and review of the literature. *Cancer Control*. 1996;3(4):336-42.

87. Karasmanis I, Goudakos JK, Vital I, Zampoukas T, Vital V, Markou K. Hybrid carcinoma of the larynx: a case report (adenoid cystic and adenocarcinoma) and review of the literature. *Case reports in otolaryngology*. 2013;2013.
88. Del Negro A, Ichihara E, Tincani AJ, Altemani A, Martins AS. Laryngeal adenoid cystic carcinoma: case report. *Sao Paulo Medical Journal*. 2007;125(5):295-6.
89. Wang H-l, Xu L, Li F-j. Subglottic adenoid cystic carcinoma mistaken for asthma. *Journal of Zhejiang University Science B*. 2009;10(9):707-10.
90. Serafini I, Lucioni M, Bittesini L, Dei AT, Della DL. Treatment of laryngeal adenoid cystic carcinoma. *Acta otorhinolaryngologica Italica: organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale*. 1991;11(1):13-24.
91. Testa D, Guerra G, Conzo G, Nunziata M, D'Errico G, Siano M, et al. Glottic-SubGlottic adenoid cystic carcinoma. A case report and review of the literature. *BMC surgery*. 2013;13(2):S48.
92. Min R, Siyi L, Wenjun Y, Ow A, Lizheng W, Minjun D, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2012;41(8):952-7.
93. Gomes V, Costarelli L, Cimino G, Magaldi L, Bisceglia M. Mucoepidermoid carcinoma of the larynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1990;248(1):31-4.
94. de Jong RJB, van Lent S, Hogendoorn PC. Chondroma and chondrosarcoma of the larynx. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. 2004;12(2):98-105.
95. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of clinical Oncology*. 2006;24(22):3693-704.
96. Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1–T2 N0): surgery or irradiation? *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2004;26(2):127-35.
97. Layland MK, Sessions DG, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+. *The Laryngoscope*. 2005;115(4):629-39.
98. Gospodarowicz MK, Brierley JD, Wittekind C. *TNM classification of malignant tumours*: John Wiley & Sons; 2017.
99. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1937-44.
100. Succo G, Peretti G, Piazza C, Remacle M, Eckel H, Chevalier D, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2014;271(9):2489-96.
101. Tucker HM. Total laryngectomy: technique. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1990;1(1):42-4.
102. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage NO neck. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1994;120(7):699-702.
103. Majem M, Mesia R, Mañós M, Gomez J, Galiana R, Cardenal F, et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Catala d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *The Laryngoscope*. 2006;116(9):1651-6.

104. Yılmaz T, Hoşal A, Gedikoğlu G, Kaya S. Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1999;256(3):139-44.
105. Tumors of the larynx other than squamous cell epithelioma. 1941.
106. Cady. Non-epidermoid cancer of the larynx. 1968.
107. Bahar G, Feinmesser R, Popovtzer A, Ulanovsky D, Nageris B, Marshak G, et al. Basaloid squamous carcinoma of the larynx. *American journal of otolaryngology*. 2003;24(3):204-8.
108. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *The Laryngoscope*. 2008;118(6):1003-13.
109. Ferlito A. Diagnosis and treatment of small cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1986;95(6):590-600.
110. Moukarbel RV, Goldstein DP, O'Sullivan B, Gullane PJ, Brown DH, Wang L, et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: A 40-year experience. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2008;30(7):919-24.
111. Zvrko E, Golubović M. Laryngeal adenoid cystic carcinoma. *ACTA otorhinolaryngologica italica*. 2009;29(5):279.
112. Coca-Pelaz A, Barnes L, Rinaldo A, Cardesa A, Shah JP, Rodrigo JP, et al. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the larynx: a collective international review. *Advances in therapy*. 2016;33(4):553-79.
113. Narayanan G, Baby A, Somanathan T, Konoth S. Synovial sarcoma of the larynx: report of a case and review of literature. *Case reports in otolaryngology*. 2017;2017.
114. Kato H, Yanagisawa N, Morioka H, Sasaki S, Sekiya N, Suganuma A, et al. Laryngeal Kaposi's Sarcoma Complicated by the Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in an HIV-infected Patient. *Internal Medicine*. 2016;55(8):1001-5.
115. Yılmaz M, Ibrahimov M, Mamanov M, Rasidov R, Oktem F. Primary marginal zone B-cell lymphoma of the larynx. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012;23(1):e1-e2.
116. Cadoni G, Bucci G, Corina L, Scarano E, Almadori G. Schwannoma of the larynx presenting with difficult swallowing. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2000;122(5):773-4.
117. Rosen FS, Pou AM, Quinn Jr FB. Obstructive supraglottic schwannoma: a case report and review of the literature. *The Laryngoscope*. 2002;112(6):997-1002.
118. Gardner PM, Jentzen JM, Komorowski RA, Harb JM. Asphyxial death caused by a laryngeal schwannoma: a case report. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1997;111(12):1171-3.

VI- ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri:

Adı Soyadı : İbrahim Yağcı

Doğum Yeri- Tarihi : Antalya-1987

İletişim Bilgileri:

Telefon No : +(90)555-551-1578

Adres : İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Cerrahi

Monoblok 1.kat KBB Sekreterliği

e-mail : ibrahimyagci.MD@gmail.com

Eğitim Bilgileri :

Mezun olduğu okullar:

- Kumluca Barbaros İlköğretim Okulu /Antalya-1998
- Kumluca Beykonak Sevim Öner İlköğretim Okulu /Antalya-2001
- Kumluca Anadolu Lisesi /Antalya-2005
- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi /Ankara-2012

Yabancı Dil : İngilizce

VII- AKADEMİK KÜRSÜ KURULU VE ETİK KURUL KARARLARI



T.C.
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
K.B.B.Hastalıkları Anabilim Dalı



İstanbul 24.05.2018

Sayı : 69017881/

Konu : Akademik kürsü kurulu

CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜM BAŞKANLIĞINA

Mayıs 2018 ayına ait Akademik kürsü kurulu toplantısı 24.05.2018 tarihinde Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meryem Nesil KELEŞ TÜREL başkanlığında, Prof.Dr.Kemal DEĞER, Prof. Dr. Ö.Erkan KIYAK, Prof.Dr.Yahya GÜLDİKEN, Prof.Dr.İsmet ASLAN, Prof.Dr.Yusufhan SÜOĞLU, Prof.Dr.K.Serkan ORHAN, Doç.Dr. Bora BAŞARAN, Doç. Dr. Murat ULUSAN, Uzman Doktor temsilcisi Uzm.Dr.Mehmet ÇELİK, Tıpta Uzmanlık Öğrenci temsilcisi Dr. İbrahim YAĞCI iştirakiyle toplanmış ve aşağıda ki karar alınmıştır.

Bilgilerinize arz ederim.

Prof.Dr.M.Nesil KELEŞ TÜREL
K.B.B.Hast.Anabilim Dalı Başkanı

1-Doç.Dr.Bora BAŞARAN'ın gözetiminde Tıp.Uzm.Öğr.Dr.İbrahim YAĞCI'nın "larinksin skuamöz hücreli karsinomu (scc) varyantları ve non-scc tümörlerin klinik ve patolojik değerlendirilmesi" isimli tez çalışmasının etik kurula sunulmasına karar verildi.

Adres : K.B.B.Hast.Anabilim Dalı-Çapa/İSTANBUL Tel: 0(212)4142359 (31674)
bilgi için irtibat : Meliha ÖZTÜRK



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 766
Konu: Doç. Dr. Bora BAŞARAN hk.

Tarih : 28.05.2018

Sayın Doç. Dr. Bora BAŞARAN
Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi

İlgi : Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalının 24/05/2018 tarihli yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Dr. İbrahim YAĞCI' nın yürüteceği 2018/716 dosya numaralı "Larinksin skuamöz hücreli karsinom (SCC) varyantları ve SCC dışı tümörlerinin klinik ve patolojik değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurulumuzun 25/05/2018 tarih ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. A. Yağız ÜRESİN
İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu