



T.C.

AYDIN ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**LARİNK VE HİPOFARİNK  
KANSERLERİNDE PRİMER  
KEMORADYOTERAPİNİN YANIT  
DEĞERLENDİRMESİ VE BU HASTALARDA  
PLOD 2 VE CCT  $\alpha$ 'NIN PROGNOTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CİHAN KARATAY

DANIŞMAN

Doç. Dr. Aylin ERYILMAZ

AYDIN-2021

T.C.  
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KULAK BURUN BOĞAZ  
ANABİLİM DALI

**LARİNK VE HİPOFARİNK  
KANSERLERİNDE PRİMER  
KEMORADYOTERAPİNİN YANIT  
DEĞERLENDİRMESİ VE BU HASTALARDA  
PLOD 2 VE CCT  $\alpha$ 'NIN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CİHAN KARATAY

DANIŞMAN

Doç. Dr. Aylin ERYILMAZ

**AYDIN-2021**

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından **TPF-20053** numaralı proje olarak desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Hatice Sema BAŞAK'a, Sayın Doç. Dr. Ceren GÜNEL'e, Sayın Doç. Dr. Yeşim BAŞAL'a, Sayın Doç. Dr. Mustafa ŞAHİN'e, Sayın Doç. Dr. Murat DOĞANA'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Servet AKYÜZ'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık döneminde olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, katkılarını esirgemeyen tez hocam Sayın Doç. Dr. Aylin ERYILMAZ'a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin gerçekleşmesinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan Radyasyon Onkolojisi Anabilim dalı başkanı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bengü DEPBOYLU'ya, Patoloji Anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Füzulan DÖGER'e ve tüm patoloji teknisyenlerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık sürem boyunca dostluklarını ve desteklerini daima yanımda hissettiğim asistan arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Bölümünde görevli tüm hemşire, teknisyen ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Beni bu günlere gelmem konusunda her türlü özveri ve sabırla yetiştiren, maddi ve manevi imkanlarını sunan, tıp fakültesi eğitimi 4. sınıfta kaybettiğim ve her zaman büyük özlemle andığım saygıdeğer babam Fikri KARATAY'a, annem Şahsiye KARATAY'a, abilerim Sinan, Doğan ve Kenan'a, ablalarım Hülya, Gülbahar ve Gülenaz'a, hayatıma sonsuz mutluluklar katan ve her zaman yanımda olan eşim Beliz KARATAY'a teşekkürlerimi sunuyorum.

## İÇİNDEKİLER

|                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                       | i   |
| TABLolar DİZİNİ.....                                                 | v   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                | vi  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                                 | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                               | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                               | 2   |
| 2. LARİNKs EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ..... | 2   |
| 2.1. Larinks Embriyolojisi .....                                     | 2   |
| 2.2. Larinks Anatomisi .....                                         | 3   |
| 2.2.1. Larinks Kıkırdakları .....                                    | 4   |
| 2.2.2. Larinks Eklemleri .....                                       | 7   |
| 2.2.3. Larinks'in Bağ ve Membranları .....                           | 7   |
| 2.2.4. Larinks Kasları .....                                         | 8   |
| 2.2.5. Larinksin Sinirleri.....                                      | 9   |
| 2.2.6. Larinksin Damarları.....                                      | 10  |
| 2.2.7. Larinksin Lenfatik Drenajı .....                              | 11  |
| 2.2.8. Larinks'in Potansiyel Boşlukları .....                        | 12  |
| 2.2.9. Laringeal Kavite .....                                        | 12  |
| 2.2.10. Larinksin Bölümleri.....                                     | 13  |
| 2.3. Larinksin Histolojisi ve Fizyolojisi .....                      | 14  |
| 2.3.1. Larinksin Histolojisi .....                                   | 14  |
| 2.3.2. Larinksin Fizyolojisi.....                                    | 15  |
| 2.4. Hipofarinksin Anatomisi ve Fizyolojisi .....                    | 16  |
| 2.4.1. Hipofarinksin Anatomisi .....                                 | 16  |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 2.4.1.1. Hipofarinksin Kasları .....                       | 17 |
| 2.4.1.2. Hipofarinksin Sinirleri .....                     | 17 |
| 2.4.1.3. Hipofarinksin Lenfatik Drenajı .....              | 18 |
| 2.4.2. Hipofarinksin Fizyolojisi .....                     | 18 |
| 2.5. Larinks ve Hipofarinks Kanseri .....                  | 19 |
| 2.5.1. Larinks Kanseri .....                               | 19 |
| 2.5.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji .....                   | 19 |
| 2.5.1.2. Histopatoloji .....                               | 20 |
| 2.5.1.3. Yayılım Yolları .....                             | 20 |
| 2.5.1.4. Tanı .....                                        | 21 |
| 2.5.1.5. Görüntüleme .....                                 | 22 |
| 2.5.1.6. Sınıflandırma ve Evrelendirme .....               | 23 |
| 2.5.2. Hipofarinks Kanseri .....                           | 26 |
| 2.5.2.1. Epidemiyoloji .....                               | 26 |
| 2.5.2.2. Histopatoloji .....                               | 26 |
| 2.5.2.3. Yayılım Yolları .....                             | 27 |
| 2.5.2.4. Tanı .....                                        | 28 |
| 2.5.2.5. Görüntüleme .....                                 | 30 |
| 2.5.2.6. Evreleme .....                                    | 31 |
| 2.5.3. Tedavi .....                                        | 33 |
| 2.5.3.1. Erken Evre Larinks Kanserlerinde Tedavi .....     | 33 |
| 2.5.3.1.1. Glottik Kanseri .....                           | 34 |
| 2.5.3.1.2. Supraglottik Kanseri .....                      | 36 |
| 2.5.3.1.3. Subglottik Kanseri .....                        | 39 |
| 2.5.3.2. Erken Evre Hipofarinks Kanserlerinde Tedavi ..... | 40 |

|                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.5.3.3. İleri Evre Larinks ve Hipofarinks Kanserlerinde Tedavi ..... | 47 |
| 2.6. Larinks ve Hipofarinks Kanserlerinde Biyobelirteçler.....        | 52 |
| 2.7. Kolin Fosfat Sitidililtransferaz-A (CCTa).....                   | 52 |
| 2.8. Prokollajen-Lizin, 2-Oksoglutarat 5-Dioksijenaz (PLOD) 2 .....   | 54 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....                                               | 55 |
| 3.1. Vaka Grubunun Tanımlanması.....                                  | 55 |
| 3.2. Histomorfolojik Değerlendirme .....                              | 55 |
| 3.3. İmmünohistokimyasal Boyamalar .....                              | 56 |
| 3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme .....                          | 57 |
| 3.5. İstatistiksel Analiz .....                                       | 58 |
| 3.6. Etik Kurul Onayı .....                                           | 58 |
| 4. BULGULAR .....                                                     | 59 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                      | 69 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                            | 78 |
| ÖZET .....                                                            | 79 |
| ABSTRACT .....                                                        | 80 |
| KAYNAKLAR.....                                                        | 81 |

## TABLolar DİZİNİ

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo I. LK Evrelendirme tablosu .....                                                                              | 26 |
| Tablo II. Hipofarinks Kanseri Klinik Belirtileri .....                                                              | 29 |
| Tablo III. Hipofarinks kanserinde larinks koruyucu (konservatif) cerrahi yaklaşımlar .....                          | 42 |
| Tablo IV. Genel dağılımlar .....                                                                                    | 61 |
| Tablo V. LK olgularında tedavi yanıtlarına göre kategorik değişkenlerin dağılımı .....                              | 62 |
| Tablo VI. Tedavi yanıtı ile hemoglobin değeri ve tümör boyutunun ilişkisi .....                                     | 62 |
| Tablo VII. Tedaviye yanıtlara göre yapılan kaplan meier yaşam analizi sonuçları .....                               | 63 |
| Tablo VIII. HK olgularında tedavi yanıtlarına göre kategorik değişkenlerin dağılımı .....                           | 64 |
| Tablo IX. Tedavi yanıtı ile yaş, hemoglobin değeri ve tümör boyutunun ilişkisi .....                                | 64 |
| Tablo X. Tedavi yanıtlarına göre yapılan kaplan meier yaşam analizi sonuçları .....                                 | 65 |
| Tablo XI. LK Hastalarında PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı .....         | 66 |
| Tablo XII. LK Hastalarında CCT $\alpha$ yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı ..... | 67 |
| Tablo XIII. HK Hastalarında PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı .....       | 68 |
| Tablo XIV. HK Hastalarında CCT $\alpha$ yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı ..... | 68 |
| Tablo XV. Larinks kanserlerinde prognostik amaçlı bakılan tümör belirteçlerinden bazıları .....                     | 73 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. Larinksin kıkırdak ve fibroelastik yapıları .....                                                                               | 5  |
| Şekil 2. Larinksin kıkırdakları ve ligamentleri .....                                                                                    | 6  |
| Şekil 3. Larinksin kasları .....                                                                                                         | 9  |
| Şekil 4. Larinks sinirleri .....                                                                                                         | 10 |
| Şekil 5. Larinks arter, ven ve sinirleri .....                                                                                           | 11 |
| Şekil 6. Larinksin kompartmanları ve boşlukları .....                                                                                    | 13 |
| Şekil 7. Vokal kord koronal kesit görünümü.....                                                                                          | 14 |
| Şekil 8. Genel anestezi altında sol piriform sinüsün görünümü.....                                                                       | 16 |
| Şekil 9. Aritenoid kıkırdak ve tiroid laminasını invaze eden SCC'li bir hastanın çift<br>enerjili aksiyal bilgisayarlı tomografisi ..... | 30 |
| Şekil 10. Koronal planda larinks anatomisi.....                                                                                          | 37 |
| Şekil 11. Sagittal düzlemde laringeal anatominin şematik gösterimi.....                                                                  | 37 |
| Şekil 12. Kolin ve fosfotidilkolin yolağında yer alan ara bileşenler ve enzimler .....                                                   | 53 |
| Şekil 13. Cinsiyet Dağılımı .....                                                                                                        | 59 |
| Şekil 14. Yaş Dağılımı .....                                                                                                             | 59 |
| Şekil 15. Tedavi Protokolü .....                                                                                                         | 60 |
| Şekil 16. Tedavi Yanıt Durumu.....                                                                                                       | 60 |
| Şekil 17. LK lokal tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri .....                                                                  | 63 |
| Şekil 18. LK Bölgesel tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri .....                                                               | 63 |
| Şekil 19. HK Lokal tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri .....                                                                  | 65 |
| Şekil 20. HK Bölgesel tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri.....                                                                | 66 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|          |                                                      |
|----------|------------------------------------------------------|
| LK       | : Larinks Kanseri                                    |
| SCC      | : Skuamöz Hücreli Karsinom                           |
| TNM      | : Primer tümör, Bölgesel lenf nodları, Uzak metastaz |
| HPV      | : Human Papilloma Virüsü                             |
| CCT alfa | : Kolin Fosfat Sitidililtransferaz-A                 |
| PLOD 2   | : Prokollajen-Lizin, 2-Oksoglutarat 5-Dioksijenaz    |
| BT       | : Bilgisayarlı Tomografi                             |
| MRG      | : Manyetik Rezonans Görüntüleme                      |
| PET      | : Pozitron Emisyon Tomografi                         |
| AJCC     | : American Joint Committee on Cancer                 |
| ENE      | : Ekstra Nodal Uzanım                                |
| TLM      | : Transoral Lazer Mikrocerrahi                       |
| TORS     | : Transoral Robotik Cerrahi                          |
| RT       | : Radyoterapi                                        |
| KRT      | : Kemoradyoterapi                                    |
| İHK      | : İmmünohistokimya                                   |
| KKH:     | : Kanser Kök Hücre                                   |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Larinks kanseri (LK) tüm kanserlerin %1 ini oluşturmaktadır (1). Baş boyun bölgesinde cilt kanserleri hariç tutulduğunda, %25 sıklıkla en sık görülen kanser tipi olan LK, Sağlık bakanlığı 2016 verilerine göre erkekler arasında tüm kanserler arasında %2,4 ile 9. sırada yer almaktadır (2). LK'lerinin %85 ile %95'ini skuamöz hücreli karsinomlar (SCC) meydana getirmektedir (3). Alkol ve sigara iki ana risk faktörüdür ve risk oranı kullanım süresi ile ilişkili olarak artış göstermektedir (4). Tüm larinks kanseri vakaları göz önünde bulundurulduğunda yaklaşık % 95'inin sigara ile ilişkisi tespit edilmiştir (1) Human papilloma virüsünün (HPV) larinks kanserleri üzerindeki etkisi en sık HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilendirilmiştir. İleri evre larenks kanserlerinin% 21'inde saptanmış ve kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (5).

Hastalığın prognozunun ve tedavi protokolünün belirlenmesinde TNM (primer tümör, bölgesel lenf nodları, uzak metastaz) sınıflandırması, tümörün histolojik derecelendirmesi, hastanın mesleği, sosyokültürel durumu, beklentileri, ek medikal problemleri ve ayrıca akciğer solunum kapasitesi gibi faktörler değerlendirilmektedir.

Bu çalışmaya Ocak 2014-2020 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve larinks/hipofarinks kanseri tanısı olup primer kemoradyoterapi kararı verilen 79 hasta dahil edildi. Bu hastalara uygulanan organ koruyucu tedavi yöntemlerinin yanıt durumlarının yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık varlığı, tedavi öncesi hemoglobin düzeyleri, TNM evreleri, tümör boyutu ve sağ kalım süreleri ile ilişkisi araştırıldı.

Tümör belirteçleri üzerine yapılacak çalışmalar hastalar için hem en uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde hem de tedavi seçimi sonrası olası nüks ve sekonder malignite gelişiminin tahmininde önem arz etmektedir. Özellikle radiorezistans olan larinks/hipofarinks kanserlerinde ve prognoz tayininde farklı belirteçler çalışılmıştır. Bu amaçla çalışmamızda kemoradyoterapi yanıtı alınan ve alınmayan hasta gruplarında PLOD 2 ve CCT alfa'nın prognostik önemini araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. LARINKS EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ, HİSTOLOJİSİ VE FİZYOLOJİSİ**

Larinks kanserini ve etkilerini, yayılım yollarını, uzak organ metastazlarını ve tedavilerini anlayabilmek için larinksin anatomisi, fizyolojisi ve embriyolojisi ayrıntılı bir şekilde irdelenmelidir.

#### **2.1. Larinks Embriyolojisi**

Larinks ve hiyoid gelişimi embriyonik dönem (1-10. Gebelik haftası), erken fetal dönem (11-20. Gebelik haftası) ve perinatal dönem (21-40. Gebelik haftası) boyunca devam eder (6). Embriyonik gelişimin ilk aşaması yaklaşık 3. Haftada tespit edilen laringo-trakeal oluğun oluşumudur (7).

Üçüncü, dördüncü ve altıncı brankial arklar larinks gelişimini sağlar. Brankial arkların endoderminden bronşlar, alveoller, trakea, larinks ve farinks oluşur; mezoderminden ise kaslar, lenfatik ve vasküler yapılarla birlikte gelişir. Fetal hayatın üçüncü haftasında respiratuar primordiyumun süperiorundan infraglottis, inferiorundan trakea; üçüncü haftanın sonlarında ise laringotrakeal sulkus gelişim gösterir. Laringotrakeal sulkusun kaudalinden ise önce larinks, ardından akciğerler olmak üzere respiratuar sistem gelişir. Dördüncü haftanın başında respiratuar primordiyum sağ ve sol olarak iki bölgeye ayrılmaktadır (8). Daha sonra trakeaözofageal ayrılmanın başlaması ile anteriorda larinks, posteriora özofagus şekillenir (Şekil 1).

Larinks epitelisi ilk olarak beşinci haftada görülür. Larinks tüp şeklindedir ve daha sonra lateralde aritenoid ve ariepiglottik foldlar tarafından sarılacak laringeal fissür ile farinkse bağlanır. Larinksin en son gelişim gösteren kıkırdağı olan epiglot 4. brankial arkusun anteriorundan, hiyoid kemik ikinci ve üçüncü brankial arkuslardan gelişir. Korpusun süperior parçası ve küçük kornular ikinci arkustan, korpusun inferior parçası ve büyük kornular ise üçüncü arkustan gelişmektedir. Aritenoid ve krikoid kıkırdaklar ise altıncı arkustan oluşmaktadır (8).

Altıncı hafta içerisinde krikoid kıkırdak anterior ve posteriora birleşerek halka şekline gelir. Vokal kordlar sekizinci haftada oluşmaya başlar ve onuncu haftada birbirinden

tamamen ayrılmış olurlar. Laringeal ventriküller oluşumlarına yedinci haftada başladıktan sonra gelişimlerini on ikinci haftada tamamlar. Laringeal kaslar ve kıkırdaklar sekizinci hafta ile birlikte belirginleşmekte olup en son gelişim gösteren kıkırdak epiglot ise on beşinci hafta içerisinde oluşur (9).

Laringeal kaslar intrensek mezenkimal dokudan gelişir. Krikotiroid kas dördüncü brankial arkustan kaynaklanır ve innervasyonu yine bu arkustan gelişen süperior laringeal sinirin eksternal dalı tarafından sağlanır. Larinksin diğer kasları altıncı brankial arkus kökenlidir ve innervasyonları laringeal sinirin inferior dalı tarafından gerçekleştirilir (8).

Larinksin kıkırdaklarının gelişimi beşinci haftada başlar ve on beşinci hafta itibarıyla biter. Krikoid kıkırdak yedinci hafta, aritenoid kıkırdaklar dokuzuncu hafta, tiroid kıkırdak ise on ikinci haftada gelişimlerini tamamlar (8).

Fetal yaşamın üçüncü ayı içerisinde larinksin anatomik yapısı oluşmuş olur. Doğumda yapışık olan tiroid kıkırdak ve hyoid kemik doğumdan sonra ayrılacak ve ossifikasyon başlayacaktır. Doğum sırasında C3-4 vertebra seviyesinde olan larinks yine ilerleyen yaş ile C6-7 seviyesine inecektir (8).

## **2.2. Larinks Anatomisi**

Larinks; kıkırdak, kas ve fibroelastik bağlardan meydana gelen, dil kökü ile trakea arasında yerleşip havanın trakeaya giriş ve çıkışını kontrol eden, yutma sırasında ise bir sfinkter gibi görev yapan organdır. Ayrıca fonasyon fonksiyonunu üstlenen, üst solunum yolunun önemli bir bölümüdür (10).

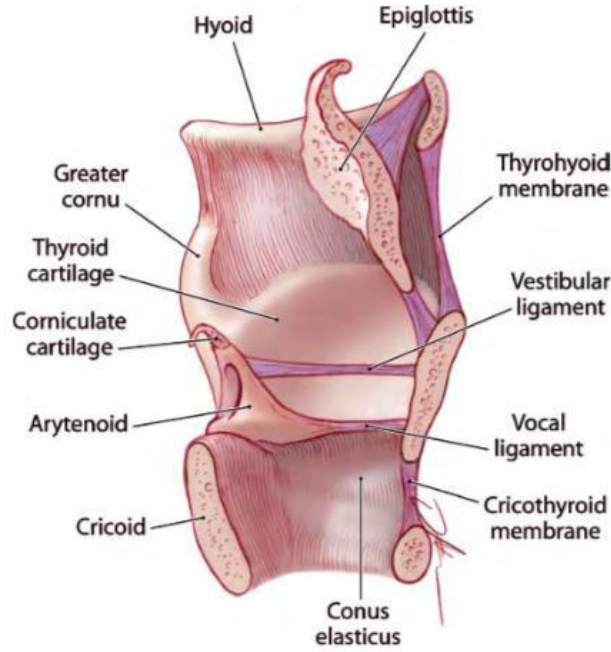
Yeni doğanlarda C1-4 vertebralar arasında yer alan larinks, puberte döneminde yavaşça aşağıya iner. Puberte sonrası ise erkeklerde daha belirgin olmak kaydıyla büyümesi devam ederek C3-6 vertebralar arasında konumlanır. Erkeklerde yaklaşık olarak 44 mm, kadınlarda 36 mm uzunluğundadır. Larinksin iskelet çatısını üçü tek, üçü ise çift olmak üzere dokuz adet kıkırdak meydana getirir. Tek kıkırdaklar; tiroid, epiglot ve krikoid kıkırdaklardır. Çift kıkırdaklar; aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklardan oluşmaktadır.

### 2.2.1. Larinks Kıkırdakları

#### **Tiroid kıkırdak:**

Larinksin en büyük kıkırdağı olup hiyalen yapıdadır. Ön orta hatta birleşen 2 adet dörtgen laminadan meydana gelmektedir. Kanatların arka kısmında üstte süperior kornu ve altta daha küçük olan inferior kornuları mevcuttur. Superior kornulara lateral tirohyoid ligamanlar tutunmaktadır. Bu noktada hyoid kemiğin major kornuları ile bağlantı kurulmaktadır. Inferior kornular ise krikoid kartilajla sinovial eklem titpinde bağlantı oluşturur. Laminaların lateral yüzünde tirohiyoid, sternotiroid ve inferior konstrüktör kasların tutunma yeri olan linea oblique denilen bir çizgi bulunmaktadır. Tiroid kıkırdak iç ve dış yüzeyi 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 bir kabarıklık mevcuttur. Bu alan perikondrium içermediği için kanser invazyonu açısından risk içermektedir (11).

İç larinks yapılarının tiroid kıkırdağın yüzey anatomisi ile ilişkisi cerrahi açıdan önem arz etmektedir (12). Vokal kordlar ve ventrikülün tiroid kıkırdak iç yüzeyindeki yerleşimi, kraniyokaudal doğrultuda incelendiğinde, tiroid kıkırdağın 1/3 orta parçasına denk gelirken; ön komissür ise tiroid çentik ile tiroid kıkırdak alt kenarı arasındaki dikey hattın ortasını işaret etmektedir. Fonksiyonel larinks cerrahisi uygulanırken bu ilişkinin anlaşılmasına dikkat edilmelidir (13).



**Şekil 1.** Larinksin kıkırdak ve fibroelastik yapıları (Clark A. Rosen, C. Blake Simpson. Operative Techniques in Laryngology. Chapter 1. Anatomy and Physiology of the Larynx; 2008).

#### **Krikoid kıkırdak:**

Laringeal kıkırdaklardan en sağlam ve kalın olanıdır. Tüm solunum yollarının tam bir halka şeklinde olan tek kıkırdak yapısıdır. Altta birinci trakeal halka ile arasında ise lig. cricotracheale yer alır. Arka-dış tarafında tiroid kıkırdak ile eklem yaparken, arka-üst kısmında aritenoid kıkırdaklar ile sinoviyal tipte eklem oluşturmaktadır. Ön-orta hatta tiroid kıkırdak alt yüzü ile krikoid kıkırdak üst yüzeyi arasında membrana cricothyroidea bulunur (14). Önde vertikal yüksekliği sadece 3-4 mm iken posterior laminası 20-30 mm uzunluğundadır (12).

#### **Epiglot:**

Dil kökünün ve hiyoid kemiğin arkasında konumlanmış olan yaprak benzeri bir kıkırdaktır. Daralarak bir sap şeklini alan ve epiglot petiolü olarak adlandırılan alt ucu ligamentum tiroepiglottikum ile tiroid kartilajın iç yüzeyine bağlanmaktadır. Plika ariepiglottika denilen mukoza kıvrımlar ile yanlarda aritenoid kıkırdaklara, lig. hiyoepiglottikum ile de hiyoid kemiğe tutunur. Ana işlevi yutma sırasında larinks girişini

kapayarak aspirasyonu önlemek olan epiglottisin yüzeyi multiple deliklerle ve mukus üreten glandlarla doludur. Bu delikler kanserin epiglotun bir yüzünden diğerine yayılımına potansiyel oluşturmaktadır (14).

### **Aritenoid kıkırdaklar:**

İki tane bulunan aritenoid kıkırdak, krikoid kıkırdağın üst kenarının yan taraflarına piramit şeklinde oturur. Her aritenoidin iç yüzünde vokal proçes dış yüzünde müsküler proçes olarak isimlendirilen iki adet çıkıntıya sahiptir. Müsküler çıkıntısına posterior ve lateral krikoaritenoid kaslar, vokal proçesine ise tiroaritenoid kas ve vokal ligaman yapışır.

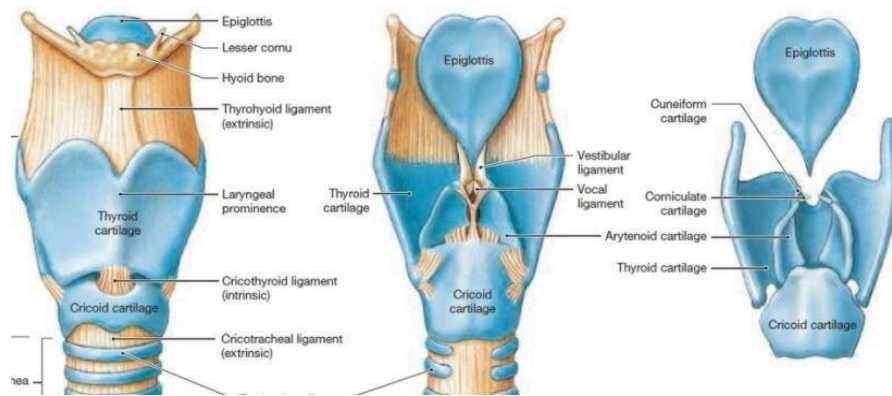
### **Kornikulat kıkırdaklar:**

Aritenoid kıkırdakların üzerinde konumlanan koni şeklinde iki küçük kıkırdaktır.

### **Kuneiform kıkırdaklar:**

Kornikulat kıkırdağın biraz önünde ve plika ariepiglottikanın içinde yerleşen kıkırdaktır. Her zaman bulunmayabilir (12).

Yirmili yaşlardan sonra larinks kıkırdakları kemikleşmeye başlar. Sadece elastik kıkırdaktan oluşan epiglottis ve aritenoid kıkırdağın vokal proçesleri kemikleşmez ki bu durum sesin oluşumu açısından fonksiyonel bir öneme sahiptir (1).



**Şekil 2.** Larinksin kıkırdakları ve ligamentleri

### 2.2.2. Larinks Eklemleri

Laringeal kıkırdaklar arasında sinoviyal tipte eklem bulunmaktadır.

#### **Krikotiroid eklem:**

Tiroid kartilaj inferior kornuları ile krikoid kartilaj arasında oluşan bir çift eklemdir. Transvers bir eksen etrafında öne ve arkaya rotasyon hareketleri yapabilen bu eklem vasıtasıyla vokal kordun boyunda uzama ve kısalma oluşmaktadır (10).

#### **Krikoaritenoid eklem:**

Bir çift sinovyal eklem olup iki şekilde harekete olanak sağlamaktadır. İlki aritenoid kıkırdakların dikey eksen etrafında yaptıkları rotasyon hareketidir. Sonuç olarak vokal süreçler içe veya dışa doğru hareket edebilirler. İkincisi kayma hareketidir. Kayma hareketi ile aritenoid kıkırdaklar hafifçe öne arkaya veya içe dışa şeklinde hareket eder (10).

### 2.2.3. Larinks'in Bağ ve Membranları

Larinks'in bağları ve membranları iç (intrensek) ve dış (ekstrensek) olmak üzere iki grupta incelenebilir.

#### **Ekstrensek bağ ve membranlar:**

**Tirohiyoid membran;** Tiroid kıkırdak üst kenarından hyoid kıkırdağa uzanan ve preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturan yapıdır. İç yüzeyi epiglotla, yanlarda ise piriform sinüs ile komşudur. Süperior laringeal damarlar ve süperior laringeal sinir lateralde bu membranı delerek larenkse girer (10).

**Lig. thyrohyoideum mediale**

**Lig. thyrohyoideum laterale**

**Membrana cricotrachea**

**Lig. hyoepiglotticum**

**Lig. thyroepiglottica**

### **İntrensek bağ ve membranlar:**

**Konus elastikus:** Triangular membran olarak da isimlendirilir. İnferiorda krikoid kartilaj üst sınırına, ön-üstten tiroid kartilaj derin yüzüne ve arka-üstten aritenoid kartilaj vokal proçesine tutunur. Üst sınırı vokal ligamanı oluşturmak üzere kalınlaşır. Ön sınırı ise lig.cricothyroidea medialeyi meydana getirmektedir (15).

**Membrana quadrangularis:** Önde epiglot lateral kenarına tutunup arkada aritenoid ve kornikulat kartilajlar ile birleşir. Alt sınırı lig.vestibulare'yi, üst sınırı ise lig. aryepiglottica'yı oluşturmaktadır (15).

### **2.2.4. Larinks'in Kasları**

Larinks'in kasları ekstrensek ve intrensek olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

#### **Larinks'in Ekstrensek Kasları:**

Larinksin bir bütün halinde hareket etmesine olanak sağlayan bu grup aynı zamanda fiksasyonu ile de ilgilidirler. Suprahiyoid ve infrahiyoid kaslar olarak iki alt grupta değerlendirilebilirler. Suprahiyoid kaslar, hyoid ve larenksi yukarı ve öne hareketlendirirken, infrahiyoid kaslar ise aşağı yönde çeker (10).

**Suprahiyoid kaslar:** Geniohyoid, mylohyoid, stilohyoid ve digastrik kaslardır.

**Infrahiyoid kaslar:** Omohyoid, sternohyoid, sternotiroid, tirohyoid kaslardır.

#### **Larinks'in Intrensek Kasları:**

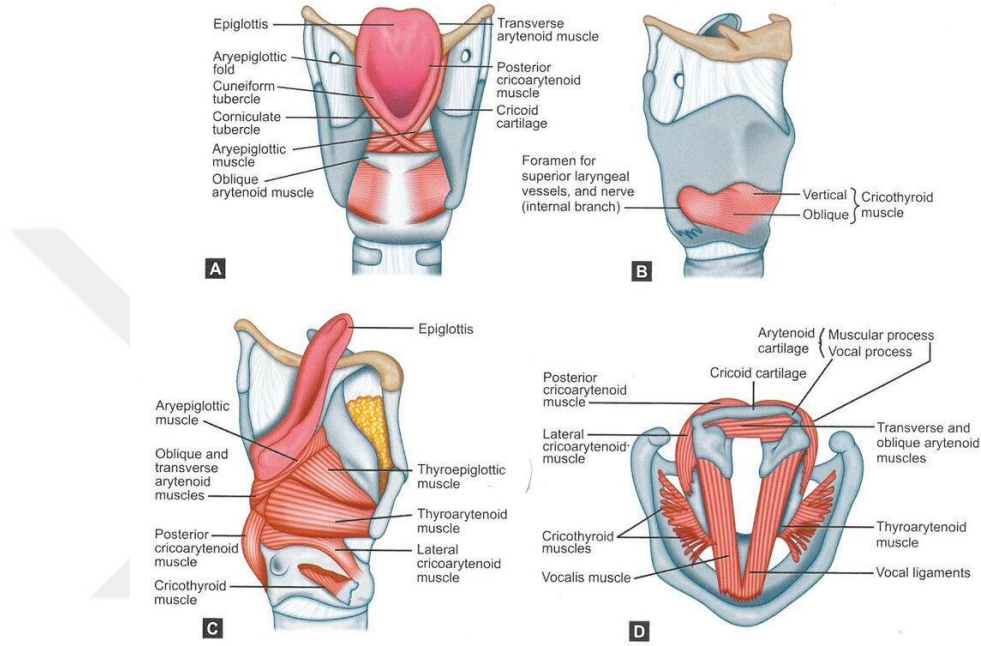
Larinks fonksiyonlarından esas olarak sorumlu olan kas grubudur.

Fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılırlar:

**Abdüktör kaslar:** Vokal kordların tek abdüktörü posterior krikoaritenoid kastır (m.postikus). Bu kasın hareketiyle vokal kordlar birbirinden uzaklaşır, uzar ve gerilirler (10).

**Addüktör kaslar:** Vokal kordları birbirine yaklaştıran kaslardır. Lateral krikoaritenoid kas en önemli kastır. Tiroaritenoid ve interaritenoid kaslar da addüksiyonda yardımcı rol üstlenmektedirler (10).

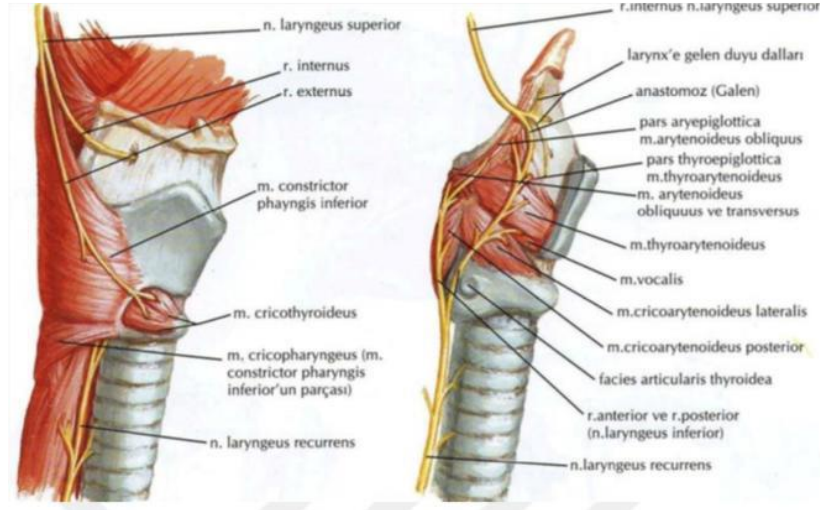
**Tensör kaslar:** Krikotiroid kas (eksternal tensör) ve vokalis kası da denilen internal tiroaritenoid kas (internal tensör) vokal kordları geren kaslardır (10).



**Şekil 3. Larinksin kasları**

### 2.2.5. Larinksin Sinirleri

Larinks, nervus (n.) vagusun dalları olan n. laringeus süperior ve n. laringeus inferior (rekürren laringeal sinir) tarafından innerve edilmektedir. Vokal kordların süperiorundaki tüm larinks mukozasının duyuşal innervasyonu n. larengus süperiorun internal dalı tarafından gerçekleştirilirken vokal kordların inferiorunda kalan mukoza ise n. larengus rekürrens tarafından innerve edilmektedir. M.krikotiroideus dışındaki tüm kasların motor siniri n. laringeus rekürrenstir. M. Krikotiroideus kası ise n. larengus süperiorun eksternal dalı ile uyarılır (15).



**Şekil 4.** Larinks sinirleri (Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 2. Baskıdan Çeviri, Cumhuriyet, Sayfa 74).

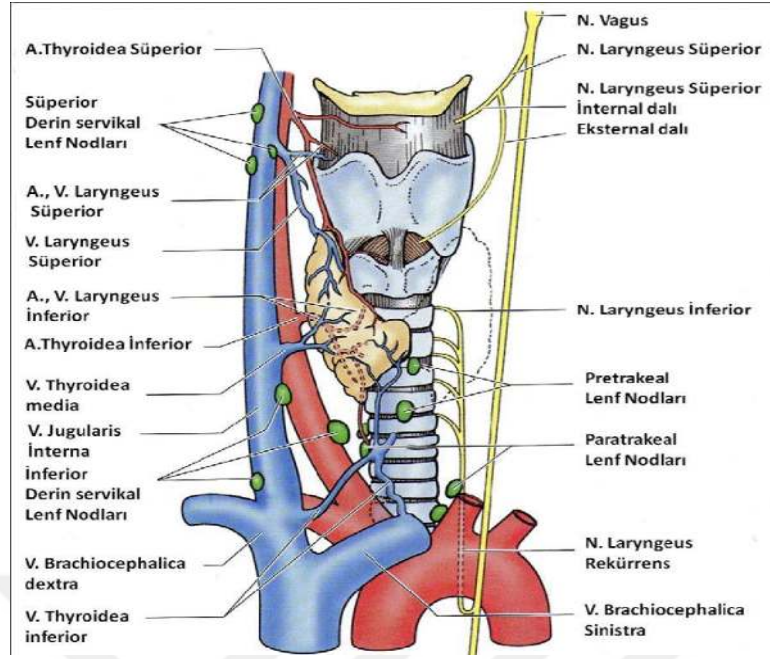
## 2.2.6. Larinksin Damarları

### Arterler:

Larinks esas olarak süperior ve inferior tiroid arterlerden kaynaklanan laringeal dallar vasıtasıyla kanlanır. Süperior tiroid arterden ayrılan süperior laringeal arter, larinkse tirohiyoid membranı delerek girer ve vokal kordlara kadar olan larinks bölümlerini ve piriform sinüsü besler. İnferior laringeal arter ise subklavian arterin tiroservikal dalından kaynaklanan, inferior tiroid arterin dalıdır. İnferior laringeal sinirle birlikte seyrederek larinkse girer ve aritenoid bağlanan kasların, ventriküler banda komşu olan mukozanın ve ventrikülün beslenmesini sağlar (15).

### Venler:

Larinksin venöz drenajı, arteriyal akıma paralel şekilde gerçekleşmektedir. Süperior laringeal ven, süperior laringeal arteri izleyerek internal juguler vene, inferior laringeal ven ise subklavian venin tiroservikal trunkusuna drene olur (15).



**Şekil 5.** Larinks arter, ven ve sinirleri (Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 4.Baskı, Sayfa 1046).

### 2.2.7. Larinksin Lenfatik Drenajı

Lenfatik drenaj, çift taraflı kan akımına paraleldir. Vokal kordlar lenfatiklerden fakirdir, bu özellikleriyle supraglottik ve infraglottik bölgeler arasında doğal bir bariyer görevi görmektedir. Larinksin lenfatik ağı, yüzeysel ve derin sistem olarak ikiye ayrılmıştır. Yüzeysel lenfatikler, supraglottik ve subglottik alanlarda larinks mukozasında yerleşir. Derin sistem lenfatik damarları, submukozada, komşu bağ dokuları ve boşluklar arasında uzanmaktadır. Supraglottik bölge düzeyinde lenfatik drenaj, süperior laringeal damarları takip ederek, tirohyoid membranı delerek orta ve üst derin juguler lenf nodlarına olur. Epiglot orta hat yapısı olduğundan, lenfatik akımı bilateraldir (15). Subglottik bölgede yaygın bir lenfatik ağ vardır ve iki yolla lenfatik drenajı sağlanmaktadır. Birincisi inferior tiroid damarları takip edip, subklavian, paratrakeal ve trakeoözefageal nodlara boşalırlar. İkinci yol ise larinksin her iki tarafından gelen lenfatikleri alıp, krikotiroid membranı delerek, prelaringeal (Delphian nodu) ve orta derin juguler zincire boşalırlar.

Boynun alt kısmı ile mediasten arasında direkt lenfatik geçişin olmaması; lenfatik yayılım için doğal bir bariyer oluşturmaktadır. Bu durum diğer epitelyal kökenli baş boyun

kanserlerinde olduğu üzere LK'de de uzun süre boyunca sınırlı kalmanın sebebinin açıklamaktadır (1).

### 2.2.8. Larinks'in Potansiyel Boşlukları

#### **Preepiglottik boşluk:**

Önde tiroid kartilaj ve tirohiyoid membran, üstte vallekula ve tiroepiglottik membran, altta epiglot petiolü, arkada epiglot ve lateralde paraglottik bölge arasında kalan bölüme verilen isimdir. Lenfatik yapı içermez. Lateralde paraglottik bölge ile devam eder.

#### **Paraglottik boşluk:**

Süperiorda ventrikül tabanı, lateralde tiroid kartilaj iç perikondriumu, inferiorda konus elastikus, içte kuadrangular ligaman ve ventrikül bu boşluğun sınırlarını meydana getirir. Paraglottik bölge tümörün transglottik ve ekstralarengeal yayılmasında rol oynar. Üstte preepiglottik boşlukla ilişkilidir.

#### **Reinke Bosluğu:**

Vokal kordların non-keratinize çok katlı yassı epiteli ile vokal ligaman arasında yer alan subepitelyal boşluktur.

### 2.2.9. Laringeal Kavite

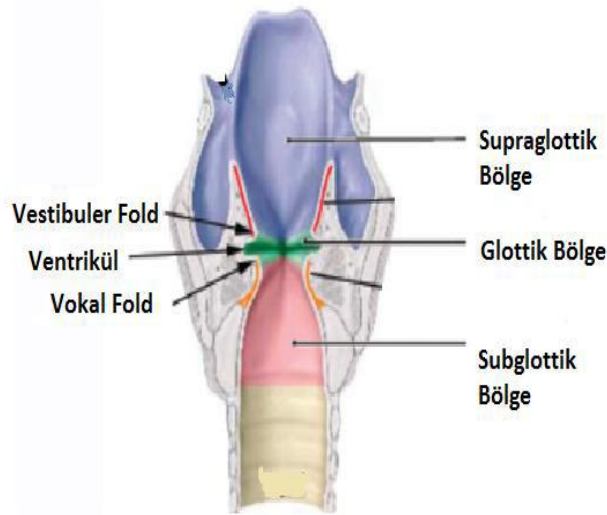
Laringeal kavite, laringofarinksten başlayan laringeal girişle krikoid kartilaj alt sınırı arasındadır. Yalancı kordlar (vestibüler fold) ve gerçek vokal kordlar tarafından üç bölüme ayrılır.

**Vestibül:** Yalancı kordlar üzerinde kalan larinks iç parçasıdır.

**Laringeal ventrikül (Morgagni ventrikülü, larengeal sinüs):** Yalancı kordlar ile gerçek kordların üst sınırı arasında kalan bölümdür.

**Subglottik mesafe:** Vokal kordlar ile krikoid kartilaj alt sınırı arasındadır.

Laringeal ventrikülün ön kısmından başlayıp, tiroid kıkırdak ile yalancı kordlar arasında yer alan boşluğa ise sakkül adı verilmektedir (15).



**Şekil 6:** Larinksin kompartmanları ve boşlukları

#### 2.2.10. Larinksin Bölümleri

Embriyolojik olarak larinksin supraglottik kısmının bukkofarengeal ark (3. ve 4. arklar), glottik ve subglottik kısımlarının ise trakeobronşial ark (5. ve 6. arklar) gelişmesi ve bölgelere göre lenf drenajının farklılık göstermesi, larinksi üç anatomik bölgeye ayırarak inceleme gerekliliğine neden olmaktadır (1).

**Supraglottik bölge:** Epiglotun laringeal yüzü, ariepiglottik plika, aritenoidlerin laringeal yüzü, band ventriküller ve ventrikül tabanına kadar olan bölgeyi içermektedir.

Epiglot üst ucunun lingual yüzünün mukozası laringeal, hiyoepiglottik bağın üzerindeki vallekula mukozası ise orofarengeal olarak nitelendirilmektedir.

**Glottik bölge:** Her iki vokal kord, ön ve arka komissür ile rima glottisten oluşmaktadır. Ventriküllerden geçen horizontal çizgi ile supraglottik bölgeden ayrılır (15).

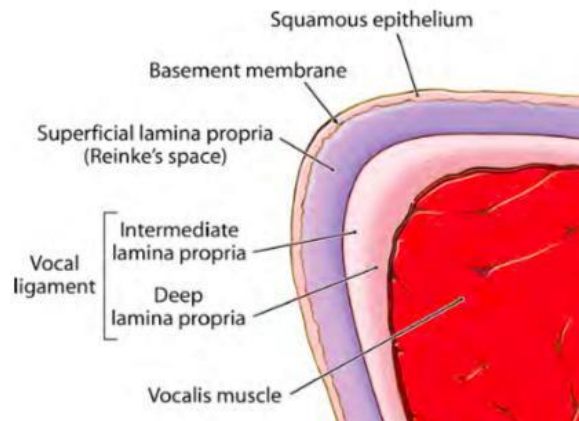
**Subglottik bölge:** Vokal kord alt kenarının 10 mm altından krikoid kıkırdak alt sınırına kadar uzanan kısımdır (597702,3). Glottik-subglottik sınırın yassı hücreli epitel ile solunum yolu epiteli arasındaki bağlantı yeri olduğunu ve bu bölgenin vokal kord serbest sınırının 5mm altında olduğunu savunan kaynaklar da bulunmaktadır (1).

## 2.3. Larinksin Histolojisi ve Fizyolojisi

### 2.3.1. Larinksin Histolojisi

Epiglot, elastik kartilaj yapıdadır. Lingual ve laringeal olmak üzere iki yüzü vardır. Lingual yüzün tamamı ve laringeal yüzün üst kısmı çok katlı yassı epitelle kaplıdır. Laringeal yüzün alt kısmı silyalı yalancı çok katlı prizmatik epitel ile kaplıdır. Subepitelyal seröz ve müköz yapıda bezler bulunmaktadır. Epiglotun altındaki mukoza, larinksin lümenine doğru iki çift katlantı şeklinde uzanmaktadır. Mukozal katlantılardan üst yerleşimli olanı yalancı ses tellerini (vestibüler katlantıları) oluşturmaktadır. Bunlar solunum epiteli ile döşelidir ve subepitelyal alanda lamina propriada seröz bezler mevcuttur. Daha altta bulunan katlantı çifti ise non keratinize çok katlı yassı epitel ile örtülü olan gerçek ses tellerini meydana getirmektedir. Larinksin diğer kısımları solunum epiteli ile örtülüdür ve trakeayla devam eder (16).

**Vokal kord histolojisi:** Laringeal titreşime yalnızca gerçek vokal kordlar katılmaktadır. Vokal kordlar ön komissür ile aritenoid kıkırdağın vokal prosesi arasında uzanmaktadır. Vokal kordlar dıştan içe keratinize olmayan çok katlı yassı epitel, lamina propria ve vokal kastan oluşan üç katlı bir yapıya sahiptir. Lamina propria yüzeysel, orta ve derin olmak üzere üç tabakadan meydana gelmektedir. Yüzeysel tabakası reinke boşluğuna uyar ve daha çok amorf madde içerir. Orta ve derin tabakalarda elastik ve kollajen lifler bulunmaktadır ve vokal ligaman olarak adlandırılır (12).



**Şekil 7.** Vokal kord koronal kesit görünümü (Clark A. Rosen, C. Blake Simpson. Operative Techniques in Laryngology. Chapter 1. Anatomy and Physiology of the Larynx; 2008).

### 2.3.2. Larinks Fizyolojisi

Larinks birçok önemli göreve sahiptir. Sfinkter, solunum, fonasyon ve öksürük bu görevlerin en başta gelenleridir.

**Sfinkter fonksiyonu:** Glottisin sfinkter görevi; larinksin temel ve ilk gelişen fonksiyonudur. Yutma esnasında larinksin kapanmasını sağlayarak gıdaların akciğere aspirasyonunu önlemektedir. Larinksin kapanması üç aşamada gerçekleşmektedir; rima glottisin kapanması, bant ventrikül ve ariepiglottik plikalardan oluşan larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru açılması.

**Solunum fonksiyonu:** Yerleşimi nedeniyle solunan havanın giriş çıkışını kontrol etmeye ve gaz değişiminin düzenlenmesine yardımcı olmaktadır. Solunum merkezi kandaki CO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> basıncı seviyelerine bağlı olarak glottisin hareketlerini kontrol eder. Rima glottisin açıklık düzeyini ise akciğerdeki hava miktarı kontrol eder. Solunum sırasında ihtiyaca bağlı olarak larenks girişinin çapı değişmektedir. Dinlenme durumunda vokal kordlar mediale yakın pozisyonda bulunurken, eforlu durumlarda vokal kordlar laterale doğru hareket ederler.

**Fonasyon:** Larinksin en ileri fonksiyonu olarak kabul edilen fonasyon; rezonans ve artikülasyon basamakları ile konuşmanın temelini oluşturmaktadır. Konuşma için larinks sesin temel dalga formunu meydana getirmektedir.

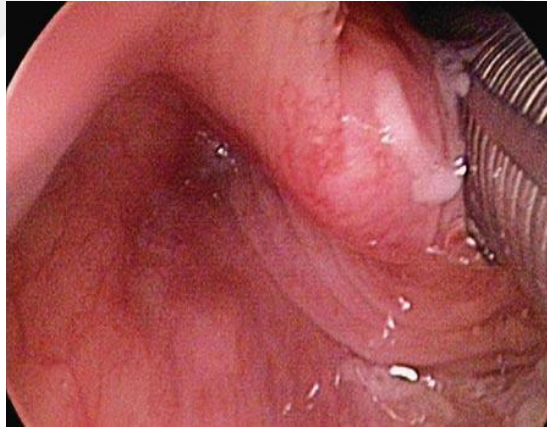
**Öksürük ve ekspektoratif fonksiyon, intratorasik basıncın artırılması:** Larinks öksürük oluşumuna ve bu reflekse bağlı olarak akciğer sekresyonlarının atılmasına yardımcı olur. Öksürük istemli veya istemsiz olarak oluşabilir. Derin inspiryum durumunda glottis kapanır ve ekspiryum adaleleri kasılarak infraglottik basınç artar. Glottisin aniden açılması alt solunum yollarındaki sekresyon veya partiküllerin dışarı atılmasını sağlamaktadır. Bu sayede öksürük solunum yollarını koruyucu bir rol üstlenir (15).

## 2.4. Hipofarinksin Anatomisi ve Fizyolojisi

### 2.4.1. Hipofarinksin Anatomisi

Hipofarinks (veya laringofarinks), farinksin en alt kısmıdır ve kraniokaudal yönde nazofarinks ve orofarinks takip eder. Sindirim sisteminin bir parçasıdır, ancak larinks ile sıkı anatomik, fonksiyonel ve patolojik ilişkileri vardır. Hipofarinks 5 cm uzunluğunda koni şeklinde bir tüptür, üstte geniş (yaklaşık 4 cm); postkricoid ve servikal yemek borusu bölgesinde (1,5 cm) ise dar bir yapıdır. Epiglotun ucundan krikoid kıkırdağın alt kenarına doğru uzanır. Önde, posterolateral olarak konumlanmış olan iki huni şeklindeki piriform sinüs ve postkrikoid alan aracılığıyla larinks ile bağlantı halindedir. (17)

Hipofarinks, önde laringeal girişin marjinal yapıları ve larinksin arka yüzeyi ile sınırlıdır; üstte ise orofarenks ile devam eder. Lateralde karotis kommunis arter (CCA), internal juguler ven (İJV) ve vagus sinirinden alt konstriktör kaslar ve apeksi aşağıya bakan piriform sinüs vasıtasıyla ayrılır. Piriform sinüs medialde ariepiglottik kıvrımla, lateralde tiroid laminası ve tirohiyoid membranın iç yüzeyi ile sınırlanır.



**Şekil 8.** Genel anestezi altında sol piriform sinüsün görünümü

Posteriorda, konstriktör kaslar hipofarinks prevertebral fasya ve üçüncü ila altıncı servikal vertebranın gövdelerinden ayırır. Altta, hipofarenks üst sfinkter seviyesinde özefagusa açılır. Her iki piriform sinüs, posterior faringeal duvar ve postkrikoid bölge, hipofarenksin üç alt ünitesi olarak tanımlanmaktadır. Ancak sınırları net değildir.

#### **2.4.1.1. Hipofarinksin Kasları**

Hipofarinks, özellikle tiroid ve krikoid kıkırdaklar başta olmak üzere laringeal çatı bileşenleriyle sıkı ilişkisi olan kas yapılarından oluşan tüp şeklinde bir yapıdır. Epitel tabakası keratinize olmayan skuamöz epitelden oluşurken, mukozanın lamina propriası dağınık lenfoid yapıları ve müköz bezleri içerir. İnferior konstriktör kas, üstte tirofaringeal bölüm ve altta krikofaringeal bölüm olmak üzere iki parçadan meydana gelmektedir. Krikofarengus kası, diğer konstriktörlerin liflerinin açılı seyrinin aksine, hipofarinksi aşağı yukarı aksial bir düzlemde çevreler. Posteriorunda orta hat rafesi yoktur, bu nedenle soldan sağa doğru sürekli dir. Krikofarengus kası, üst özofageal konstriktörün ana bileşenidir ve tonik kasılması ile farinksi krikoid plakaya yaklaştırarak sabit bir kapanma basıncı seviyesi sağlar. Yutma sırasında krikofarengus kasının gevşemesiyle bolusun hipofarinksten servikal yemek borusuna geçişi gerçekleşir. Hipofarenksin alt ucunun arka orta hattında, üçgen şeklinde bir ayrılma (Killian üçgeni olarak bilinir) bulunmaktadır. Üst özofageal sfinkterin değişen işlevi için yutma sırasındaki anormal basınç nedeniyle bu zayıf noktada bir faringoözofageal kese (veya Zenker divertikülü) gelişebilir.

Hipofarenksin kraniokaudal hareketleri, orofarenks seviyesinde dışarıdan faringeal duvara yayılan üç çift kasın (stylopharyngeus, salpingopharyngeus ve palatopharyngeus) varlığıyla mümkün olur. Stylohyoid ve styloglossus kasları da yutma sırasında farinksin elevasyonuna destek olmaktadır. Hipofarenksi çevreleyen, gevşek areolar bağ dokusuyla dolu parafaringeal ve retrofaringeal boşluklar, bu organın prevertebral kasları, vertebral kolonu ve bitişik dokuları örten fasyaya kıyasla serbestçe hareket etmesini sağlar.

#### **2.4.1.2. Hipofarinksin Sinirleri**

Bir dizi dal, faringeal kas sistemini inerve etmek için, boynun orta kısmında vagus sinirini terk eder. Bu dallar, glossopaharingeal sinirin dalları ile farinksin konstriktör kas sistemini saran bir pleksus oluşturur. Bu pleksus, vagus sinirinden gelen ek katkılarla birlikte özefagus ve geri kalan gastrointestinal hat boyunca devam eder. Pleksusun zarar görmesi, yutma fonksiyonunun bozulmasına yol açan faringeal kas sistemi ve mukozanın konstriktör aktivitesi ve hissi üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir.

#### **2.4.1.3. Hipofarinksin Lenfatik Drenajı**

Hipofarenks oldukça zengin mukozal ve submukozal lenfatik ağı sahiptir ve bu organın tümörlerinin komşu lenf düğümlerine erken metastaz yapma eğilimini açıklar. Söz konusu metastaz ya bir retrofaringeal lenf nodu (Rouvier nodu) yoluyla ve ardından derin orta ve alt juguler lenf nodlarına (düzey III-IV) ya da doğrudan ikinci gruba doğrudur. Piriform sinüsler ve postkrikoid bölge ayrıca paratrakeal lenf düğümlerine (seviye VI) drene olur ve böylece toraks boşluğunun lenfatik sistemi ile bağlantı kurulur.

#### **2.4.2. Hipofarinksin Fizyolojisi**

Dinlenme esnasındaki solunumda, laringeal kapakçık açıktır (vokal kordların abdüksiyonda olması sonucu) ve larinksin sürece aktif katılımı olmadan hava lümeninden içeri girip dışarı çıkar. Eforlu solunum sırasında ise, posterior krikoaritenoid ve krikotiroid kaslarının kasılmasıyla glottis gerilir. Bu şekilde glottik düzlemin enine kesit alanı önemli ölçüde artırılır ve hava akımına karşı direnç azaltılır.

Larinks, bir sfinkter veya kapalı valv olarak hareket ederken, hava yolunu korumaktan çok daha fazlasını yapar. Hava yolunun dış uyaranlara ve yabancı cisimlere karşı korunması için birkaç önemli refleks içerir (glottik kapanma refleksi). Bu refleks mekanizmaları, larinksin mukozal (duyusal iletilici), miyotatik ve eklem reseptörleri tarafından hem süperior laringeal sinir hem de reküren laringeal sinirler yoluyla iletilir. Laringeal reflekslerin en güçlüsü laringospazmdır (mekanik stimülasyona bir cevap olarak gerçekleşir). Diğer refleksler, öksürük, apne, bradikardi ve hipotansiyon gelişmesini sağlar. Glottik kapanma refleksi, yutma sırasındaki en önemli olaylardan biridir. Epiglotun supraglottik kapanması (dil kökünün geriye hareketi ve laringohipofaringeal elevasyon sayesinde), yabancı vokal kordların ve ariepiglottik kıvrımların adduksiyonu kapanma refleksine katkı sağlar. Hipofaringeal kaslar tüpün eşzamanlı içten dışa ve yukarıdan aşağıya kasılmasıyla, bolusun postkrikoid alana girişi gerçekleşir. Krikofaringeus kasının gevşemesiyle bolus servikal özofagusa iletir. Geçişin ardından, krikofaringeus kası tonik kapanışına geri döner. Böylece bolusun geriye kaçması engellenir. Bu sırada vokal kordlar tekrar abdüksiyon pozisyonuna dönerler. İdrara çıkma, doğum, öksürme, ağırlık kaldırma ve atlama gibi bir dizi farklı fizyolojik işlev için gerekli olan yeterli bir Valsalva manevrası oluşumunda etkili bir glottik kapanma da gereklidir.

Ses üretimi, birkaç mekanik özelliğin karşılanması gerektirir. Yeterli subglottik basınç oluşturmak için yeterli nefes desteği olmalıdır. Sadece glottik kapanmayı değil, aynı zamanda vokal kordların uygun uzunluğunu ve gerginliğini sağlamak için de laringeal kas sisteminin yeterli kontrolü olmalıdır. Ayrıca, vokal kord doku katmanlarının uygun esnekliği ve titreşim kapasitesi olmalıdır. Bu koşullar yerine getirildiğinde vokal kordların titreşimiyle ses üretilir. Gerçek fonasyon, sadece beyin sapı reflekslerini ve yukarıda açıklanan kas hareketlerini değil, aynı zamanda yüksek düzeyde kortikal kontrolü de içeren karmaşık ve özel bir süreçtir. Süreç, soluk alma ve ardından glottal kapanma ile başlar. Subglottik basınç glottal kapanma kuvvetini geçecek seviyeye erişene ve havanın vokal kordların arasından kaçışı gerçekleşene kadar devam eder. Hava akımı sağlandıktan sonra vokal kordların gevşek mukozasının vokal ligaman ve vokalis kası üzerindeki dalgalı hareketi gerçekleşir. Bu hareket mukozal dalga hareketi olarak bilinir. Dalga infraglottik olarak başlar ve yukarı doğru vokal kordun serbest kenarına ve sonra yanal olarak üst yüzüne yayılır. Sonunda, basıncın düşmesiyle alt kenarlar yeniden yaklaşır. Kapanma aşaması tersine bir dalga hareketi şeklinde meydana gelir. Vokal kordlar tam olarak yaklaştığında, subglottik basınç tekrar yeterli seviyeye ulaşır ve döngü tekrarlanır (18).

## **2.5. Larinks ve Hipofarinks Kanseri**

### **2.5.1. Larinks Kanseri**

#### **2.5.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji**

Larinks kanseri yeni tanı alan kanser vakalarının yüzde 1-2'sini oluşturmaktadır. İnsidansı ülkeden ülkeye değişmekle birlikte 3-17/100000 olarak tespit edilmiştir. Cilt kanseri hariç tutulduğunda ikinci sıklıkta görülen baş boyun bölgesi kanseridir. % 95'i skuamöz hücreli kanser (SCC) olan larinks kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin % 25'inin meydana getirir. (1,2) Sıklıkla orta yaş erkeklerde görülmektedir ve erkek/kadın oranı 4/1 ile 30/1 arasında değişmektedir (19). Başlıca risk faktörleri arasında sigara, alkol, radyasyon, mesleki maruziyet (asbestoz, nikel sanayi, benzin buharına maruz kalan iş sahaları, boyacı), gastroözefageal reflü ve laringofarengeal reflü bulunmaktadır. (3) Human papilloma virüsün rolü tartışmalıdır. Larinks papillomlarının tamamında HPV izole edilmesine rağmen skuamöz hücreli kanserde yaklaşık %15-30 oranında izole edilmektedir. Larinks kanserlerinde en sık saptanan tipler ise yüksek risk grubundan olan HPV tip 16, 18, 31 ve 33'tür (20).

### 2.5.1.2. Histopatoloji

Tüm larinks malignitelerinin %95-98'i skuamöz hücreli kanserdir. Diferansiyasyon derecesinde farklılık gözlenmekle beraber, glottik kanser alt grubunda diferansiyasyon daha iyidir. Bunun yanında larinkste bulunan hücre tiplerinden köken alan çeşitli patolojiler izlenebilir ve bu patolojilerin oranları çok daha düşük düzeylerde. Bunlar arasında epitel kökenli (verrüköz yassı hücreli, bazaloid yassı hücreli), nöroendokin yapılardan köken alan (karsinoid tümör, küçük hücreli karsinom), müköz gland kaynaklı (adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom), melanosit kaynaklı, mezenkimal kaynaklı (fibrosarkom, kondrosarkom) ve lenforetiküler kaynaklı (lenfoma, plazmositoma) tümörler düşük oranlarda yer alır.

### 2.5.1.3. Yayılım Yolları

Larinks kanseri başlangıç noktasına göre farklı davranış şekilleri göstermektedir. Ligamanlar ve kıkırdak yapılar dirençli bölgelerdir. İnvazyon olması kötü prognozu gösterir. Perinöral yayılım nadirdir.

#### Lokal Yayılım

**Supraglottik tümörler:** Vallekuladan dil köküne ulaşabildiği gibi, ariepiglottik plikadan piriform sinüse de uzanabilirler. İleri evrelerde glottik bölgeye yayılım meydana gelebilmektedir. Bant ventrikülden kaynaklanan tümörler kuadrangular membran ve tiroid kartilaj iç perikondriyumu vasıtasıyla engellenmeye çalışılır. Epiglotttaki küçük yarıklar tümörlerin preepiglottik boşluğa uzanmasını kolaylaştırır. Supraglottik tümörler suprahoid ve infrahidoid olmak üzere ikiye ayırmak mümkündür. Sıklıkla ekzofitik olan suprahoid epiglot kanserlerinin kartilaj destrüksiyonu ve derin invazyon potansiyelleri sınırlıdır. İnfrahoid yerleşimli epiglot kanserleri ise epiglotttaki pencerelerden geçerek preepiglottik boşluğa, dil köküne ve vallekulaya uzanabilir (21).

**Glottik Tümörler:** Glottik bölgede tümör yayılımını engelleyen dört önemli bariyer yer almaktadır. Bunlar vokal ligaman, anterior komissür, tiroglottik ligaman ve konus elastikustur. Bu bariyerler tümörün uzun süre glottik bölgede sınırlı kalmasını sağlar. Tiroaritenoid kas infiltrasyonu vokal kord fiksasyonunun en sık nedenidir. Daha nadir olarak da posterior krikoaritenoid kas, krikoaritenoid eklem, paraglottik boşluk ve rekürren larengeal sinir tutulumu nedeniyle görülebilmektedir (15, 21).

**Subglottik Tümörler:** Başlangıç semptomlarının belirgin olmaması, mukoza ile kartilaj arasında bariyer yapısı olmaması nedeni ile submukozal ve çevresel uzanım oranı yüksektir. Posteriora uzanmasıyla hipofarinks ve özafagus invazyonuna neden olabilir. (15, 21).

### **Lenfatik Yayılım**

Larinks kanserlerinde en önemli prognostik faktör boyun metastazı varlığıdır. Supraglottik kanserlerin yüksek oranda okült metastaz yapabilme ihtimali vardır. Bu bölgenin servikal lenf nodlarına metastaz yapma oranları T1 tümörlerde %6-25, T2 tümörlerde %30-70, T3 ve T4 tümörlerde %65-80 oranında çeşitli çalışmalarda ortaya konmuştur. Okült metastaz oranı T evresine göre %20 ile %50 arasında değişmektedir. En sık tutulan lenf bezleri seviye iki, üç ve dördüncü grup lenf nodlarıdır. Erken evre glottik kanserlerde servikal metastaz yapma ihtimali düşüktür. T1 kanserlerde %5'ten az olan metastaz oranı, T2 kanserlerde %5-10, T3 kanserlerde %10-20, T4 kanserlerde %25-40 arasında değişmektedir. En sık tutulan lenf bezleri supraglottik kanserlerle benzer şekilde seviye iki, üç ve dördüncü grup lenf nodlarıdır. Subglottik tümörlerde ise servikal lenf nodlarına yayılma oranı %20 civarındadır. Paratrakeal ve mediastinal lenf nodlarına da metastaz yapılabilir (15).

#### **2.5.1.4. Tanı**

Larinks kanserinde tanı; klinik belirtiler ve hastanın şikayetlerinin değerlendirilmesinin yanında, muayene, görüntüleme ve histopatolojik bulguların birlikte incelenmesi ile konur. Supraglottik kanser tanısı alan hastalar boğaz ağrısı, kulak ağrısı, ses kalitesinde bozulma veya lenf bezlerinin büyümesi ile ileri evrede başvurabilir.

Glottik kanserli hastalarda ses kısıklığı gelişmesi nedeniyle genelde erken dönemde tanı alırlar. İleri evre olunca hava yolu tıkanıklığı meydana gelebilir. Subglottik bölge kaynaklı kanserler hava yolu tıkanıklığı ile başvurabileceği gibi vokal kord hareketlerinde azalma ile de karşımıza çıkabilir. Larinks muayenesi larinks aynası kullanılarak yapılabilir. Endolarinksin endoskopik muayenesi ile tümörün köken aldığı yer, uzandığı bölgeler (dil kökü, hipofarinks), ses tellerinin hareketi ve anterior komissür tutulumu daha net değerlendirilebilir (22). Ayrıca stroboskopi ile ileri değerlendirme yapılabilir. Stroboskopik

muayenede sıklıkla değerlendirilen parametreler arasında mukozal dalga paterni (normal/azalmış), mukozal dalga amplitüdü (normal/azalmış), glottal kapanma ve aritenoid hareketi sayılabilir. Endoskopik muayene ve stroboskopiye takiben direkt laringoskopi yapılarak tümör haritalandırması yapılır ve gerekli yerlerden biyopsi işlemi uygulanır. Bu muayene sonuçları ve görüntüleme yöntemlerinin desteği ile hasta için en uygun tedavi (kemoradyoterapi veya cerrahi) planlanabilir (23).

#### **2.5.1.5. Görüntüleme**

Larengeal kanser şüphesi olan hastalarda tümörün mukozal yayılımı ve kord hareketleri en iyi endoskopik muayene ile ortaya konsa da görüntüleme derin submukozal yapıların ve boşlukların incelenmesini sağlayan ek bir yöntemdir. Görüntüleme yöntemleri ile tümör evrelemesi daha doğru yapılır ve tedavi protokolünün belirlenmesinde önemli bir yeri bulunmaktadır (24).

Görüntüleme sonuçları ile tümörün yerleşimi, hacmi, preepiglottik alan invazyonu, paraglottik alan invazyonu, transglottik tümör yayılımı, anterior ve posterior komissür ilişkisi, kıkırdak invazyonu ve lenf bezlerine yayılım hakkında bilgi sahibi olunur (25). Bilgisayarlı tomografi (BT) larinksin değerlendirilmesinde öncelikli olarak tercih edilen görüntüleme yöntemidir. BT'nin yeterli bilgiyi sağlamadığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi kullanılabilir (26).

BT'nin avantajları arasında kısa inceleme süresi, hasta toleransının yüksek oluşu, maliyetinin düşük oluşu, kemik yapıların net değerlendirilmesi ve gerektiğinde toraksın görüntüye dahil edilebilmesi sayılabilir. Dezavantajları ise; iyonize radyasyon içermesi, iyotlu kontrast madde kullanılması, düşük yumuşak doku görüntü kalitesi, metalik artefakt oluşabilmesi sayılabilir (27). MRG, tedavi planını etkileyen kıkırdak invazyonu gibi durumlarda kullanılır. Ayrıca tümör ile tiroaritenoid kasın sınırlarını ve dil köküne uzanım olup olmadığını değerlendirmede daha net bilgi verir. Pozitron emisyon tomografi (PET); tekrarlayan tümörün, radyoterapi sonrası görüntü ayırımında elverişlidir. Negatif tarama rekürrensi büyük ihtimalle dışlar. Ayrıca PET ile tümör volüm ölçümü yapılarak prognoz tahmini yapılabilmektedir (28). Rekürrens kararında PET ile birlikte MRG değerlendirmesi de önem taşımaktadır (29).

### 2.5.1.6. Sınıflandırma ve Evrelendirme

Larenks kanserinin lokalizasyonlarına göre sınıflandırılması tedavi ve prognozu etkilediği için önemlidir. Anatomik olarak supraglottik (epiglot, aritenoid, ariepiglottik fold, band ventrikül), glottik (vokal kord, ön komissür, arka komissür) ve subglottik bölge olmak üzere üç gruba ayırmak mümkündür. Supraglottik veya subglottik bölgeden köken alıp glottik bölgeyi de içine alan tümörler transglottik tümör olarak adlandırılır.

AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) 2017 yılında yayınladığı haliyle, larinks kanserlerinin evrelemesi: Tümör veya T evrelemesi, lokal yayılıma göre yapılır. Nodal metastaz veya N evrelemesinde lenf nodlarının boyutu ve sayısı göz önünde bulundurulur. Ayrıca ekstra nodal uzanım varlığı değerlendirilir. Uzak metastaz veya M evrelemesi uzak metastaz olup olmadığını gösterir. Evre I ve Evre II tümörler erken evre olarak kabul edilmektedir (30).

#### **Primer tümör**

Tx: Tümör değerlendirilemedi

To: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

#### **Glottis**

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

T1a: Tümör tek bir vokal korda sınırlıdır.

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

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

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

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

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

### **Supraglottis**

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

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

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

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

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

### **Subglottis**

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

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

T3: Tümör larinks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu bulunmaktadır.

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

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

### **Bölgesel Lenf Nodları (Klinik)**

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

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır, ENE(-).

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen, ENE(-), multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen, ENE(-), bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: En büyük boyutu 6 cm'den büyük bir lenf nodunda metastaz ve ENE(-); veya Klinik olarak aşık ENE(+) olan herhangi bir lenf nodunda metastaz

N3a: En büyük boyutu 6 cm'den büyük bir lenf nodunda metastaz ve ENE(-)

N3b: Klinik olarak aşık ENE(+) olan herhangi bir lenf nodunda metastaz

### **Uzak Metastaz**

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

**Tablo I.** LK Evrelendirme tablosu

| Evre | T              | N              | M  |
|------|----------------|----------------|----|
| I.   | T1             | N0             | M0 |
| I.   | T2             | N0             | M0 |
| I.   | T3             | N0             | M0 |
| III. | T1, T2, T3     | N1             | M0 |
| IVA. | T4a            | N0, N1, N2     | M0 |
| IVA. | T1, T2, T3     | N2             | M0 |
| IVB. | T4b            | Herhangi bir N | M0 |
| IVB. | Herhangi bir T | N3             | M0 |
| IVC. | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1 |

## **2.5.2. Hipofarinks Kanseri**

### **2.5.2.1. Epidemiyoloji**

Hipofarinksin SCC baş boyun bölgesindeki en kötü prognozlu kanserdir. Adenokarsinom, sarkom ve lenfomalar da görülebilmekle beraber hipofarinks tümörlerinin % 95'ini SCC meydana getirmektedir. Hipofarinks SCC nadir görülen bir kanserdir ve tüm baş boyun SCC'lerinin % 3 ila 5'ini oluşturmaktadır (31).

En yüksek insidans oranlarının Asya'da ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde bildirilmesi muhtemelen sigara içme prevalansı ve diyet ile ilintilidir. Tanı konan hastaların yaklaşık % 30'u bir yıl içinde ölmekte ve 5 yıllık sağ kalım % 40'ın altındadır (32).

Hipofaringeal kanserlerin büyük bir kısmı ileri evreyken tanı alır ve tanı konduğunda yüzde 75'ten fazlası evre 3 ve 4'tür (33)

Tanı alan hastaları çoğu ileri yaştadır (ortalama yaş, 66), sosyoekonomik seviyesi düşüktür (34). Risk faktörleri arasında tütün (% 90), aşırı alkol tüketimi (% 50), Plummer-Vinson Sendromu ve gastro-özefageal reflü sayılabilir (35). Human papilloma virüs ile net bir ilişki saptanmamıştır (36).

### **2.5.2.2. Histopatoloji**

Hipofarenks ve servikal özofagustaki neoplazmaların büyük çoğunluğu SCC'ler olsa da, SCC'lerin varyantlarının yanı sıra diğer nadir patolojik antiteler de tanımlanmıştır (37). Lenfoma gibi daha nadir maligniteler sistemik klinik bulgularının ardından hipofarinks tutabilir. Alt tipler arasında anjiyosentrik T hücreli lenfomalar, non-Hodgkin ektranodal

lenfomalar ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalar bulunur (38). HIV/AIDS tanılı hastalarda hipofarinks kitlesi lenfomadan şüphe etmeyi gerektirmektedir (39). Adenokarsinomlar ve nöroendokrin tümörler, hipofarenkste görülen diğer nadir malignitelerdir. Bu lezyonlar hipofarinks içindeki minör tükürük bezlerinden başlayabilir. Nöroendokrin tümörler tipik olarak kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir ve metastaz yapma eğilimi yüksektir (40). Ayrıca tiroid maligniteleri direkt invazyon yoluyla hipofarinks tutabilir (41). Diğer son derece nadir maligniteler arasında liposarkomlar, anjiyosarkomlar ve sinovyal sarkomlar yer alır (42). Skuamöz hücreli kanserlerin üç histolojik alt tipi bulunmaktadır. Birincisi, farklı patolojik özelliklere sahip olan SCC'nin bimorfik bir varyantı olan bazaloid SCC'dir. Klinik olarak, bu lezyonlar öncelikle supraglottis, piriform sinüs ve dil kökünde ortaya çıkar ve belirgin şekilde daha agresif bir klinik seyir gösterir (43). İkinci alt tip olan lenfoepitelyomalar, nazofaringeal kanserlerin hipofaringeal karşılığıdır. Daha sıklıkla Epstein-Barr virüsü ile ilişkili Waldeyer halkası içinde ortaya çıkarlar, ancak Epstein-Barr virüsü ile hipofaringeal lezyonlar arasındaki bağlantı tartışmalıdır (44). Bu tümörler, nazofaringeal karsinoma benzer şekilde radyasyon ve kemoterapi ile tedavi edilir. Son olarak, adenoskuamöz karsinom, klinik olarak da agresif bir şekilde davranan başka bir nadir varyanttır (45).

### **2.5.2.3. Yayılım Yolları**

Tedaviye karar vermede hipofaringeal karsinomun başlangıç yerinin ve yayılma modellerinin anlaşılması çok önemlidir. Birçok çalışma ile, hipofaringeal SCC'nin kaynaklandığı alt bölgede önemli farklılıklar olduğu görülmektedir. Kirchner'ın Yale Üniversitesi hastanelerinde takip ettiği hipofaringeal karsinom hastalarının 152'si (%86) piriform sinüste, 17'si (%10) posterior faringeal duvarda ve 8'i (%5) postkrikoid bölgedeydi (46). Carpenter ve arkadaşlarının serisinde 117 karsinom (%72) piriform sinüste, 37'si (%23) posterior faringeal duvarda ve 8'i (%5) postkrikoid bölgede yerleşmişti (47). Buna karşılık, Saleh ve arkadaşları Mısır kaynaklı hasta serilerinde lezyonların çoğunluğunun (%50,1) postkrikoid kanserler olduğunu, bunu piriform sinüs (%26,5) ve son olarak posterior faringeal duvar tümörlerinin (%23,4) izlediğini buldular (48). Bir Avrupa kanser kayıt incelemesi en yüksek piriform sinüs kanseri oranlarını Fransa'da (%78) ve en düşük oranları İsveç'te (%5) göstermiştir. Hipofaringeal SCC'nin histolojik yayılımı, cerrahi olarak rezeke edilen 51 piriform sinüs karsinomu örneğinde tüm organ seri kesitlerini

gerçekleştiren Kirchner tarafından dikkatle incelenmiştir (46). Tümörler larinksi infiltrate edebilmiş ve transglottik kanserler gibi davranabilmiş, lateral ve posterior faringeal duvarları invaze edebilmiş ve ayrıca supraglottis ve dil köküne yayılmıştır. Bu örneklerde servikal özofagusa doğru inferior invazyon yaygın bir bulgu değildi. Yirmi iki spesimde tiroid kıkırdak ve lateral faringeal duvar tutulumu olduğu bulundu. Kirchner bu çalışmada piriform apeks tutulumu olan tümörlerde laringeal çatı invazyonu bulgusu izlendiği için konservasyon cerrahisinden dışlanmasının uygun olduğunu göstermiştir. Hipofaringeal SCC örneklerinin incelemelerinde görülen diğer bir özellik, submukozal tarzda yayılma eğilimidir. Ho ve arkadaşları hipofaringeal kanser örneğinin seri kesitlerini alarak submukozal yayılımın detaylı bir analizini yaptılar. Üç tip submukozal yayılım tanımlandı. Tip 1, mukozal elevasyon nedeniyle makroskopik olarak görülebilen submukozal uzanım, tip 2, sadece histolojik incelemede görülebilen direkt submukozal uzanım ve tip 3, primer ile bağlantısı olmayan gerçek bir “skip” lezyonu. 57 örnekten sadece 1’inde tip 3 uzantı gözlemlendi; bununla birlikte 33 hastada (%58) submukozal yayılım görüldü. Tüm çalışmalarda gözlenmemiş olsa da bazı hastalarda servikal özofagusa doğru belirgin bir yayılım vardı (49). Ek olarak, preoperatif radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda tip 2 submukozal yayılım miktarları önemli ölçüde artmıştır. İlginç bir şekilde, submukozal yayılımı olan ve olmayan hastalar arasında genel 5 yıllık sağkalımda hiçbir fark bulunmadı. Ayrıca, submukozal yayılım, artan lokal-bölgesel nükslerle ilişkili bulunmadı ve bu hastalarda daha kötü prognoz görülmedi. Ho ve meslektaşları ve Wei tarafından seri kesitlerden elde edilen verilere göre, submukozal yayılımın inferior yönde en fazla olduğu, ardından lateral ve son olarak süperiora doğru uzanım olduğu bildirildi (50, 51). Bu verilere dayanarak daha önce radyasyon almamış hastalarda rezeksiyon sınırlarının altta 3 cm, yanlarda 2 cm ve üstte 1,5 cm olmasını önermişlerdir. Daha önce ışınlanmış olanlar için bu sınırların sırasıyla 4, 3 ve 2 cm olması önerildi. Tüm hastalarda derin sınırın 1 mm’den fazla olması önerildi (52).

#### **2.5.2.4. Tanı**

Hipofarenks lezyonları sınırlayıcı anatomik bariyerlerin olmaması nedeniyle genellikle hastalığın ileri evresinde başvururlar. Bu bölge aynı zamanda zengin bir lenfatik drenaja sahip olduğundan, özellikle ileri evre hastalıkta boyun kitlesi nadir görülen bir bulgu değildir. Hoffman ve meslektaşları, Amerikan Cerrahlar Koleji Kanser Komisyonu’nun Hasta Bakımı Değerlendirme çalışmasından 2939 vakada mevcut semptomları analiz ettiler (Tablo 2).

**Tablo II.** Hipofarinks Kanseri Klinik Belirtileri

| Klinik Belirtiler     | Sıklık | Evre 1-2 | Evre 3-4 |
|-----------------------|--------|----------|----------|
| Yutma güçlüğü         | 48,0   | 21,6     | 78,4     |
| Boyunda kitle         | 45,1   | 7,7      | 92,3     |
| Boğaz ağrısı          | 43,0   | 28,1     | 71,9     |
| Ses kısıklığı         | 35,6   | 18,7     | 81,3     |
| Kulak ağrısı          | 17,5   | 25,1     | 74,9     |
| Nefes darlığı         | 11,8   | 12,1     | 87,9     |
| Hemoptizi             | 8,1    | 18,0     | 82,0     |
| Gastroözefageal reflü | 3,0    | 30,5     | 69,5     |
| Asemptomatik          | 1,9    | 37,3     | 62,7     |

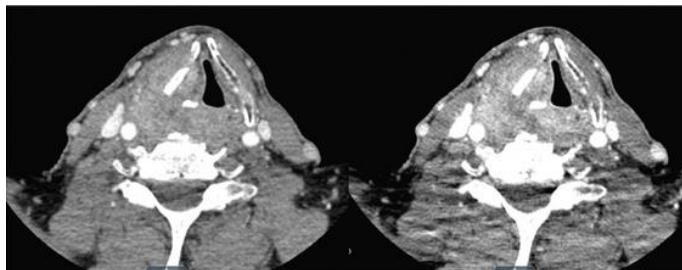
Evre I/II hastalarda, yaygın ve spesifik olmayan bir semptom olan gastroözofageal reflü en sık görülen semptomdu (%30,5), bunu boğaz ağrısı (%28,1) izledi. Daha da önemlisi, erken evre hastaların %37'si başvuru anında asemptomatiktir. Evre III/IV hastalık için en sık görülen semptom boyunda kitle (%92,3), ardından nefes darlığı (%87,9) idi. Erken evre lezyonların %21,6'sında ve ileri evre lezyonların %78,4'ünde disfaji görülmüştür. Ayrıca erken dönemde %25 oranında yansıyan otalji görülürken bu oran ileri evre lezyonlarda %74,9'du.

Primer tümörün yaygınlığını ve ikinci primerleri değerlendirmek amacıyla tam bir baş ve boyun muayenesi yapılmalıdır. Bu hastaların çoğunluğu kilo kaybı ve yetersiz beslenme ile başvururlar. Hoffman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada asemptomatik evre I/II hastaların önemli bir kısmında senkron tümörler tespit edildi ve fizik muayeneyi desteklemek için fleksible endoskopi kullanılması önerildi (52). Bu yöntemle hipofaringeal kanserlerin larinksle yakın komşuluğu göz önüne alındığında, hava yolu ve vokal kord hareketliliği değerlendirilebilir. Bununla birlikte yüksek bölgesel metastaz oranı göz önüne alındığında, jugulodigastrik ve paratrakeal lenf nodlarını içerecek şekilde kapsamlı bir boyun muayenesi kritik öneme sahiptir. Daha detaylı muayene amacıyla direkt laringoskopi yapılarak lezyonun sınırları hakkında bilgi sahibi olunmalıdır. Posterior faringeal duvarı tutan tümörlerde, yeterli cerrahi sınır sağlamak için prevertebral fasya invazyonu klinik ve radyografik olarak değerlendirilmelidir. Bazı serilerde yüksek uzak metastaz oranlarının bildirilmektedir (53). Bu nedenle, görüntüleme ve laboratuvar testleri ile uzak organ metastazları araştırılmalıdır. Hastanın komorbiditeleri de bu hastaların yönetiminde önemli bir ayrıntıdır. Örneğin organ koruyucu cerrahi girişim planlanıyorsa, bu hastalar ciddi aspirasyon riski altında olduğundan ve yeterli pulmoner rezervi olması gerektiğinden hastanın solunum fonksiyon durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir.

### 2.5.2.5. Görüntüleme

Hipofaringeal malignitelerin görüntülenmesi ile primer tümörün yaygınlığı, bölgesel lenf nodlarının durumu ve varsa uzak metastaz varlığı değerlendirilir. Hipofaringeal tümörlerin klinik veya radyografik muayenede saptanamayan submukozal yayılma eğilimi vardır (50). Submukozal uzanım ile birlikte tiroid bezinin tutulumu, paratrakeal ve üst mediastinal lenf nodlarına metastaz cerrahi başarısızlığın nedenleri arasında bulunmaktadır (49). Bu nedenle görüntüleme, tümörün yaygınlığını veya nüksünü değerlendirmek için gereklidir.

Hipofarinksin tedavi öncesi değerlendirmesi için temel görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile kesitsel görüntülemedir. Kesitsel görüntülemenin hipofaringeal kanserin evrelemesi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmaya göre, hastaların %90'ında radyolojik evre klinik evreye göre daha yüksek bulunmuştur. Patolojik bulgularla karşılaştırıldığında ise fizik muayenenin doğruluk oranı %58, BT'nin %80 ve MRG'nin %85 olduğu görülmüştür. Kıkırdak invazyonunu değerlendirmek için BT sıklıkla MRG'ye tercih edilir; bununla birlikte, MRG'de kıkırdak tutulumunu gösteren artmış bir T2 ve azalmış T1 sinyal yoğunluğu çok yüksek derecede bir duyarlılık elde edebilir (%89 ila %100). Ancak, kıkırdak invazyonu için MRG'nin özgüllüğü BT'ninkinden daha düşüktür (%62'ye karşı %84).30 Kıkırdak invazyonu için özgüllük tiroid kıkırdak için en düşük (%57), aritenoid kıkırdaklar için en yüksek (%95) ve krikoid kıkırdak için orta düzeydedir (%87) (54, 55). Çift enerjili BT (Dual energy CT), kıkırdak invazyonunu saptamada yüksek özgüllük oranı ile nispeten yeni bir görüntüleme yöntemidir. Şekil 9, aritenoid kıkırdağı ve tiroid laminasını istila etmiş bir T4 sağ piriform sinüs SCC'sini göstermektedir.



**Şekil 9.** Aritenoid kıkırdak ve tiroid laminasını invaze eden SCC'li bir hastanın çift enerjili aksiyal bilgisayarlı tomografisi

Hipofarenks kanserlerine senkron veya metakron olan ikinci bir solunum-sindirim sistemi neoplazmı insidansının %16 ila %18 arasında olduğu bildirilmiştir; bu nedenle özefagus da dahil olmak üzere tüm solunum-sindirim sisteminin kapsamlı bir radyografik değerlendirmesi gereklidir (56). Hastalısız durumu takip etmek için tedavi sonrası dönemde BT veya MRG ile görüntülemenin rutin kullanımını destekleyecek hiçbir veri mevcut değildir. Tipik olarak, hasta semptomları veya klinik endoskopik bulgular, spesifik görüntülemenin kullanımını belirleyecektir. Pozitron emisyon tomografisinin (PET) rolü, bölgesel nüksün ve/veya kalıcı hastalığın saptanmasına yardımcı olacak bir modalite olarak araştırılmıştır ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PET 'in MRG'ye göre artan duyarlılığı hakkında birçok çalışma rapor edilmiştir (57). Bu yöntem nüks görüntülemesinde BT veya MRG'ye göre artan bir duyarlılığa (%86 ya karşı %57) sahip olmasına rağmen, ölçülen özgüllük PET ile daha düşüktür (%75'e karşı %92) (58). PET ve BT taramalarının kombinasyonu (PET-BT), FDG tutulumu yüksek olan lezyonları anatomik bulgularla ilişkilendirme yeteneği nedeniyle önemli avantaj sağlamak ve hipofaringeal tümör yönetiminin tüm aşamalarında giderek daha fazla kullanılmaktadır (59).

#### **2.5.2.6. Evreleme**

Tümör/lenf nodu/metastaz (TNM) sistemi, tümörün morfolojik boyutunun tanımlandığı standart evreleme sistemi olmaya devam etmektedir. Amerikan Ortak Kanser Komisyonu (AJCC), 2018'de sekizinci baskı ile güncellendi ve kullanıma sunuldu (Tablo 101.3) (60). TNM sisteminin başlıca avantajları, nihai sonuçları karşılaştırmaya, hastalar hakkında iletişim kurmaya, prognozu belirlemeye ve tedavileri seçmeye izin vermesidir. Bununla birlikte, tutarsızlıklar, gözlemci değişkenliği, çeşitli sınıflandırma kriterlerindeki problemler ve hastaya ait faktörlerin dışlanması sonucu eksiklikleri olduğu da kabul edilmektedir. Piccirillo ve meslektaşları hasta semptom şiddeti ve komorbiditeler dahil olmak üzere hastaya ait faktörlerin tedavi sonuçları üzerindeki rolünü incelemiştir. Bu araştırmacılar, komorbiditelerin baş ve boyun kanserli hastaların sonuçlarında bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir. AJCC Kanser Evreleme El Kitabı daha önce komorbidite değerlendirmesini önermiştir, ancak henüz bu faktörleri evrelemeye dahil etmemiştir (61, 62, 63).

## **Primer Tümör**

Tx: Primer tümör değerlendirilemez

T0: Primer tümör kanıtı yok

T1: Tümör, hipofarenksin bir alt bölgesi ile sınırlıdır ve en büyük boyutta  $\leq 2$  cm

T2: Tümör, hipofarenksin birden fazla alt bölgesini tutar veya komşu yapılara uzanım vardır veya hemilarinks fiksasyonu olmadan boyutu 2-4 cm arasında

T3: Tümör  $>4$  cm ise veya hemilarinks fiksasyonu varsa

T4a: Tümör tiroid/krikoid kıkırdak, hyoid kemik, tiroid bezi, özofagus veya santral kompartman yumuşak dokuları (prelaringeal strep kasları ve subkutan yağ dahil) invazeyse

T4b: Tümör prevertebral fasyayı invaze ediyor, karotid arteri kaplıyor veya mediastinal yapıları tutuyorsa

## **Bölgesel Lenf Nodları (Klinik)**

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

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır, ENE(-).

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen, ENE(-), multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen, ENE(-), bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: En büyük boyutu 6 cm'den büyük bir lenf nodunda metastaz ve ENE(-); veya Klinik olarak aşikar ENE(+) olan herhangi bir lenf nodunda metastaz

N3a: En büyük boyutu 6 cm'den büyük bir lenf nodunda metastaz ve ENE(-)

N3b: Klinik olarak aşikar ENE(+) olan herhangi bir lenf nodunda metastaz

### **Uzak Metastaz**

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

M0: Uzak metastaz yoktur.

M1: Uzak metastaz vardır.

## **2.5.3. Tedavi**

### **2.5.3.1. Erken Evre Larinks Kansерlerinde Tedavi**

Erken evre LK olan hastaların tedavisinde, bölgesel kontrol ve sağ kalımı en iyi düzeyde sağlamak tedavinin esas hedefleri olarak belirlenir. Ek olarak, hastalar yutma yeteneği, hava yolu koruması ve ses kalitesi dahil olmak üzere laringeal fonksiyonun korunması amacıyla tedavi edilmelidir (64). Optimal tedavi hem laringeal fonksiyonel sonuçları hem de sağ kalımı en iyi seviyede sunabilmelidir. Erken evre LK'li tüm hastalar için, gözlemsel çalışmalara dayalı olarak tahmini beş yıllık hastalığa özgü sağ kalım oranları yüksektir (evre 1'de %90 üstü, evre 2'de yüzde 80 üstü) (65). Hastalık bölgelerine özgü değerlendirme yapıldığında, beş yıllık genel sağ kalım oranları glottik kanserlerde % 80 ila 91, supraglottik kanserlerde % 55 ila 75 ve subglottik kanserlerde % 50 ila 86 olduğu görölmektedir (66). Erken evre LK'nin tedavisi öncelikle tümörün anatomik konumuna (glottik, supraglottik veya subglottik) dayanır. Başlangıç tedavisinin seçimini etkileyen diğer çeşitli faktörler arasında şunlar yer alır (67):

- Tümör boyutu, kapsamı ve yeri

- Larinksin fonksiyonu
- Hasta yaşı
- Akciğer ve yutma fonksiyonu
- Mevcut rehabilitasyon kaynakları
- Klinisyen uzmanlığı ve deneyimi
- Hastaya özgü durumlar (örneğin, profesyonel ses kullanıcısı), ek hastalıklar ve tedavi tercihleri

#### **2.5.3.1.1. Glottik Kanser**

Gerçek vokal kord kanserlerinin çoğu, vokal kordların ön üçte ikisinde meydana gelir, bazıları da anterior komissürde gelişir (68). Sıklıkla başvuru şikayeti olan kalıcı ses kısıklığı, hastalığın seyrinde nispeten erken ortaya çıkma eğilimindedir ve glottik kanserlerin diğer baş boyun kanserlerine göre daha erken evrede tanınmasını sağlar. Hastalık ilerlemişse, semptomlar dispne, disfaji, yansıyan kulak ağrısı, boğaz ağrısı, kronik öksürük, hemoptizi ve stridor içerebilir.

Erken evre glottik kanserli hastalarda standart tedavi, her iki yaklaşım da benzer onkolojik etkinlik ve sağ kalım sonuçları sunduğundan, transoral lazer mikrocerrahi (TLM) veya radyoterapi (RT) ile organ koruyucu yaklaşımlardır. Tedavi öncesi fonksiyonun değerlendirilmesi ve cerrahi veya RT sonrası fonksiyonun tahmin edilmesi, tedavi seçimi için çok önemlidir. Yüzeysel kordun orta 1/3'ünü tutan lezyonları olan hastalar için önerilen, TLM ile transoral cerrahidir, çünkü bu minimal invaziv cerrahi yaklaşım vokal kord rezeksiyonunu en aza indirir ve aynı zamanda kabul edilebilir ses kalitesi sonuçları sunar. Daha kapsamlı rezeksiyon gerektiren glottik laringeal tümörleri olan hastalar için, cerrahi (TLM veya açık parsiyel larenjektomi) yerine RT önerilmektedir. Örnek olarak, cerrahi yöntemle tedavi edilen, m.vokalis kasını derinden invaze eden tümörler, pozitif sınırlar veya diğer yüksek riskli patolojik özellikler nedeniyle postoperatif RT gerektirebilir, bu nedenle bu durumda RT ile başlangıç tedavisi tercih edilebilir. Bu yaklaşımla, tahmini beş yıllık genel sağ kalım oranı yaklaşık yüzde 90 düzeyinde belirtilmektedir. Hem RT hem de transoral cerrahi yaklaşımlar, erken evre glottik tümörlerde sesin korunması için eşit

sonuçlara sahiptir. Hem RT hem de cerrahi yüksek bölgesel kontrol ve genel sağ kalım sunar; tedavi sonrası işlevselliğin eşit olduğu tahmin ediliyorsa, her iki yaklaşım da kabul edilebilmektedir (69). Yapılan bir çalışmada, T1-2 N0 laringeal kanserli 269 hasta, cerrahi (açık parsiyel larenjektomi) veya RT olmak üzere iki gruba ayrılmış (70). Beş yıllık genel sağkalım oranları iki grup arasında benzer bulunmuş (sırasıyla evre I tümörler için yüzde 100'e karşı yüzde 92 ve evre II tümörler için yüzde 97'ye karşı yüzde 89). Bu çalışmada açık cerrahi yöntemler kullanılmış olsa da daha az invaziv cerrahi tekniklerle yapılan sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar kaydedilmiştir. Örnek olarak, TLM veya RT ile tedavi edilen T1aN0 glottik kanserli 60 hastayla yapılan bir randomize çalışmada, iki yıllık lokal rekürrens oranları sırasıyla yüzde 10 ve 12 ve sağkalım oranları benzer gözlenmiş (69).

### **Radyasyon Tedavisine Karşı Cerrahinin Vokal Sonuçları**

Hem RT hem de transoral cerrahi sesin korunması adına eşit sonuçlar içermektedir; bununla birlikte, hangi tedavi yönteminin daha üstün olduğuna ilişkin veriler tartışmalı olduğundan, hastalara risk-fayda tartışması önerilmelidir. Ses kalitesi önemli bir klinik sonuçtur. Ameliyat sonrası ses kalitesini belirleyen ana faktör, tümör tarafından etkilenmeyen vokal kord segmentlerinin titreşim özellikleridir. Kullanılan herhangi bir teknik, bu yapılar üzerindeki etkiyi en aza indirmeye çalışmalıdır. Genel olarak, cerrahi eksizyon sonrası ses kalitesi, vokal kord rezeksiyonunun kapsamına ve korunabilecek esnek vokal kord dokusunun miktarına göre değişecektir (71). Benzer şekilde, RT ile ses kalitesi patolojik alanın boyutundan etkilenir.

Glottik tümörlerde hangi tedavi yönteminin daha üstün ses sonuçları sunduğuna ilişkin veriler tartışmalıdır. Gözlemsel çalışmalar ve bir randomize çalışma, ses kısıklığı, ses bozulması, jitter (titreme), schimmer (parıltı) ve maksimum fonasyon süresini içeren karşılaştırmada, cerrahiye göre RT ile ses kalitesinin arttığını bildirmektedir (72). Ek olarak, randomize bir çalışmada cerrahi sonrası glottal gap artışı ile aspirasyona zemin hazırlanabileceği bildirilmektedir. Buna karşılık, iki ayrı meta-analizde, cerrahi ile iyileştirilmiş laringeal koruma oranları ve RT ile kötüleşen ses akustiği dahil olmak üzere, transoral cerrahi yaklaşımları RT'ye tercih etmektedir (73, 74). Bazı gözlemsel çalışmalar ise, Voice Handicap İndeksi (VHI) ve hastanın ses kalitesi algısı dahil olmak üzere iki tedavi yöntemi arasında eşdeğer sonuçlar önermektedir (75). Vokal kord rezeksiyonunun en aza indirilebileceği seçilmiş vakalarda transoral cerrahi tercih edilebilmektedir. Örneğin,

tümörün yalnızca membranöz gerçek kordu içerdiği yüzeysel orta kord lezyonları, sınırlı bir subepitelyal veya subligamentar rezeksiyon yaklaşımı kullanılarak TLM ile kolayca tedavi edilebilir. Bu tür seçilmiş erken lezyonların lazer eksizyonu sonrası ses kalitesinin genellikle tatmin edici düzeylerde olduğu görülmektedir (76). Başlangıç tedavi tercihi, nüks durumunda tedavi seçeneklerini de etkiler. Örneğin, transoral cerrahi ile tedavi edilen hastalarda, rezidü veya nüks hastalığın tedavisinde RT bir seçenek omaya devam etmektedir; ancak ışınlanmış bir alanda cerrahi, daha yüksek komplikasyon riskine sahip olabilir.

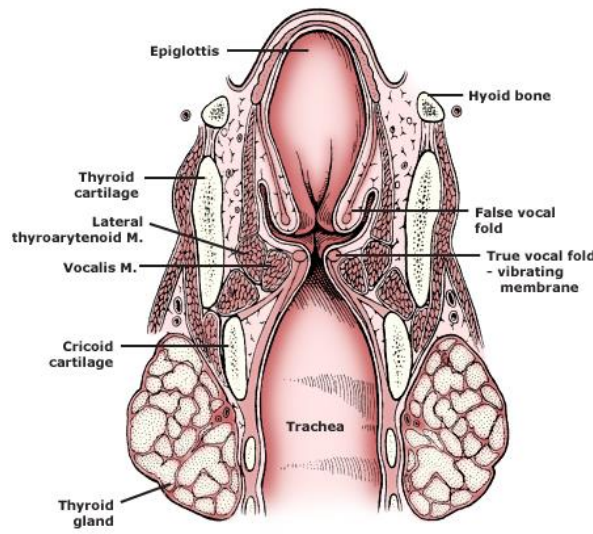
### **Glottik Kanserlerde Boyun Tedavisi**

Erken evre glottik kanserli ve klinik olarak negatif lenf nodu olan hastalar için, RT veya boyun diseksiyonu ile elektif tedavi yerine gözlem önerilmektedir. Glottik larinks minimal lenfatik drenaja sahiptir ve nodal tutulum nadirdir. Bu nedenle, sağ kalım sonuçlarını etkilemediği ve artan toksisite riski ile ilişkili olduğu için, boyunun cerrahi veya RT ile elektif tedavisi endike değildir. Gözlemsel çalışmalarda, erken evre glottik kanserlerde gizli lenf nodu tutulumu insidansı düşük tespit edilmektedir (%5'ten az) (77). Ek olarak, bir gözlemsel çalışma, klinik nodal hastalık kanıtı olmayan glottik tümörlü hastalarda gözlem ve boyun diseksiyonu arasında benzer lokal-bölgesel nodal hastalık kontrolü oranları sunmaktadır (%94'e karşı %98) (78).

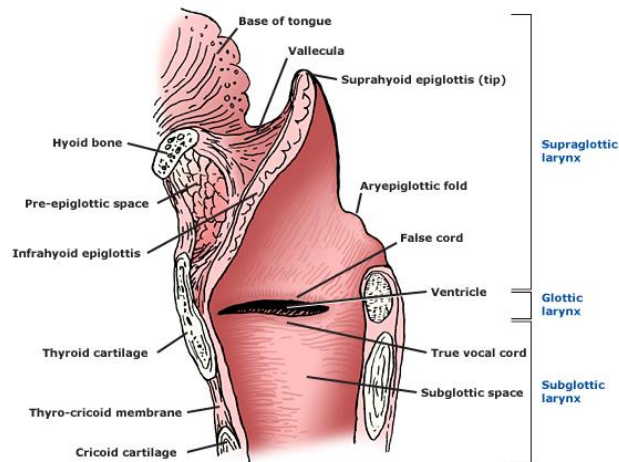
#### **2.5.3.1.2. Supraglottik Kanser**

Larenks kanserlerinin yaklaşık üçte birini oluşturan supraglottik kanserler agresif tümörlerdir. Ses kısıklığı erken bir semptom olmadığından ve supraglottik lenfatikler açısından zengin olduğundan (glottik gırtlak kanserli hastaların aksine) supraglottik kanserli hastalar sıklıkla ilerlemiş hastalık ile başvururlar. Hastalar hava yolu obstrüksiyonu (stridor veya eforla dispne), disfaji, ağrı ve/veya metastatik lenfadenopati belirtileri ile başvurabilirler (79). Erken evre supraglottik kanserli hastalarda hem RT hem de cerrahi lokal kontrolün sağlanmasında (evre I için yaklaşık yüzde 90 ve evre II için yüzde 80) ve vokal kord hareketliliğinin sürdürülmesinde etkilidir (80). Mükemmel lokal kontrole rağmen, beş yıllık genel sağ kalım oranı, esas olarak supraglottik kanserli hastalarda artan lokal-bölgesel nüks ve uzak metastaz riskinden dolayı yaklaşık yüzde 55 ila 75 oranında bildirilmektedir (81). Erken evre supraglottik tümörlerde ve iyi vokal kord mobilitesi olan

ve cerrahiyi seçen hastalarda, açık supraglottik larenjektomi yerine TLM ile minimal invaziv cerrahi rezeksiyon önerilmektedir. TLM, benzer sağ kalım ve laringeal koruma oranlarına sahiptir, ancak bu hastalarda açık parsiyel larenjektomi ile karşılaştırıldığında daha iyi fonksiyonel sonuçlar ve daha az postoperatif morbidite gözlenmektedir (82). Minimal invaziv transoral cerrahi, suprahoid epiglot, ariepiglottik kıvrım ve epiglot üst kenarını tutan tümörleri olan ve yalancı ses tellerinin sınırlı tutulumu olanlar için bir seçenektir; bu yaklaşım aynı zamanda infrahyoid epiglot içeren tümörleri olan hastaların seçilmesi için de önerilebilir (Şekil 10, 11).



**Şekil 10:** Koronal planda larinks anatomisi



**Şekil 11.** Sagittal düzlemde laringeal anatominin şematik gösterimi

Fonksiyonel iyileşmeyi öngörmek ve aspirasyondan kaynaklanan komplikasyon riskini azaltmak için yutma ve pulmoner rezervin preoperatif değerlendirilmesi önerilmektedir. Cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak, salim cerrahi sınırların elde edilmesi amaçlanmalıdır. Transoral cerrahi için uygun olmayan hastalarda supraglottik larenjektomi (büyük hacimli T2 tümörde), suprakrikoid larenjektomi (vokal kord hareketleri bozulmuşsa) veya RT tercih edilebilir (83).

Modern cerrahi ve RT teknikleri, randomize bir çalışmada doğrudan karşılaştırılmamıştır ve destekleyici kanıtlar büyük ölçüde gözlemsel çalışmaların dolaylı karşılaştırmalarından gelmektedir. Erken evre supraglottik tümörleri olan yaklaşık 2600 hastanın bir Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (Surveyans Epidemiology End Results) (SEER) veri tabanı analizi, organ koruyucu cerrahi ve boyun diseksiyonu ile RT karşılaştırıldığında (yüzde 86'ya karşı yüzde 68) hastalığa özgü beş yıllık sağ kalımın daha iyi olduğu görülmektedir. Benzer şekilde RT ile açık parsiyel larenjektomiye kıyaslayan başka bir çalışmada, supraglottik tümörlere özgü veriler olmamasına rağmen, LK için RT ile benzer sağ kalım, ancak daha yüksek lokal-bölgesel relaps oranları bildirmiştir (84). Cerrahi tercihinde kısmi lokal kontrol avantajı olsa da bazı hastalarda postoperatif RT veya KRT gerekliliği (ekstra nodal uzanım, pozitif cerrahi sınır, perinöral invazyon, vasküler invazyon, lenfatik invazyon, pT3, T4 veya pN2, N3 olması halinde) toksisite riskini artırabilir. Bu senaryonun potansiyeli, klinisyenleri sıklıkla RT tabanlı terapi kullanmaya yönlendirmektedir.

### **Supraglottik Kanserlerde Boyun Tedavisi**

Supraglottis zengin bilateral lenfatik drenaja sahip bir orta hat yapısı olduğundan, klinik olarak negatif boynu olan hastalarda okült ve bilateral boyun lenf düğümü metastazları sık görülür. Bu nedenle, RT veya cerrahi ile tedavi edilen erken evre supraglottik kanserli (T1 veya T2) hastalarda üst, orta ve alt iç juguler düğümlerin (level 2a, 3 ve 4) bilateral elektif boyun tedavisi endikedir. Elektif boyun tedavisi almayanlarda tahmini nüks oranı yüzde 12'nin üzerindedir (84). Primer tümöre RT alan hastalar, ilişkili bilateral boyun drenaj lenf nodlarına yönelik elektif boyun RT'si de almalıdır. Gözlemsel çalışmalarda, bu yaklaşım, parsiyel larenjektomi ve ardından boyun RT'si ile tedavi edilenlere kıyasla benzer nodal relaps ve sağkalım oranları ile ilişkilidir (85). Primer yöntem olarak cerrahi tercih edilen hastalarda ise boyun diseksiyonu (primer tümörün rezeksiyonu

ile eş zamanlı olarak gerçekleştirilir) veya postoperatif elektif boyun RT ile tedavi edilmelidir. Transoral lazer cerrahisi, yüksek lokal-bölgesel kontrol ve sağ kalım oranları (üç yılda yüzde 88) ve hastaların çoğunda (yüzde 90) iyi fonksiyonel sonuç sunması nedeniyle postoperatif elektif boyun RT ile kombine edilebilir (86).

#### **2.5.3.1.3. Subglottik kanser**

Primer subglottik tümörler nadirdir. Bu tümörler lokal olarak ilerleyene kadar genellikle asemptomatiktir ve daha sonraki aşamalarda ortaya çıkma eğilimindedir. Bununla birlikte, küçük erken evre subglottik tümörler bazen ses kısıklığı, dispne veya stridor ile ortaya çıkabilir. Direkt ekstralaringeal yayılım ve kıkırdak invazyonu yaygın klinik bulgulardır. Subglottik kanserler, supraglottik ve glottik kanserlerle karşılaştırıldığında yüksek lokal nüks oranlarına ve kötü sağkalım oranlarına sahiptir ve agresif bir tedavi yaklaşımı gerektirir (87).

Erken evre subglottik tümörleri olan hastalarda başlangıç tedavisi olarak larenjektomi yerine günlük görüntüleme kılavuzlu IMRT önerilmektedir (88). Bu yaklaşımla, tahmini beş yıllık hastalıksız ve genel sağkalım oranları, evre I hastalık için yüzde 71 ve 86 ve evre II hastalık için yüzde 42 ve 50'dir (89). İlk RT'den sonra tekrarlayan hastalığı olan hastalar tipik olarak kurtarma larenjektomi ile tedavi edilir. Bazı çalışmalar, RT'ye alternatif olarak total veya genişletilmiş parsiyel larenjektomi ile ilk ameliyatı önerebilmektedir. Larenjektomiye ek olarak tiroidektomi (pretrakeal nodal diseksiyon dahil) ve bilateral paratrakeal nodal diseksiyon da yapılmaktadır. Bununla birlikte, başlangıç tedavisi olarak cerrahiyi seçen hastalar, yüksek riskli özelliklerin veya postoperatif patolojide pozitif cerrahi sınırların varlığı nedeniyle nihayetinde adjuvan RT veya kemoradyoterapi gerektirebilir. Adjuvan RT almayanlar, bölgesel ve stoma nüksleri açısından risk altındadır (90). Erken evre subglottik tümörler nadir olduğundan (tüm subglottik tümörlerin yaklaşık yüzde 10 ila 12'si), RT ile cerrahiyi karşılaştıran veriler esas olarak gözlemsel çalışmalardan gelmektedir (91). Örnek olarak, RT ile tedavi edilen erken evre subglottik hastalığı olanlar üzerinde yapılan bir gözlemsel çalışma, yaklaşık yüzde 65'lik bir lokal kontrol oranı içermektedir (92).

## **Subglottik Kanserlerde Boyun Tedavisi**

Primer subglottik tümörler prelaringeal (Delphian), pretrakeal, paratrakeal ve alt juguler lenf nodlarına drene olmaktadır. Primer tümöre RT alan hastalara ayrıca üst, orta ve alt iç juguler nodlarını (level 2,3 ve 4) ve ön kompartman lenf nodlarını (level 6) dahil edecek şekilde elektif RT uygulanmalıdır. Primer tedavi yöntemi olarak cerrahi seçilen hastalarda ise, pretrakeal ve bilateral paratrakeal nodal diseksiyon önerilmektedir (93).

## **Nükslerin Yönetimi**

Erken evre larinks kanserinin prognozu genel olarak mükemmel olsa da bazı hastalarda bölgesel olarak tekrarlayan hastalık gelişebilir. Hastalığın tekrarlaması için prognostik faktörlerin arasında T2 evre, subglottik uzanım, anterior komissür tutulumu, bozulmuş vokal kord mobilitesi ve yüksek tümör hacmi yer alır (94-98). Radyasyon tedavisini (RT) takiben lokal nüks tipik olarak cerrahi kurtarma ile tedavi edilir. Bazı hastalar larinks koruyucu prosedürlerle kurtarılabilse de vakaların yarısından fazlasında total larenjektomi gereklidir (99). İlk cerrahiyi takiben lokal nüks, daha ileri cerrahi kurtarma veya definitif RT ile tedavi edilebilir.

## **Tedavi Sonrası İzlem**

Tedavi sonrası düzenli takip, hastaların bakımının önemli bir parçasıdır. Hastalar, ses kısıklığı, ağrı, disfaji, kanama, dispne/stridor ve büyümüş lenf nodları dahil olmak üzere tümör nüksünün olası belirti ve semptomları hakkında eğitilmelidir. Genel olarak, takip yoğunluğu ilk iki ila dört yılda en yüksektir, çünkü tüm nükslerin yaklaşık yüzde 80 ila 90'ı bu dönemde meydana gelmektedir. Özellikle sigara içme öyküsü olan hastalarda, ikinci primer maligniteler için genellikle beş yıldan fazla takip önerilmektedir. Sigara içen hastalara sigarayı bırakma ve sigarayı bırakmaya yardımcı olacak seçenekler hakkında bilgi verilmelidir.

### **2.5.3.2. Erken Evre Hipofarinks Kanserlerinde Tedavi**

Genel olarak erken evre HK için tercih edilen tedavi yöntemi (RT)'dir. Laringeal koruma oranlarının yüksekliği ve hem tümör bölgesinin hem de elektif lenf nodlarının tedavisini içermesi nedeniyle tercih edilir. Transoral robotik ve lazer tekniklerinin gelişmesi

ve daha iyi endoskopik görüntüleme ile, dikkatle seçilmiş erken HK vakaları cerrahi olarak tedavi edilebilir; ancak bu durumda, servikal lenf nodlarına gizli yayılma eğilimi nedeniyle ve doğru patolojik evreleme için boyun diseksiyonu ile kombine edilmelidir. RT veya cerrahi tedavi seçiminde, hasta tercihi, RT veya cerrahi merkeze erişme imkanı, akciğer fonksiyonu başta olmak üzere hastanın genel sağlık durumu ve cerrah ve radyasyon onkoloğunun deneyimi dikkate alınmalıdır.

### **Genel Prensipler**

Erken evre HK tedavisinin amacı, fonksiyonel (solunum, yutma ve konuşma) organ korumasını sürdürürken, bölgesel tümör kontrolü ve uzun süreli sağ kalım elde etmektir. Mümkün olduğunda, genellikle ileri evrelerde tercih edilen total larenjektomi veya laringofarenjektomi yerine konservatif cerrahi prosedür veya definitif RT ile laringeal fonksiyonun korunması tercih edilmelidir. Tedavi modalitesinin belirlenmesinde baş ve boyun cerrahlarından, radyasyon onkologlarından ve tıbbi onkologlardan oluşan multidisipliner bir yaklaşım önerilir. Bu hastalarda, definitif RT'yi takiben genel ve hastalığa özgü sağ kalım, radikal cerrahi (total larenjektomi) veya larinks koruyucu cerrahi ile karşılaştırılabilir. Birkaç çalışmada, transoral yaklaşımların, benzer sağ kalım sonuçlarına sahip olduğu görülmekte ve fonksiyonel larinksin korunduğu bildirilmektedir (100-102). Yapılan randomize çalışmalarda cerrahi ve RT doğrudan karşılaştırılmamıştır. 1990'dan 2000'e kadar definitif RT tedavisi görmüş, potansiyel olarak rezeke edilebilir HK hastalarını kapsayan bir çalışmada, RT ile tedavi edilenler ile cerrahi olarak tedavi edilenler arasında genel veya hastalığa özgü sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Her iki grupta da erken evre hastalar için hastalığa özgü beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık yüzde 75'tir (103). Beş yıllık genel sağ kalım, diğer baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkan erken evre kanserlerle karşılaştırıldığında, erken evre hipofaringeal kanser için daha düşüktür. Lokal nüksler, definitif RT'den sonra en sık görülen progresyon şeklidir. Buna karşılık, uzak metastazlar cerrahi ile daha sık görülür. Boyun nükslerinin insidansı hem RT hem de cerrahi ile benzerdir (104).

## Cerrahi

Erken evre, rezeke edilebilir hastalığı olan hastalarda larinks koruyucu yaklaşımlar tedavi seçeneği olabilir. Bu hasta grubu, üst piriform sinüs ve posterior faringeal duvar tümörleri olan hastaları içermektedir. Erken (T evresi) hipofaringeal kanserli uygun şekilde seçilmiş hastalarda konuşmayı ve yutmayı korumayı amaçlayan çok çeşitli larinks koruyucu (konservatif) cerrahi yaklaşımlar kullanılmıştır (Tablo 3) (105-107).

**Tablo III.** Hipofarinks kanserinde larinks koruyucu (konservatif) cerrahi yaklaşımlar

| Prosedür                                                                        | Tanım                                                                                                                                      | Hasta seçimi                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Suprahyoid faringotomi                                                          | Posterior hipofaringeal duvarı açığa çıkaran anteriordan posteriora diseksiyon ile hiyoid üzerinde yatay bir kesi                          | Posterior hipofaringeal duvara lokalize tümörler                                                                                                                          |
| Kısmi laringofarenjektomi veya genişletilmiş supraglottik parsiyel larenjektomi | Tümöre karşı taraftan aritenoidlerin önündeki ariepiglottik kıvrımdan ve ardından ventrikülden yaklaşılr                                   | Posterior faringeal duvar tümörleri; vokal kord anormalliği olmayan, piriform sinüsün apeksine uzanım veya tiroid kıkırdak invazyonu bulunmayan piriform sinüs tümörleri, |
| Suprakrikoid hemilaringofarenjektomi                                            | Paraglottik ve preepiglottik boşluklar dahil olmak üzere tüm supraglottisi, yalancı ve gerçek vokal kordları ve tiroid kıkırdağı çıkarılır | Apeks, postkrikoid bölge veya posterior faringeal duvar invazyonu olmayan ve gerçek vokal kord fiksasyonu olmayan piriform sinüs tümörleri                                |
| Minimal invaziv prosedürler                                                     | CO2 lazer rezeksiyonu veya transoral robotik cerrahi ile transoral yaklaşım                                                                | Erişilebilir ve ameliyat sonrası iyi bir işlevi olduğu tahmin edilen tümörler                                                                                             |

Transglottik tümör yayılımı, postkrikoid invazyonu ve derin piriform sinüs invazyonu olan erken evre hastalarda konservatif yaklaşımlar endike değildir. Mükemmel lokal kontrol (yüzde 70 ila 90) ve fonksiyonel sonuç bildirilmesine rağmen, konservatif cerrahi prosedürlerin kullanıldığı serilerin çoğu indüksiyon kemoterapisi ve/veya adjuvan RT kullanımını içerir. Tek başına konservatif cerrahi ile benzer sonuçların elde edilemeyeceği ise belirsizdir (108, 109).

Transoral yaklaşımlar, hasta morbiditesini azaltma ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptir. Hem transoral robotik cerrahi (TORS) hem de transoral lazer mikrocerrahi (TLM) yaygın aritenoid tutulumu, posterior krikoaritenoid tutulumu, özefagus veya dil köküne uzanım ve/veya karotis tutulumu olan geniş lezyonlar için kontrendikedir. TORS, patolojik değerlendirme için en blok rezeksiyon dahil olmak üzere transoral lazer

tabanlı stratejilere göre çeşitli avantajlar sunabilir, ancak erken evre hipofaringeal kanser tedavisindeki rolü gelişme evresindedir. Hipofaringeal karsinom için minimal invaziv cerrahi uygulanan hastaların sistematik bir incelemesinde ve meta-analizinde, TORS ve TLM için benzer oranlar gözlenmekle birlikte, fonksiyonel gırtlak korumanın kümülatif oranı yaklaşık yüzde 94 olarak tespit edildi (110).

TORS, erken evre (T1, T2) yapılan bir çalışmada hipofaringeal kanserli 10 hastayı tedavi etmek için başarıyla kullanıldı ve yalnızca beş hasta adjuvan RT'ye ihtiyaç duydu. Donmuş kesit analizine dayalı olarak dört hastada ek sınır rezeksiyonu gerekli oldu ve bir hastada kalıcı kesit incelemesinde pozitif sınır tespit edildi. Lokal nüks olmadı ve ortalama 26 aylık takip sonunda tüm larinksler korundu. Hiçbir hastada kalıcı gastrostomi tüpü veya trakeostomi gerekmedi ve tüm hastalarda ses ve yutma yeterli kabul edildi (111).

TLM'nin kullanıldığı bir çalışmada, pT1 ve pT2 tümörleri için beş yıllık lokal kontrol oranları sırasıyla yüzde 88,1 ve yüzde 74,8 idi. Erken evre I ve II hastalık için genel sağkalım, hastalığa özgü sağkalım ve nüksüz sağkalım için beş yıllık tahminler sırasıyla yüzde 68,2, 96,7 ve 74,6 idi (112). En sık görülen komplikasyon %10,4 ile postoperatif kanama oranıydı. Ek olarak, yüzde 0,9'luk faringeal fistül oranı açık cerrahi prosedürlerde gözlemlenenin oldukça altındaydı. Tipik olarak T3 ve T4 tümörler için ayrılan prosedürler olan total larenjektomi veya laringofarenjektomi, piriform sinüs apeksini veya postkrikoid bölgeyi içeren küçük lezyonlar için de gerekli olabilir. Adjuvan RT veya kemoradyoterapi, pozitif cerrahi sınırları, lenfovasküler veya perinöral invazyonu, ektranodal yayılımı veya boyun diseksiyonu sonrası tanımlanan patolojik olarak pozitif lenf nodları olan hastalarda cerrahiyi takiben endikedir.

### **Definitif Radyoterapi**

Primer tümöre 2 Gy (Gray) fraksiyonlarda minimum 70 Gy ve elektif nodal bölgelere 46 ila 50 Gy dozunda definitif RT, T1 ve küçük T2 hipofaringeal kanserler için uygundur. Definitif RT, T1 tümörler için yüzde 41 ila 100 ve T2 tümörler için yüzde 41 ila 86 arasında değişen laringeal koruma oranları ile sonuçlanmıştır (113-115).

Yüksek oranda gizli lenf nodu metastazı nedeniyle retrofaringeal nodları ve level 5'i kapsayan bilateral elektif nodal ışınlama rutin olarak önerilir. Piriform sinüsün apeksini

tutan veya postkrikoid bölgeye uzanan tümörlerde, elektif nodal ışınlama ayrıca level 6'yı da içermelidir. Ek olarak, posterior hipofaringeal duvara uzanan veya ondan kaynaklanan tümörler, medulla spinalisi koruyacak şekilde vertebral kolonu ayıran daha arka bir sınır gerektirir.

RT'den kaynaklanan akut toksisiteler genellikle mukozit, disfaji, aspirasyon, cilt hiperpigmentasyonu ve deskuamasyonu içerir. Tedaviden sonra hastaların çoğunda çeşitli derecelerde kronik disfaji görülebilir. Ciddi geç toksisiteler arasında larinks kondriti, uzun süreli nazogastrik tüple beslenmeyi gerektiren disfaji, kalıcı mukozal ülserasyon, dilatasyon gerektiren faringeal web ve trakeostomi gerektiren laringeal ödem sayılabilir (113). Miyelit, vakaların yüzde 1'inden daha azında meydana gelen, uygun şekilde planlanmış RT ile son derece nadir bir komplikasyondur.

RT'ye tam yanıt vermeyen ve uzak metastaz kanıtı olmaksızın lokal nüksü olan hastalarda kurtarma tedavisi için cerrahi düşünülebilir (116). Bununla birlikte, başlangıçta cerrahi olmayan tedaviye tabi tutulan laringeal kanserlerin aksine, rezidüel/tekrarlayan hastalık ile prevertebral veya karotis tutulumu nedeniyle kurtarma mümkün olmayabilir. Kemoterapili veya kemoterapisiz radyoterapiyi takiben cerrahi, ilk cerrahi ile karşılaştırıldığında artan komplikasyon sıklığı ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu nedenle yeterli oral alımı sağlayacak faringeal dokuyu restore etmek ve perioperatif tükürük fistülünü önlemek için genellikle pediküllü veya mikrovasküler flep rekonstrüksiyonu gerekir.

### **HK'lerinde Boyun Tedavisi**

Okült servikal lenf nodu metastazı insidansının yüksek olması nedeniyle (yüzde 30 ila 50) elektif boyun diseksiyonu ya da RT tedavi planına eklenmelidir (117). Hipofarenks, tümörün spesifik bölgesine bağlı olarak değişebilen geniş bir lenfatik drenaj paternine sahiptir; hipofaringeal kanserler çoklu lenf nodu seviyelerine yayılabilir ve bilateral yayılım yaygındır. Piriform sinüs, seviye 2'den 4'e (jugulodigastrik zincir), seviye 5'e (arka üçgen) ve retrofaringeal lenf nodlarına drene olur. Piriform sinüs apeksi de genellikle seviye 6'ya drene olur. Posterior faringeal duvar, seviye 2 ve 3'e ve retrofaringeal lenf nodlarına drene olur. Postkrikoid boşluk seviye 3 ve 4'e ve paratrakeal nodlarına boşalır.

Klinik N0 boyunda en sık tutulan lenf düğümleri sırasıyla level 2 (göreceli frekans yüzde 67 ila 75), ardından level 3 (yüzde 33 ila 75), level 6 (yüzde 9 ila 14) ve level 4 (yüzde 0 ila 7)'tür (118, 119). Klinik N0 boyunda, retrofaringeal lenf nodları vakaların yüzde 15'ine kadar (yüzde 0 ila 15) yer alır ve posterior faringeal duvarın primer tümörlerinde daha sık görülür (120).

Primer tümörü tedavi etmek için cerrahi tercih ediliyorsa, N0 boyunda 2,3 ve 4 seviyelerinde bilateral selektif boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Piriform sinüs apeksini tutan tümörlerde, seviye 6 lenf nodlarının diseksiyonu da önerilmektedir.

Primer tümöre definitif RT uygulanan hastalarda boyun RT ile tedavi edilir. Erken evre tümörleri olan ve klinik olarak negatif olan hastalarda bile retrofaringeal ve supraklaviküler nodlar dahil olmak üzere bilateral boyun, tedavinin bir parçası olmalıdır. Uzanım olmayan nodal bölgeler için standart doz genellikle 2 Gy günlük fraksiyonlarda verilen 50 Gy'dir. Üç boyutlu konformal RT veya yoğunluk ayarlı RT (IMRT) rutin olarak kullanılır. Birden fazla lenf nodu seviyesini elektif olarak ışınlama ihtiyacı göz önüne alındığında, parotis bezlerine radyasyon dozunu en aza indirmek için IMRT tercih edilir.

### **Prognostik Faktörler**

Hipofaringeal kanser nispeten kötü bir prognoza sahiptir ve evre I ve II hastalık için tahmini beş yıllık genel sağkalım oranları yaklaşık yüzde 40 ila 70'tir (121-123).

Prognoz tümör yerleşimi ile ilişkilidir; piriform sinüs tümörlerinin faringeal duvar tümörlerinden daha yüksek bir hayatta kalma oranı vardır ve bunu en düşük sağ kalıma sahip olan postkrikoid tümörler takip eder. Sağ kalım ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet, düşük sosyoekonomik statü ve siyah ırkla birlikte azalmaktadır. Komorbiditelerin daha kötü sonuçlar ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hipofarenks diğer baş ve boyun kanserleri ile karşılaştırıldığında, kanser dışı nedenlerden ve ikinci malignitelerden kaynaklanan mortalite oranı yüksek bulunmaktadır (124). Erken evre hipofaringeal primerler için tedavi edilen hastalarda yapılan bir çalışmaya göre ikinci primer tümör gelişme riskinin yıllık ortalama yüzde 2,1 oranında arttığı görülmektedir. Bu tür ikinci primer tümörler, erken hipofaringeal kanserli hastalarda genel sağ kalımı olumsuz etkiler. Evre I ve II hipofaringeal kanserli 115 hastadan oluşan bir seride, 65 hastada (yüzde 57) senkron veya metakron kanser tespit edilmiştir. 115 hastadan 19'u hipofaringeal kanserden,

10'u ikinci primer kanserden ve 14'ü diğer nedenlerden kaynaklı öldüğü bildirilmiştir (ortalama 47 aylık takip) (122). İkinci primer tümörler genellikle oral kavite, özofagus ve akciğerde görülmektedir. Alkol tüketimi ve sigara içme öyküsü, larinks veya hipofarinks kanser tedavisinden sonra başka bir malignite gelişme riskini önemli ölçüde artırır (125).

### **Takip Protokolü**

Tedavi sonrası düzenli takip, HK bakımının önemli bir parçasıdır. Hastalar ses kısıklığı, boğaz ağrısı, kulak ağrısı, yutma güçlüğü, kanama ve lenf nodu büyümesi dahil olmak üzere tümör nüksünün olası belirtileri ve semptomları konusunda eğitilmelidir. Bazı durumlarda kemoradyoterapiyi takip eden aylarda tedaviye bağlı ödem ve anatomik bozulmaya bağlı patolojik hastalık durumunu netleştirmek amacıyla genel anestezi altında muayene gerekebilmektedir.

Takip sıklığı, nükslerin yaklaşık yüzde 80 ila 90'ının görüldüğü ilk iki ila dört yılda en fazladır. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network-NCCN), 1. yılda bir ila üç ayda bir, 2. yılda bir iki ila dört ayda bir, üç ila beşinci yılda dört ila altı ayda bir ve sonrasında 12 ayda bir anamnez ve fizik muayene yapılmasını önermektedir. Primer tümör bölgesine yönelik BT ve MRG taraması, tedaviden sonraki altı ay içinde tavsiye edilir. Erken evre kanserin tedavisi tamamlandıktan sonra rutin pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT taramasının rolü yoktur.

Bu hastaları geç toksisite açısından değerlendirmek ve ikinci bir primer maligniteyi araştırmak için genellikle beş yılı aşan takip süresi uygun görülmektedir. Özellikle tütün kullanımına devam edenlerde daha yüksek nüks ve ikinci primer malignite gelişme riski nedeniyle, takip süresi uzatılabilir.

RT uygulanan hastalarda hipotiroidi gelişme riski bulunmaktadır; bu nedenle serum tiroid stimulan hormon (TSH) düzeylerinin izlenmesi rutindir. Ayrıca bu hastalarda dış kontrolü yılda en az iki kez yapılmalıdır. Tedaviye bağlı diğer toksisiteler (örneğin boyun fibrozu, karotis stenozu, trismus, konuşma ve yutma işlevinde bozulma) için de periyodik olarak değerlendirme yapılmalıdır.

RT'yi takiben meydana gelen ödem disfaji ve aspirasyona neden olabilir. Bu nedenle, yutma egzersizleri ve oral beslenmenin etkinliğini, güvenliğini artırmak amacıyla konuşma-dil patolojileri tarafından ileriye dönük değerlendirme önerilmektedir. Bu müdahaleler, yutma işlevini sürdürmek ve kalıcı gastrostomi kullanımından kaçınmak için tedaviden önce başlamalı ve tedavi boyunca devam etmelidir.

### **2.5.3.3. İleri Evre Larinks ve Hipofarinks Kanserlerinde Tedavi**

İleri evre (evre III ve IV) larinks veya hipofarinks kanseri olan tüm hastalar ve aile, cerrahi ve cerrahi dışı yaklaşımlar konusunda eğitilmek amacıyla baş ve boyun kanseri tedavisinde deneyimli multidisipliner bir ekip tarafından görülmeli ve bilgilendirilmelidir (126). Tedavi yaklaşımı, tümörün boyutuna ve konumuna, hastaya özel faktörlere (örneğin, yaş, performans durumu, komorbidite, psikososyal destek), klinisyenin uzmanlığına ve rehabilitasyon hizmetlerinin mevcudiyetine bağlıdır. Kemoradyasyon ve cerrahi ile ilişkili tedaviye bağlı toksisite de dikkate alınmalıdır. Hasta seçiminde, tedavi yaklaşımı ne olursa olsun, hastanın konuşma ve yutma rehabilitasyonuna aktif olarak katılabilme yeteneği göz önünde bulundurulmalıdır.

Fonksiyonel organ koruyucu yaklaşımlar (yani kemoradyasyon) lokorejyonel olarak ilerlemiş larinks ve hipofarenks kanseri olan hastalarda larenksin korunmasına izin verse de total larenjektomiye göre sağ kalım avantajı sağlamazlar. Mümkün olduğunda T3, T4 hastaların çoğuna, genel sağ kalımdan ödün vermeden larinksin doğal konuşma ve yutma işlevini korumak için kombine kemoradyoterapi veya ileri yaş, genel sağlık durumunun kötü olması gibi kemoterapi kontrendikasyonu mevcutsa tek başına radyoterapi yoluyla organ koruma seçeneği sunulmalıdır (127). Bununla birlikte, yaygın T3 veya büyük T4a lezyonları ve/veya tedavi öncesi laringeal fonksiyonu zayıf olan hastalarda, total larenjektomi ile daha iyi sağ kalım oranları ve yaşam kalitesi elde edilebileceği unutulmamalıdır. Bu yaklaşım, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği'nin (ASCO) klinik kılavuzlarıyla uyumludur (128) Yetersiz hava yolu (trakeotomi gerektiren) veya yutma işlevi (gastrostomi gerektiren) nedeniyle disfonksiyonel olan bir larinksin organ koruyucu tedavi planına alınması önerilmemektedir. Ayrıca hastalara sigarayı bırakma konusunda tavsiyelerde bulunulmalıdır. Çünkü RT sırasında devam eden tütün kullanımı, lokal olarak ilerlemiş baş ve boyun kanserli hastalarda azalmış sağ kalım ile ilişkilendirilmiştir (129).

Lokal ileri evre larinks/hipofarinks kanserinin tedavisi geleneksel olarak cerrahi ve takiben radyoterapiden oluşmaktadır. Ancak larinjektomi morbiditesinin yüksek olması nedeniyle organ/fonksiyon koruyucu çalışmalar yapılmıştır. İlk pivot araştırma VA çalışması (Department of Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group Larynx Trial) ve daha sonra EORTC 24891 çalışmalarında cerrahi dışı tedavilerin başarısı değerlendirilmiştir. VA çalışmasında evre III-IV larinks kanserli hastalar standart kol olan cerrahi (total larenjektomi) + radyoterapi ve deney kolu 3 kür indüksiyon kemoterapisini takiben, yanıt veren hastalar radyoterapi, yanıt vermeyen hastalar ise cerrahi (total larenjektomi) + radyoterapi kollarına randomize şekilde tayin edilmişler. Medyan 33 aylık izlemde sağ kalım oranları iki kolda da aynı %68 iken, kemoterapi kolunda %64 hastada larinksin fonksiyonunu koruduğu kaydedilmiştir (130).

EORTC çalışmasında, 194 evre II-IV piriform sinus ve ariepiglotik fold kanserli hasta cerrahi + postoperatif radyoterapi ve indüksiyon KT+RT kollarına randomize edilmişler. Indüksiyon kemoterapisine tam yanıt vermeyen hastalar cerrahi kola alınmışlar. On yıllık izlemde sağ kalım ve başarısızlık açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Beş yıllık izlemde yaşayan hastaların %52,5'unda fonksiyonel larinks izlenmiştir (131).

Günümüz standartı olan eş zamanlı (konkomitan) kemoradyoterapinin üstünlüğü birçok çalışmada ve en son 2011 de güncellenen MACH-HN meta-analizinde ortaya konmuştur. Bu çalışmaların en önemlisi RTOG 91-11'dir. Burada 547 larinks kanserli hasta birinci kol indüksiyon KT (Sisplatin+5FU) ve takiben RT, ikinci kol sadece RT, üçüncü kol sisplatinle eş zamanlı RT olmak üzere üç kola randomize edilmiş. Sonuçta konkomitan kemoradyoterapi lokal kontrol, larenjektomisiz sağ kalım açısından anlamlı olarak daha üstün bulunmuştur.

Konkomitant kemoradyoterapi lokal-bölgesel hastalık kontrolünü artırırken, uzak metastazları azaltmakta etkisi zayıftır. Meta-analizde 3216 larinks kanserli hasta değerlendirilmiş ve eş zamanlı KT'nin lokal hastalık kontrolünü artırdığı ve sağ kalımı uzattığı (HR 0.87) gösterilmiştir. Kemoterapinin diğer uygulamalarında (indüksiyon, adjuvan) yararı gösterilememiştir. Bu analizde değerlendirilen çalışmalarda kullanılan indüksiyon kemoterapisinin sisplatin ve 5FU ağırlıklı olduğu, son yıllarda kullanıma giren docetaxel'li şemaların yer almadığı dikkat edilecek noktalardan biridir. Bu meta-analizde 2767 hipofarinks kanserli hasta da değerlendirilmiş, benzer şekilde kemoterapi

eklenmesinin sağ kalım avantajı gösterilmiştir (HR 0.88). Ancak larinks kanserlerinin aksine kemoterapi zamanlamasının önemi ortaya konamamıştır. Bu bulgular ışığında günümüzde sisplatinle eş zamanlı radyoterapi standart hale gelmiştir. İndüksiyon kemoterapisinin uzak metastazları azaltmakla beraber sağ kalımı uzattığı gösterilememiştir. Ancak MACH-HN meta-analizinde diğer KT şemaları çıkarıldığında, sisplatin +5FU indüksiyonunun %5 sağ kalım avantajı sağladığı gösterilmiştir (132). Ayrıca TAX 323 ve TAX 324 çalışmalarında sisplatin+5FU indüksiyon kemoterapisine docetaxel eklenmesinin üstünlüğü gösterilmiştir. Bu nedenle birçok merkezde üçlü kemoterapi şeması (TCF; taxotere, sisplatin, 5FU) indüksiyon kemoterapisi olarak kullanılmaktadır. Özellikle uzak metastaz riski yüksek, ileri N evresindeki hastalar için iyi bir yaklaşım olabileceği tartışılmaktadır. TREMPLIN faz 2 çalışmasında indüksiyon KT sonrası yanıt alınan hastalar sisplatin + RT ve setuksimab + RT kollarına ayrılmış ve larinks korunma ve genel sağ kalım oranları iki kol arasında benzer bulunmuştur (133). Ayrıca konkomitan kemoradyoterapi başarısızlığı durumunda uygulanan cerrahinin morbiditesi artmaktadır. Bu nedenle organ koruma protokolüne hasta seçiminde indüksiyon kemoterapisine yanıt veren hastaların seçimi de bu yönüyle yararlı olabilir.

Kombine RT + KT yaklaşımları her zaman fonksiyonel organ koruma hedefine ulaşamayabilir. Bu yaklaşıma uygun olmayan hasta grupları:

- **İleri yaş ve genel sağlık durumu düşük olan**

Daha yaşlı yetişkinler ve düşük performans durumu olan kişiler, bu tedaviyle ilişkili önceden ortaya çıkan morbidite ve/veya potansiyel olarak yaşamı tehdit eden toksisiteleri tolere edememesi nedeniyle kemoradyoterapi yaklaşımları için uygun adaylar olmayabilir. Organ koruma için tek başına definitif RT veya cerrahi planlanıyorsa total larenjektomi ve ardından postoperatif RT tercih edilebilir. Larenjektomi tipik olarak semptomların hızlı kontrolünü ve hızlı yutma iyileşmesini sağlar.

- **Dış korteks kıkırdak invazyonu olan**

Kıkırdak dış korteksine uzanan ve invaze eden tümörlerde tipik olarak total larenjektomi ve postoperatif RT veya KRT uygulanmalıdır. Bu yaklaşım, cerrahi olmayan yaklaşımlardan daha iyi lokal-bölgesel kontrol ve sağ kalım sağlar (134). Ek olarak,

kıkırdak destrüksiyonu, organ koruyucu yaklaşımlarla yeterli fonksiyonel iyileşme olasılığını sınırlar ve radyasyona bağlı nekroz olasılığını artırır.

- **Ekstra-laringeal uzanımı olan**
- **KT kontrendikasyonu bulunan**
- **Tedavi öncesi larinks fonksiyonu bozulmuş olan**
- **Hacimli tümörü bulunan**

### **İleri Evre Larinks/Hipofarinks Kanserlerinde Boyun Değerlendirilmesi**

Boynun yönetimi karmaşıktır. Tedaviyi takiben gizli lenf nodu metastazı veya rezidüel hastalık riski, boyun diseksiyonu ve/veya ışınlamanın potansiyel komplikasyonlarına karşı dengelenmelidir. Dikkate alınması gereken faktörler arasında, hastalığın yaygınlığının yanı sıra primer tümörün yeri, tümörü tedavi etmek için kullanılan tedavi yöntemi ve tedaviye yanıt yer alır (135).

• Küçük glottik tümörler, glottis minimal lenfatik drenaja sahip olduğundan nadiren lenf nodu metastazlarına sahiptir. Glottik tümörler daha geniş lenfatiklere sahip supraglottik ve subglottik yapılara yayıldığında lenf nodu tutulumu riski artar.

Supraglottik ve subglottik tümörler, tümör boyutundan bağımsız olarak yüksek lenf nodu tutulumu riskine sahiptir.

• Hipofarinks ayrıca zengin bir bilateral lenfatik pleksusa sahiptir ve bu nedenle erken gizli metastatik hastalığa eğilimlidir. Ayrıca, hipofaringeal malignitelerin retrofaringeal ve seviye 5 lenf nodlarına yayılma olasılığı daha yüksektir.

### **Kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalar**

Klinik ve görüntüleme (BT, MRG, PET) ile ortaya konan tam regresyonu olan hastalar için gözlem (tam bir baş boyun muayenesi ve endoskopik muayene şeklinde) genellikle yeterlidir, ancak yeterli yanıt alınmaması durumunda kurtarma cerrahisi uygulanmalıdır (136). PET/BT'de kalıcı şüpheli veya pozitif bulguları olanlara boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

### **Primer cerrahi ile tedavi edilen hastalar**

Klinik olarak negatif servikal nodları (N0) veya erken nodal hastalığı (N1) olan T3 ve T4 tümörleri olan hastalarda 2 ve 4 seviyeleri dahil olmak üzere bilateral profilaktik selektif boyun diseksiyonu önerilir. RT, özellikle primer bölge adjuvan RT gerektiriyorsa, N0 veya N1 lenf düğümleri olan hastalar için alternatif bir tedavidir.

Klinik olarak tutulmuş servikal lenf nodları olan laringeal veya hipofaringeal kanserler için primer cerrahi ile tedavi edilen hastalarda boyun diseksiyonu yapılmalıdır (136). N2 veya N3 hastalığında, düğümler juguler ven, aksesuar sinir veya sternokleidomastoid kası invaze ediyorsa modifiye veya radikal boyun diseksiyonu önerilmektedir. Lenf nodları hareketliyse ve doku düzlemleri korunmuşsa fonksiyonel koruma ve servikofasiyal lenfödem riskini en aza indirmek için selektif boyun diseksiyonu uygun görülmektedir. Patolojik olarak doğrulanmış lenf nodu tutulumu olan, lefovasküler ve perinöral invazyon mevcut, cerrahi sınırlar pozitif olarak değerlendirilen tüm hastalara, eşzamanlı kemoterapi ilavesiyle birlikte postoperatif RT uygulanmalıdır.

### **Tedaviye Bağlı Komplikasyonlar**

İlerlemiş LK ve HK tedavisinin komplikasyonları arasında ses, yutma ve hava yolu sorunları, tat ve koku kaybı, fistül, kranial sinir ve spinal aksesuar sinir yaralanmaları, vasküler yaralanma, fibrozis, kondroradionekroz, ve hipotiroidizm yer alır (137).

### **Tedavi Sonrası Değerlendirme ve Gözetim**

Konkomitant kemoradyoterapi veya sıralı kemoradyoterapi ile tedavi edilen hastalarda, rezidüel hastalık bulunmadığından emin olmak kritik öneme sahiptir. Kurtarma cerrahisi endikasyonları arasında, biyopsi ile kanıtlanmış rezidüel veya nüks hastalık varlığı ve disfonksiyonel larinks varlığı sayılabilir. Bu değerlendirmede klinik muayene çok önemlidir. Görüntüleme çalışmaları, özellikle bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET), bu değerlendirmeyi güçlendirir, ancak eşzamanlı kemoradyasyonun tamamlanmasından sonra çok erken (12 haftadan önce) yapılırsa yorumlanması zor olabilir (138).

Tedavi sonrası düzenli takip, baş boyun kanserinin potansiyel küratif tedavisinden sonra, tekrarlayan hastalığı saptamak, gelişebilecek ikinci maligniteleri teşhis etmek ve geç komplikasyonları takip etmek ve yönetmek için hastaların bakımının önemli bir parçasıdır. Hastalar, ses kısıklığı, ağrı, yutma güçlüğü, kanama ve büyüyen lenf nodları dahil olmak üzere tümör nüksetmesinin olası belirti ve semptomları konusunda eğitilmelidir.

Genel olarak, tedaviden sonra tüm nükslerin yaklaşık yüzde 80 ila 90'ı bu zaman dilimi içinde ortaya çıkacağından, takip yoğunluğu ilk iki ila dört yıl içinde en yüksektir. Geç nüks, ikinci malignite ve geç komplikasyon riski nedeniyle genellikle beş yıldan fazla takip önerilir.

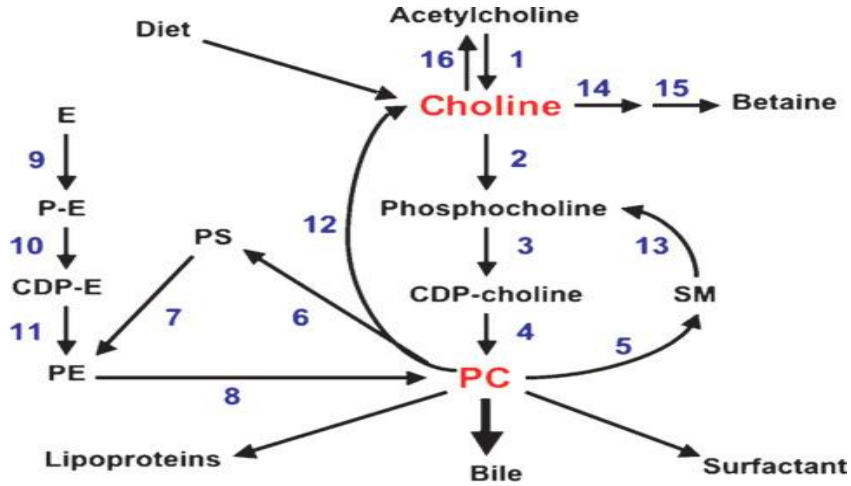
Özellikle takipte sigarayı bırakma ve alkolden uzak durma gibi davranışları teşvik etmek önemlidir. Bu tür davranışlar tedavi başarısını destekleyecek ve kanser nüksünü ve ikinci maligniteleri en aza indirecektir.

## **2.6. Larinks ve Hipofarinks Kanserlerinde Biyobelirteçler**

Larinks kanserinde immunohistokimyasal ve moleküler yöntemlerle pek çok tümör belirtecinin prognostik değeri günümüzde araştırılmakta ve zamanla bu belirteçlere yenileri eklenmektedir. Bunlardan p53 DNA hasarında düzeyi artar, hücre siklusunu G1 fazında durdurur. DNA tamirini aktive eder ya da apoptozu uyarak mutant hücre oluşumunu engeller. LK hücrelerinde aşırı ekspresyonu erken nüks ile ilişkilendirilmektedir. EGFR, büyüme faktörleri için tirozin kinaz aktivitesi taşıyan reseptör işlevi ile LK'de agresif seyri göstermekte ve invaziv özellikleri saptamada faydalı olduğu ortaya konmuştur. Cyclin D1 geni, cathepsin d, Ki67, bcl-2, E-cadherin, Cd44, HPV çalışılan diğer belirteçlerden bazılarıdır (139-142).

## **2.7. Kolin Fosfat Sitidililtransferaz-A (CCTa)**

Hücre zarlarında bulunan fosfolipidler, zar bileşenlerini sağlayarak hücre bölünmesinde önemli rol oynarlar. Bu nedenle fosfolipid sentezinin esas basamağı olan fosfotidil kolin (PC) biyosentezi hücre proliferasyonu için kritik öneme sahiptir. PC, memeli hücreleri ve dokularında esansiyel bir fosfolipiddir ve kolin yolağı aracılığıyla tüm çekirdekli hücrelerde üretilir (Şekil 12).



**Şekil 12.** Kolin ve fosfatidilkolin yolağında yer alan ara bileşenler ve enzimler: E, etanolamin; P-E, fosfoetanolamin; CDP-E, CDP- etanolamin; PE, fosfatidiletanolamin; SM, sfingomyelin; 1, kolin asetiltransferaz; 2, kolin kinaz; 3, CTP:fosfokolin sitidililtransferaz; 4, CDP-kolin:1,2-diasilgliserol kolinofosfotransferaz; 5, sfingomyelin sentaz; 6, fosfatidilserin sentaz 1; 7, fosfatidilserin dekarboksilaz; 8, fosfatidiletanolamin *N*-metiltransferaz; 9, etanolamin kinaz; 10, CTP:fosfoetanolamin sitidililtransferaz; 11, CDP-etanolamin:1,2 diaçilgliserol etanolaminofosfotransferaz; 12, çeşitli fosfolipaz ve lizofosfolipaz aktiviteleri; 13, sfingomyelinaz; 14, kolin oksidaz; 15, betain aldehit dehidrojenaz

Üretim aşamasında hız kısıtlayıcı basamakta bulunan fosfokolin sitidiltransferaz enziminin düzenlenmesi hücre döngüsü, hücre büyümesi ve farklılaşması ile bağlantılıdır. Bu nedenle çeşitli malignitelerde prognostik faktör olarak araştırılmış ve platin bazlı kemoterapötiklere yanıt ile ilişkisine dair çalışmalar yapılmıştır. Lu FC ve ark. oral kavite scc hastalarında yaptığı çalışmada normal dokuya kıyasla tümör dokusunda cct a'nın ekspresyonunun arttığı görülmektedir (143). Hemdan T. ve ark. çalışmasında ürotelyal tip mesane kanserlerinin kemoterapi yanıtları ile cct a ekspresyonu irdelenmiştir. Tedavi yanıtları ile cct a anlamlı ilişki saptanamamakla birlikte ekspresyonda artış ile sağkalım süresinin arttığı ortaya konmaktadır (144).

## 2.8. Prokollajen-Lizin, 2-Oksoglutarat 5-Dioksijenaz (PLOD) 2

Kollajen, ekstra sellüler matrisin ana bileşenidir. Kollajen çapraz bağ oluşumu ve birikimi, PLOD tarafından katalize edilen lisil hidroksilasyona bağlıdır. Aberran lisil hidroksilasyon ve kolajen çapraz bağı, fibroz ve kanser gibi kolajenle ilişkili birçok hastalığın ilerlemesine olumsuz katkıda bulunur. PLOD1, PLOD2 ve PLOD3 tarafından kodlanan üç lisil hidroksilaz (LH1, LH2 ve LH3) tanımlanır. PLOD'lerin ekspresyonu, çoklu sitokinler, transkripsiyon faktörleri ve mikroRNA'lar tarafından düzenlenir. PLOD'lerin düzensizliği, kanser ilerlemesini ve metastazı teşvik eder, bu da PLOD'leri hedeflemenin kanser tedavisi için potansiyel bir strateji olduğunu düşündürür. Bu amaçla yapılan çalışmalara bakıldığında Gjaltma ve arkadaşlarının çalışmasında PLOD2 ekspresyon seviyesinin, normal meme dokusuna kıyasla meme kanserinde önemli ölçüde arttığı görülmekte ve hastalıkla ilgili düşük sağkalım ile ilintili olduğu belirtilmektedir (145). Noda ve arkadaşları hepatosellüler kanser ile PLOD2 ilişkisini araştırmış ve ekspresyon düzeyi ile tümör boyutunun ilişkisini saptamışlardır (146). Ayrıca PLOD2 ekspresyonundaki artış ile azalmış sağkalım arasında anlamlı ilişki raporlanmıştır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Vaka Grubunun Tanımlanması

Bu çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2020 tarihleri arasında ADÜ Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi (KBB BBC) Anabilim Dalı'nda direkt laringoskopi ile biyopsi işlemi yapılan ve larinks/hipofarinks kanseri tanısı alan ve primer tedavi yöntemi olarak radyoterapi / kemoradyoterapi tercih edilen 79 hasta dahil edildi.

Hastaların cinsiyeti, yaşı, sigara kullanımı, klinik muayene (endoskopik muayene ve baş boyun muayenesi) notları, radyolojik görüntüleme bulguları ve ameliyat notları medikal ve elektronik dosyaları incelenerek kaydedildi. Patoloji sonuçları, 3 yıllık sağ kalım süreleri, tümör boyutu, ön komissür tutulumu, hemogloblin değeri, trakeotomi ve peg varlığı retrospektif olarak incelendi. Evreleme AJCC (The American Joint Committee on Cancer) 8. Baskı (2017)'ya göre yapıldı. 3 yıllık sağ kalım süreleri için hastalara veya yakınlarına sistemdeki telefon numarası üzerinden ulaşıldı.

Belirlenen sürede primer tedavi yöntemi olarak cerrahi tercih edilen veya tanısal işlemi tarafımızca yapılmayan hastalar dışlanarak radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanan hastalar tespit edildi. Pozitron Emisyon Tomografi, Manyetik Rezonans Görüntüleme sonucunda tam regresyonun belirlenmesi ve multi-disipliner baş boyun konseyinin değerlendirmesi sonucunda tedavi yanıtı alınma ve alınmama kararı alındı. Her iki grupta daha önce biyopsi amaçlı alınmış olan patoloji bloklarından prognostik faktörler (PLOD 2 ve CCT  $\alpha$ ) çalışıldı. Bu biyobelirteçlerin, tedavi yanıtı veren ve vermeyen grubun ayıricılığı açısından prognostik önemi olup olmadığı değerlendirildi.

#### 3.2. Histomorfolojik Değerlendirme

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı'na ait lam arşivinden çıkarılan vakaların Hematoksilen&Eozin boyalı preparatları patoloji raporu ile uyumluluk açısından ışık mikroskopunda tekrar değerlendirildi. Biyopsi materyallerinde tümörün diferansiyasyon derecesi tanımlanırken tümörün skuamöz epiteli taklit etme (keratin inci oluşturma, tek hücre keratinizasyonu, hücreler arası köprü oluşturma gibi) becerisine bakılarak iyi, orta, az-kötü olarak sınıflama yapıldı. Patolojik tümör evresi değerlendirildi.

### 3.3. İmmünohistokimyasal Boyamalar

Olguların bloklarından elde edilen 3 mikron kalınlıkta kesitlere PLOD 2 ve CCT alfa ekspresyonları immünohistokimyasal olarak uygulandı. İmmünohistokimya Avidin-Biotin kompleks sistemi kullanılarak yapıldı. İmmünohistokimyasal yöntem için bloklardan hazırlanan kesitler (+) yüklü (MicrSlides Snowcoat X-tra, Surgipath, Richmond, IL, USA) lamlara alınarak bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi. Seçilen kesitlere immünohistokimyasal PLOD 2 ve CCT alfa boyaları uygulandı.

#### İmmünohistokimya Cihazındaki Aşamaların Listesi

- 1) Her bloktan ikişer tane olmak üzere (+) yüklü lama alınan kesitler bir gece 37 °C'lik etüvde bekletildi.
- 2) DAKO PTlink cihazında retrieval solüsyonu kullanılarak (Dako Envision Flex Target retrieval solution High ph 50x) 95 °C'lik 20 dakika inkübe edildi. Böylece antijenin açığa çıkarılması sağlandı.
- 3) Bu işlemten sonra uygulanan kaynatmanın ardından kesitler oda ısısında distile su içinde soğumaya bırakıldı.
- 4) Endojen peroksidaz aktivitesinin bloke edilebilmesi için, kesitlere süper blok (Envision FLEX Peroxidase blocking reagent, 40 ml, K8000, DAKO) damlatılarak 5 dk bekletildi.
- 5) Tüm kesitler soğumayı takiben 5 dakika PBS solüsyonunda yıkandı ve kurulandı.
- 6) Her dokuya ait iki kesitten bir kesitin üzerine primer antikor olan PLOD 2 solüsyonu diğer kesitin üzerine primer antikor olan CCT alfa solüsyonu dokuyu tamamen örtecek şekilde damlatıldı ve bir saat bekletildi.
- 7) Bağlanmamış antikorlar 5 dk PBS solüsyonunda yıkanarak kesitlerden uzaklaştırıldı.
- 8) Sekonder antikor (DAKO, Envision FLEX/HRP) eklenerek 10 dk bekletildi.
- 9) Ardından kesitler tekrar 5 dk PBS solüsyonunda yıkandı.

10) Renk verecek görüntüyü sağlamak amacı ile diaminobenzidin tetraklorid (DAB, DAKO 20 ml, K8000) damlatıldı.

11) Renk oluşunca çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

12) Zemin boyanması için kesitlere hematoksilin ile zıt boyanma yapıldı.

13) Çeşme suyunda 5 dk yıkandı.

14) Yıkama sonrası dehidratasyon için kesitler sırası ile yükselen oranlarda alkol serilerinden geçirildi ve ksilolde saydamlaştırma sonrası balsam ile kapatıldı.

### **3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

İmmünohistokimyasal olarak uygulanan PLOD 2 ve CCT alfa boyalı kesitlerin değerlendirilmesi ışık mikroskopunda (Olympus BX50, Tokyo, Japan) 10, 20, ve 40'lık büyütmelelerde yapıldı. Değerlendirmede normal larinks ve hipofarinks dokusu ve tümör alanları karşılaştırılarak yapıldı. Değerlendirilen alanların nekroz içermemesine dikkat edildi.

İmmünohistokimyasal PLOD 2 boyamasında tümör hücrelerinde komplet membranöz boyanma varlığı değerlendirildi. Sitoplazmik boyanmalar ya da membranda inkomplet boyanmalar negatif kabul edildi.

Olgular, tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğuna göre: skor 0 (boyanma görülmeyenler, skor 1 (zayıf boyama, açık sarı), skor 2 (orta derece boyama, sarı kahverengi), skor 3 (güçlü boyama, kahverengi) olarak gruplandı. Ayrıca boyanan tümör hücrelerinin oranına göre gruplar şu şekilde oluşturuldu: 0 (pozitif hücre yok), 1 (<%25 pozitif hücre), 2 (26-50% pozitif hücre), 3 (%51-75 pozitif hücre), 4 (> %75 pozitif hücre). Boyama indeksi, boyama yoğunluğunun ve pozitif hücrelerin oranının ürünü olarak hesaplandı. Bu değerlendirme yöntemini kullanılarak, olası 0, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 9 ve 12 puanlarıyla boyama indeksini belirlendi ve protein ekspresyonu değerlendirildi. Yüksek ekspresyonlu numuneler boyama indeksi  $\geq 6$  ve düşük ekspresyonlu numuneler boyama indeksi  $< 6$  olarak tanımlandı.

Benzer şekilde CCT alfa boyamasında da tümör hücrelerinde komplet membranöz boyanma varlığı değerlendirildi. Sitoplazmik boyanmalar ya da membranda inkomplet boyanmalar negatif kabul edildi. Boyanma yoğunluğu ve boyanan tümör hücrelerinin oranı baz alınarak yüksek/düşük ekspresyon grupları tanımlandı.

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Araştırma sonunda elde edilen veriler, IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı ve Bağımsız Örneklem T Testi, Pearson Ki-Kare Testi, Fisher'in Kesin Olasılık Testi ve Log Rank (Mantel-Cox) Kaplan-Meier testi kullanılarak analiz edildi. 0,05'ten küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.6. Etik Kurul Onayı**

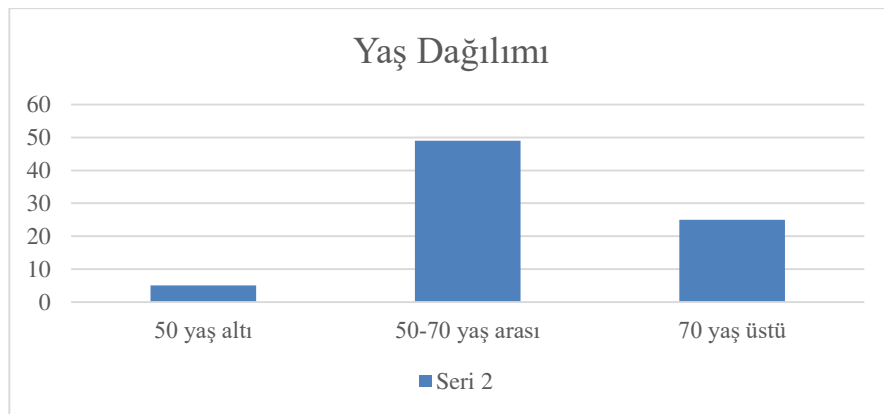
Çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2019 tarihli, 02 karar numaralı onayı ve ADÜ Uygulama ve Araştırma Hastanesi Başhekimliğinin izni alındıktan sonra başlatıldı.

#### 4. BULGULAR

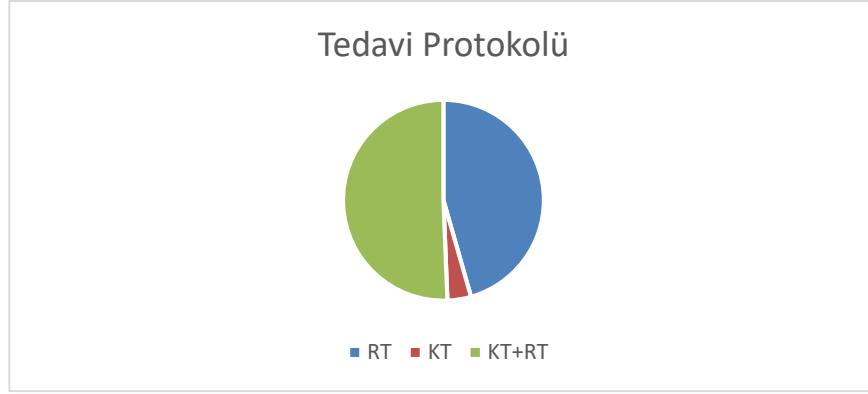
Çalışmaya 69 erkek, 10 kadın olmak üzere 79 hasta dahil edildi (Şekil 13). Yaş aralığı 25-90 olan hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması  $66. \pm 11,7$  olarak tespit edildi (Şekil 14). Hastaların sigara içme ve ek hastalık durumları incelendiğinde LK hastalarının yüzde 96'sı sigara içerken; bu oran HK hastalarında yüzde 62 idi. LK hastalarında ek hastalık varlığının oranı yaklaşık yüzde 40 iken, HK hastalarının yüzde 19'unda ek hastalık bulunmaktaydı (Tablo 4). Bu hastaların 58'inde LK tanısı, 21'inde HK tanısı bulunmaktaydı. 36 hastaya RT, 3 hastaya KT, 40 hastaya KT+RT uygulandığı belirlendi (Şekil 15). Primer kemoradyoterapiden yanıt alınan hasta sayısı 58, yanıt alınamayan hasta sayısı 21 olarak bulundu. Yanıt alınamayan hastaların 13'ü larinks kanseri tanılı iken 8'i hipofarinks kanseri tanılı idi (Şekil 16).



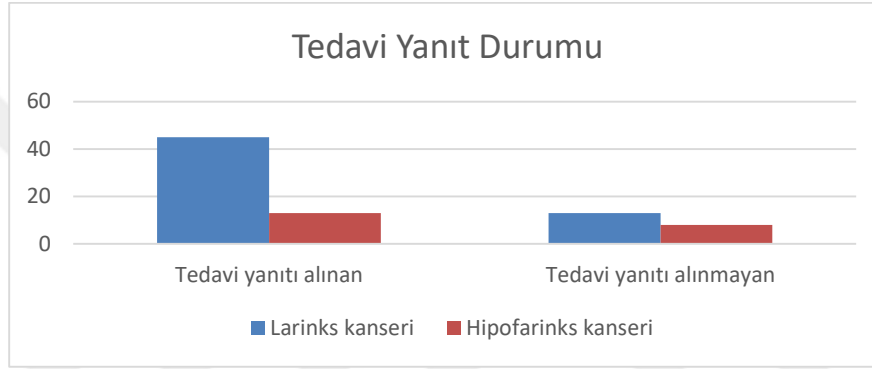
Şekil 13. Cinsiyet Dağılımı



Şekil 14. Yaş Dağılımı



**Şekil 15.** Tedavi Protokolü



**Şekil 16.** Tedavi Yanıt Durumu

LK hastalarının 25'i evre 1, 8'i evre 2, 11 tanesi evre 3, 12'si evre 4a, 2 tanesi ise evre 4c; HK hastalarının 1 tanesi evre 1, 1'i evre 2, 2'si evre 3, 17'si evre 4a, 2'si evre 4b olarak kaydedildi.

Yanıt durumları ile evre ilişkisine bakıldığında evre 1 tedavi yanıtı LK hasta sayısı 3, evre 2 tedavi yanıtı LK hasta sayısı 1, evre 3 tedavi yanıtı LK hasta sayısı 5, evre 4a tedavi yanıtı LK hasta sayısı 4 olduğu görüldü. Hipofarinks kanseri tanılı hastalarda evre yanıt durumu ilişkisi değerlendirildi. Tedavi yanıtı LK hastalarının 1'i evre 2, 5'i evre 4a, 2'si evre 4b olarak tespit edildi. Tedavi yanıtları ile evre karşılaştırıldığında, LK evre 1,2 olan hastalara kıyasla evre 3,4 olan hastalarda tedavi yanıtının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı görülmektedir ( $p=0,031$ ). HK hastalarında ise evre ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların genel dağılımları tablo 4'te özetlenmektedir.

**Tablo IV:** Genel dağılımlar

|                               |              | <b>Larinks</b> |      | <b>Hipofarinks</b> |      |
|-------------------------------|--------------|----------------|------|--------------------|------|
|                               |              | n              | %    | n                  | %    |
| Cinsiyet                      | Erkek        | 58             | 100  | 11                 | 52,4 |
|                               | Kadın        | -              | -    | 10                 | 47,6 |
| Ek Hastalık                   | Yok          | 35             | 60,3 | 17                 | 81   |
|                               | Var          | 23             | 39,7 | 4                  | 19   |
| Sigara                        | Yok          | 2              | 3,4  | 8                  | 38,1 |
|                               | Var          | 56             | 96,6 | 13                 | 61,9 |
| Yerleşim Yeri                 | glottik      | 42             | 72,4 | 0                  | 0    |
|                               | piriform     | -              | -    | 17                 | 81   |
|                               | sinüs        | -              | -    | 4                  | 19   |
|                               | post krikoid | -              | -    | 4                  | 19   |
| Ön Komissür                   | Yok          | 31             | 53,4 | -                  | -    |
|                               | Var          | 27             | 46,6 | -                  | -    |
| Trakeotomi +/-<br>Peg varlığı | Yok          | 45             | 77,6 | 15                 | 71,4 |
|                               | Var          | 13             | 22,4 | 6                  | 28,6 |
| T                             | T1-T2        | 43             | 74,1 | 16                 | 76,2 |
|                               | T3-T4        | 15             | 25,9 | 5                  | 23,8 |
| N                             | N0-N1        | 45             | 77,6 | 3                  | 14,3 |
|                               | N2-N3        | 13             | 22,4 | 18                 | 85,7 |
| M                             | M0           | 56             | 96,6 | 21                 | 100  |
|                               | M1           | 2              | 3,4  | 0                  | 0    |
| Evre                          | Evre 1-2     | 33             | 56,9 | 2                  | 9,5  |
|                               | Evre 3-4     | 25             | 43,1 | 19                 | 90,5 |
| Tedavi<br>Protokolü           | KT           | -              | -    | 2                  | 9,5  |
|                               | KT+RT        | 22             | 37,9 | 19                 | 90,5 |
|                               | RT           | 36             | 62,1 | 0                  | 0    |
| Lokal yanıt                   | Yok          | 13             | 22,4 | 8                  | 38,1 |
|                               | Var          | 45             | 77,6 | 13                 | 61,9 |
| Bölgesel yanıt                | Yok          | 10             | 17,2 | 7                  | 33,3 |
|                               | Var          | 48             | 82,8 | 14                 | 66,7 |

Ayrıca hastaların hemoglobin değerleri ve tümör boyutları irdelendi. Hemoglobin değerinin ortalaması LK hastalarında  $13,58 \pm 2,1$  median değeri 13,8 (7,2-17,5); HK hastalarında  $13,38 \pm 1,8$  median değeri 13,2 (9,0-16,6) olarak tespit edildi. Hemoglobin değeri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki analiz edildi ve hem LK hem de HK hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi ( $p=0,732$  ve  $p=0,555$ ). Tümör boyutu LK hastalarında ortalama  $21,66 \pm 14,87$  mm olarak bulunurken; HK hastalarında  $35,48 \pm 17,34$  mm bulundu. LK hastalarında tedavi yanıtı ile tümör boyutunun analizinde anlamlı ilişki ( $p=0,024$ ) izlenirken HK hastalarında anlamlı ilişki gözlenmedi ( $p=0,561$ ).

Larinks kanser tanısı olan hastalarda tedavi yanıtları ile klinik ve patolojik parametrelerin ilişkisi tablo 5'te gösterilmektedir.

**Tablo V:** LK olgularında tedavi yanıtlarına göre kategorik değişkenlerin dağılımı

|                                  |          | Lokal yanıt |           |              | Bölgesel yanıt |           |              |
|----------------------------------|----------|-------------|-----------|--------------|----------------|-----------|--------------|
|                                  |          | Yok         | Var       | p            | Yok            | Var       | p            |
|                                  |          | n (%)       | n (%)     |              | n (%)          | n (%)     |              |
| Cinsiyet                         | Erkek    | 13 (100)    | 45 (100)  |              | 10 (100)       | 48 (100)  |              |
|                                  | Kadın    | 0           | 0         |              | 0              | 0         |              |
| Ek Hastalık                      | Yok      | 8 (61,5)    | 27 (60)   | 0,920        | 5 (50)         | 30 (62,5) | 0,496        |
|                                  | Var      | 5 (38,5)    | 18 (40)   |              | 5 (50)         | 18 (37,5) |              |
| Sigara                           | Yok      | 1 (7,7)     | 1 (2,2)   | 0,401        | 1 (10)         | 1 (2,1)   | 0,318        |
|                                  | Var      | 12 (92,3)   | 44 (97,8) |              | 9 (90)         | 47 (97,9) |              |
| Ön<br>Komissür<br>Tutulumu       | Yok      | 6 (46,2)    | 25 (55,6) | 0,549        | 6 (60)         | 25 (52,1) | 0,737        |
|                                  | Var      | 7 (53,8)    | 20 (44,4) |              | 4 (40)         | 23 (47,9) |              |
| Trakeotomi<br>+/- Peg<br>varlığı | Yok      | 4 (30,8)    | 41 (91,1) | <b>0,001</b> | 3 (30)         | 42 (87,5) | <b>0,001</b> |
|                                  | Var      | 9 (69,2)    | 4 (8,9)   |              | 7 (70)         | 6 (12,5)  |              |
| T                                | T1-T2    | 8 (61,5)    | 35 (77,8) | 0,288        | 6 (60)         | 37 (77,1) | 0,265        |
|                                  | T3-T4    | 5 (38,5)    | 10 (22,2) |              | 4 (40)         | 11 (22,9) |              |
| N                                | N0-N1    | 9 (69,2)    | 36 (80)   | 0,460        | 6 (60)         | 39 (81,3) | 0,208        |
|                                  | N2-N3    | 4 (30,8)    | 9 (20)    |              | 4 (40)         | 9 (18,8)  |              |
| M                                | M0       | 13 (100)    | 43 (95,6) | 1,000        | 10 (100)       | 46 (95,8) | 1,000        |
|                                  | M1       | 0 (0)       | 2 (4,4)   |              | 0 (0)          | 2 (4,2)   |              |
| Evre                             | Evre 1-2 | 4 (30,8)    | 29 (64,4) | <b>0,031</b> | 3 (30)         | 30 (62,5) | 0,083        |
|                                  | Evre 3-4 | 9 (69,2)    | 16 (35,6) |              | 7 (70)         | 18 (37,5) |              |

Lokal ve bölgesel tedavi yanıtlarına göre trakeostomi +/- peg varlığı ve evre değişkenleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Trakeostomi +/- peg bulunmayan ve erken evre olan hastalar anlamlı şekilde organ koruyucu tedaviden fayda görmekteydi.

Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo VI:** Tedavi yanıtı ile hemoglobin değeri ve tümör boyutunun ilişkisi

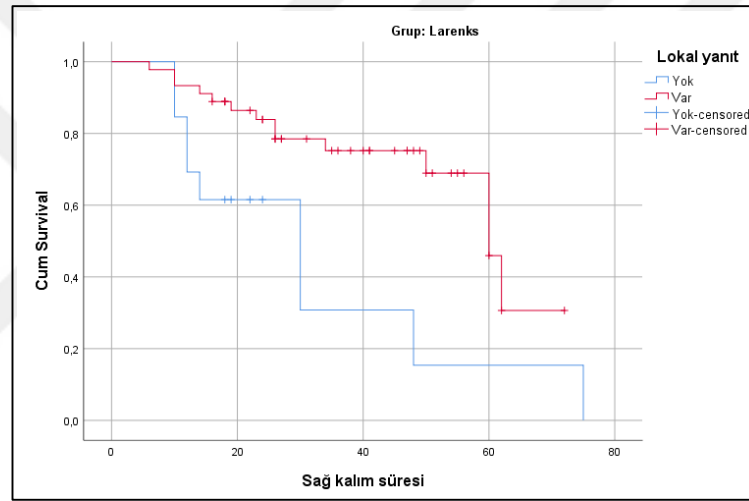
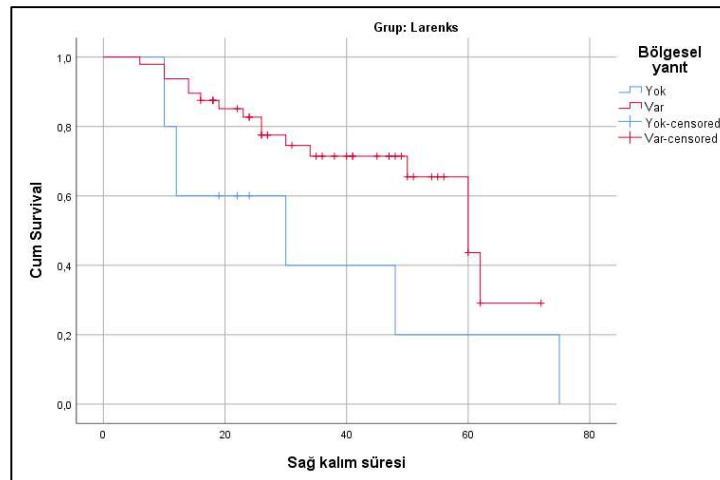
|                      |     | Lokal yanıt |              | Bölgesel yanıt |       |
|----------------------|-----|-------------|--------------|----------------|-------|
|                      |     | Ort.±SS     | p            | Ort.±SS        | p     |
| Hemoglobin           | Yok | 13,46±1,94  | 0,732        | 13,33±2,16     | 0,620 |
|                      | Var | 13,7±2,29   |              | 13,71±2,23     |       |
| Tümör boyutu<br>(mm) | Yok | 25,38±15,52 | <b>0,024</b> | 25,1±17,6      | 0,102 |
|                      | Var | 14,13±6,05  |              | 14,9±6,73      |       |

Lokal tedavi yanıtı ile tümör boyutu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Hemoglobin değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo VII:** Tedaviye yanıtlara göre yapılan kaplan meier yaşam analizi sonuçları

|                   |     | Mean     |               |               | Median   |               |               | Log Rank<br>(Mantel-Cox) |              |
|-------------------|-----|----------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|--------------------------|--------------|
|                   |     | Estimate | Std.<br>Error | 95% CI        | Estimate | Std.<br>Error | 95% CI        | X <sup>2</sup>           | p            |
| Lokal<br>yanıt    | Yok | 32,615   | 7,752         | 17,422 47,809 | 30,000   | 8,735         | 12,879 47,121 | 6,439                    | <b>0,011</b> |
|                   | Var | 53,291   | 3,668         | 46,101 60,481 | 60,000   | 4,540         | 51,101 68,899 |                          |              |
| Bölgesel<br>yanıt | Yok | 35,000   | 9,629         | 16,126 53,874 | 30,000   | 17,390        | 0,000 64,084  | 3,768                    | 0,052        |
|                   | Var | 51,818   | 3,645         | 44,674 58,961 | 60,000   | 6,353         | 47,548 72,452 |                          |              |

Kaplan Meier yaşam analiz sonuçlarına göre lokal yanıt varlığı ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Dolayısıyla organ koruyucu tedavi yanıtı alınan hastaların sağ kalım süreleri daha fazla olarak tespit edildi.

**Şekil 17:** Lokal tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri**Şekil 18:** Bölgesel tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri

Hipofarinks kanser tanısı olan hastalarda tedavi yanıtları ile klinik ve patolojik parametrelerin ilişkisi tablo 8’de gösterilmektedir.

**Tablo VIII:** HK olgularında tedavi yanıtlarına göre kategorik değişkenlerin dağılımı

|                    |          | Lokal yanıt  |              |              | Bölgesel yanıt |              |       |
|--------------------|----------|--------------|--------------|--------------|----------------|--------------|-------|
|                    |          | Yok<br>n (%) | Var<br>n (%) | p            | Yok<br>n (%)   | Var<br>n (%) | p     |
| Cinsiyet           | Erkek    | 3 (37,5)     | 8 (61,5)     | 0,387        | 2 (28,6)       | 9 (64,3)     | 0,183 |
|                    | Kadın    | 5 (62,5)     | 5 (38,5)     |              | 5 (71,4)       | 5 (35,7)     |       |
| Ek Hastalık        | Yok      | 5 (62,5)     | 12 (92,3)    | 0,253        | 4 (57,1)       | 13 (92,9)    | 0,088 |
|                    | Var      | 3 (37,5)     | 1 (7,7)      |              | 3 (42,9)       | 1 (7,1)      |       |
| Sigara             | Yok      | 3 (37,5)     | 5 (38,5)     | 1,000        | 3 (42,9)       | 5 (35,7)     | 1,000 |
|                    | Var      | 5 (62,5)     | 8 (61,5)     |              | 4 (57,1)       | 9 (64,3)     |       |
| Trakeotomi +/- Peg | Yok      | 3 (37,5)     | 12 (92,3)    | <b>0,014</b> | 3 (42,9)       | 12 (85,7)    | 0,120 |
|                    | Var      | 5 (62,5)     | 1 (7,7)      |              | 4 (57,1)       | 2 (14,3)     |       |
| T                  | T1-T2    | 5 (62,5)     | 11 (84,6)    | 0,325        | 4 (57,1)       | 12 (85,7)    | 0,280 |
|                    | T3-T4    | 3 (37,5)     | 2 (15,4)     |              | 3 (42,9)       | 2 (14,3)     |       |
| N                  | N0-N1    | 2 (25)       | 1 (7,7)      | 0,531        | 2 (28,6)       | 1 (7,1)      | 0,247 |
|                    | N2-N3    | 6 (75)       | 12 (92,3)    |              | 5 (71,4)       | 13 (92,9)    |       |
| M                  | M0       | 8 (100)      | 13 (100)     |              | 7 (100)        | 14 (100)     | -     |
|                    | M1       | ()           | ()           |              | ()             | ()           |       |
| Evre               | Evre 1-2 | 1 (12,5)     | 1 (7,7)      | 1,000        | 1 (14,3)       | 1 (7,1)      | 1,000 |
|                    | Evre 3-4 | 7 (87,5)     | 12 (92,3)    |              | 6 (85,7)       | 13 (92,9)    |       |

Hipofarinks kanser tanılı hastalarda tedavi yanıtlarına göre kategorik değişkenlerin dağılımı incelendiğinde; lokal tedavi yanıtına göre trakeostomi +/- peg açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Trakeostomi ve/veya peg açılması ihtiyacı olmayan hastaların tedavi yanıtları anlamlı düzeyde daha iyi bulundu. Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo IX:** Tedavi yanıtı ile yaş, hemogloblin değeri ve tümör boyutunun ilişkisi

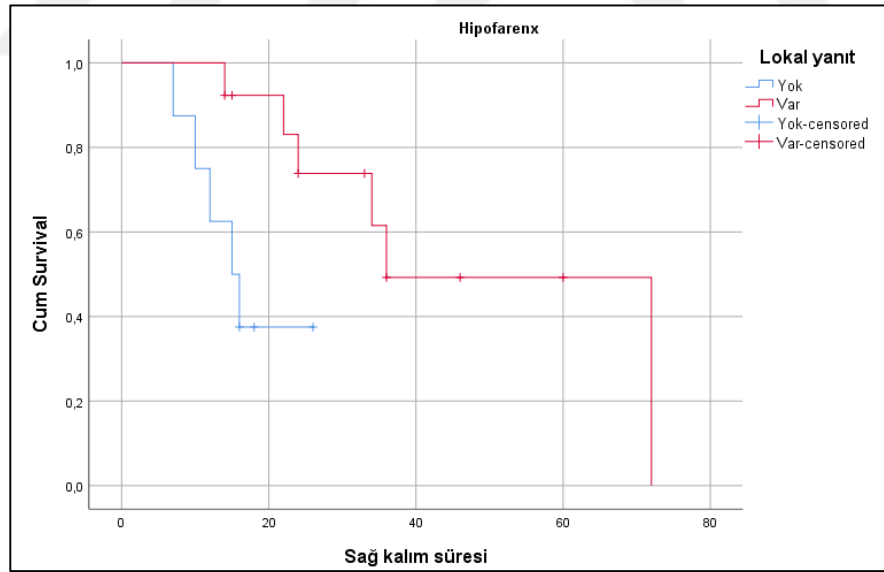
|                   |     | Lokal yanıt |       | Bölgesel yanıt |              |
|-------------------|-----|-------------|-------|----------------|--------------|
|                   |     | Ort.±SS     | p     | Ort.±SS        | p            |
| Yaş               | Yok | 55,38±10,69 | 0,083 | 54±10,75       | <b>0,046</b> |
|                   | Var | 63,77±9,94  |       | 63,86±9,56     |              |
| Hemogloblin       | Yok | 13,69±1,82  | 0,555 | 13,27±1,5      | 0,850        |
|                   | Var | 13,19±1,84  |       | 13,44±1,99     |              |
| Tümör boyutu (mm) | Yok | 38,38±20,42 | 0,561 | 42,29±18,54    | 0,211        |
|                   | Var | 33,69±15,77 |       | 32,07±16,32    |              |

HK hastalarının tedavi yanıtları ile yaş, hemogloblin düzeyi ve tümör boyutları karşılaştırıldığında, yaş ile bölgesel tedavi yanıtının istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi gözlenmektedir. Bu sonuca göre genç yaş hastalarda bölgesel tedavi yanıtının daha az olduğu görülmektedir.

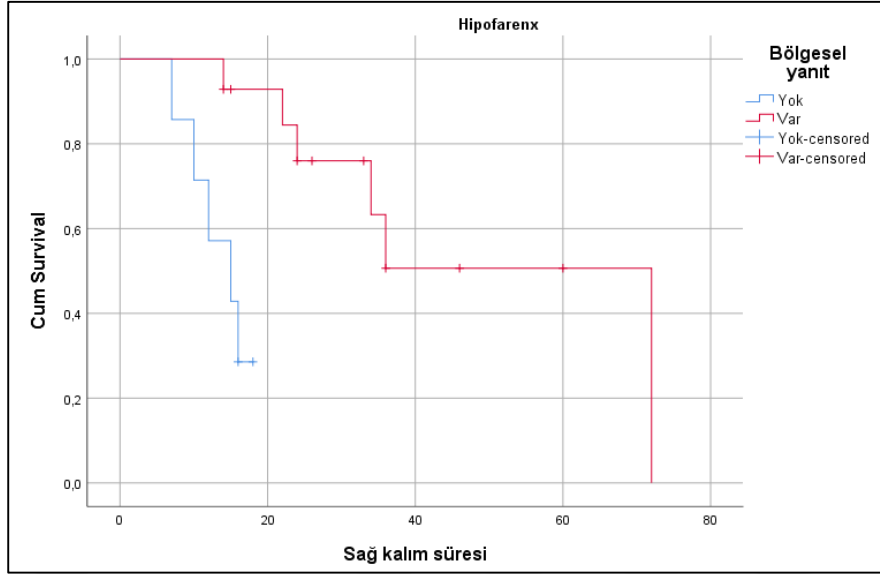
**Tablo X:** Tedavi yanıtlarına göre yapılan kaplan meier yaşam analizi sonuçları

|                |     | Mean     |            |        | Median   |            |        | Log Rank (Mantel-Cox) |        |
|----------------|-----|----------|------------|--------|----------|------------|--------|-----------------------|--------|
|                |     | Estimate | Std. Error | 95% CI | Estimate | Std. Error | 95% CI | X <sup>2</sup>        | p      |
| Lokal yanıt    | Yok | 17,250   | 2,566      | 12,220 | 22,280   | 15,000     | 2,828  | 9,456                 | 20,544 |
|                | Var | 49,385   | 8,054      | 33,599 | 65,170   | 36,000     | 10,298 | 15,817                | 56,183 |
| Bölgesel yanıt | Yok | 13,714   | 1,467      | 10,839 | 16,589   | 15,000     | 3,928  | 7,301                 | 22,699 |
|                | Var | 50,214   | 7,914      | 34,702 | 65,726   | 72,000     | 0,000  |                       |        |

Kaplan Meier yaşam analiz sonuçlarına göre hem lokal hem de bölgesel yanıt varlığı ile sağ kalım süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Primer kemoradyoterapi yanıtı alınan HK hastalarında sağ kalım süresinin daha uzun olduğu görülmektedir.



**Şekil 19:** Lokal tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri



**Şekil 20:** Bölgesel tedavi yanıtlarına göre çizilen yaşam eğrileri

Çalışmamızda yer verdiğimiz prognostik belirteçlerin, PLOD 2 ve CCT alfa'nın, immünohistokimya boyama sonuçları değerlendirildi. PLOD 2 yüksekliği gözlenen 5 hasta olurken (74 hastada düşük ekspresyon görüldü), CCT alfa 3 hastada düşük ekspresyon, diğer hastalarda yüksek ekspresyon olarak değerlendirildi. LK ve HK hasta gruplarında klinik ve patolojik parametreler ile ilişkisi incelendi (Tablo 11, 12, 13,14).

**Tablo XI.** LK Hastalarında PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı

|                |          | PLOD 2 |      |        |      | p            |
|----------------|----------|--------|------|--------|------|--------------|
|                |          | Düşük  |      | Yüksek |      |              |
|                |          | n      | %    | n      | %    |              |
| T              | T1-T2    | 41     | 75,9 | 2      | 50,0 | 0,273        |
|                | T3-T4    | 13     | 24,1 | 2      | 50,0 |              |
| N              | N0-N1    | 44     | 81,5 | 1      | 25,0 | <b>0,032</b> |
|                | N2-N3    | 10     | 18,5 | 3      | 75,0 |              |
| M              | M0       | 53     | 98,1 | 3      | 75,0 | 0,134        |
|                | M1       | 1      | 1,9  | 1      | 25,0 |              |
| Evre           | Evre 1-2 | 32     | 59,3 | 1      | 25,0 | 0,305        |
|                | Evre 3-4 | 22     | 40,7 | 3      | 75,0 |              |
| Lokal yanıt    | Yok      | 10     | 18,5 | 3      | 75,0 | <b>0,032</b> |
|                | Var      | 44     | 81,5 | 1      | 25,0 |              |
| Bölgesel yanıt | Yok      | 7      | 13,0 | 3      | 75,0 | <b>0,014</b> |
|                | Var      | 47     | 87,0 | 1      | 25,0 |              |
| Sağ kalım      | Sağ      | 33     | 61,1 | 2      | 50,0 | 1,000        |
|                | Exitus   | 21     | 38,9 | 2      | 50,0 |              |

PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde; N, tedaviye yanıt, lokal ve bölgesel yanıt değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo XII.** LK Hastalarında CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı

|                |          | CCT $\alpha$ |       |        |       | p            |
|----------------|----------|--------------|-------|--------|-------|--------------|
|                |          | Düşük        |       | Yüksek |       |              |
|                |          | n            | %     | n      | %     |              |
| T              | T1-T2    | -            | -     | 43     | 76,8  | 0,064        |
|                | T3-T4    | 2            | 100,0 | 13     | 23,2  |              |
| N              | N0-N1    | 1            | 50,0  | 44     | 78,6  | 0,401        |
|                | N2-N3    | 1            | 50,0  | 12     | 21,4  |              |
| M              | M0       | -            | -     | 56     | 100,0 | <b>0,001</b> |
|                | M1       | 2            | 100,0 | -      | -     |              |
| Evre           | Evre 1-2 | -            | -     | 33     | 58,9  | 0,181        |
|                | Evre 3-4 | 2            | 100,0 | 23     | 41,1  |              |
| Lokal yanıt    | Yok      | -            | -     | 13     | 23,2  | 1,000        |
|                | Var      | 2            | 100,0 | 43     | 76,8  |              |
| Bölgesel yanıt | Yok      | -            | -     | 10     | 17,9  | 1,000        |
|                | Var      | 2            | 100,0 | 46     | 82,1  |              |
| Sağ kalım      | Sağ      | 1            | 50,0  | 34     | 60,7  | 1,000        |
|                | Ex       | 1            | 50,0  | 22     | 39,3  |              |

CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde; M değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo XIII.** HK Hastalarında PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı

|                |          | PLOD 2 |       |        |       | p     |
|----------------|----------|--------|-------|--------|-------|-------|
|                |          | Düşük  |       | Yüksek |       |       |
|                |          | n      | %     | n      | %     |       |
| T              | T1-T2    | 15     | 75,0  | 1      | 100,0 | 1,000 |
|                | T3-T4    | 5      | 25,0  | -      | -     |       |
| N              | N0-N1    | 3      | 15,0  | -      | -     | 1,000 |
|                | N2-N3    | 17     | 85,0  | 1      | 100,0 |       |
| M              | M0       | 20     | 100,0 | 1      | 100,0 |       |
|                | M1       |        |       |        |       |       |
| Evre           | Evre 1-2 | 2      | 10,0  | -      | -     | 1,000 |
|                | Evre 3-4 | 18     | 90,0  | 1      | 100,0 |       |
| Lokal yanıt    | Yok      | 8      | 40,0  | -      | -     | 1,000 |
|                | Var      | 12     | 60,0  | 1      | 100,0 |       |
| Bölgesel yanıt | Yok      | 7      | 35,0  | -      | -     | 1,000 |
|                | Var      | 13     | 65,0  | 1      | 100,0 |       |
| Sağ kalım      | Sağ      | 9      | 45,0  | 1      | 100,0 | 0,476 |
|                | Ex       | 11     | 55,0  | -      | -     |       |

PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo XIV.** HK Hastalarında CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı

|                |          | CCT $\alpha$ |       |        |       | p     |
|----------------|----------|--------------|-------|--------|-------|-------|
|                |          | Düşük        |       | Yüksek |       |       |
|                |          | n            | %     | n      | %     |       |
| T              | T1-T2    | 1            | 100,0 | 15     | 75,0  | 1,000 |
|                | T3-T4    | -            | -     | 5      | 25,0  |       |
| N              | N0-N1    | 1            | 100,0 | 2      | 10,0  | 0,143 |
|                | N2-N3    | -            | -     | 18     | 90,0  |       |
| M              | M0       | 1            | 100,0 | 20     | 100,0 | -     |
|                |          | -            | -     | -      | -     |       |
| Evre           | Evre 1-2 | 1            | 100,0 | 1      | 5,0   | 0,095 |
|                | Evre 3-4 | -            | -     | 19     | 95,0  |       |
| Tedaviye Yanıt | Yok      | 1            | 100,0 | 7      | 35,0  | 0,381 |
|                | Var      | -            | -     | 13     | 65,0  |       |
| Lokal yanıt    | Yok      | 1            | 100,0 | 7      | 35,0  | 0,381 |
|                | Var      | -            | -     | 13     | 65,0  |       |
| Bölgesel yanıt | Yok      | 1            | 100,0 | 6      | 30,0  | 0,333 |
|                | Var      | -            | -     | 14     | 70,0  |       |
| Sağ kalım      | Sağ      | -            | -     | 10     | 50,0  | 1,000 |
|                | Ex       | 1            | 100,0 | 10     | 50,0  |       |

CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

LK cilt kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen baş boyun bölgesi kanseridir. En sık görülen tip, %95 sıklıkla SCC'dir. Tüm baş boyun kanserleri değerlendirildiğinde %25 insidans oranı görülmektedir. Boyun tutulumu ve uzak metastaz olmaksızın Tis, T1, T2, (evre 1 ve evre 2) tümörler erken evre kanser olarak kabul edilirken Evre 3 ve evre 4 kanserler ileri evre olarak kabul edilmektedir (26).

Hipofarinks kanseri (HK) baş boyun bölgesindeki en kötü prognozlu kanser tipidir. Kitlelerin %95'ini SCC meydana getirmektedir. HK nadir görülen bir kanserdir ve görülme oranı %3 ila %5 arasında değişmektedir. Tanı konulduğunda malignitelerin yüzde 15'inden azının hipofarinkste sınırlı olduğu, en az yüzde 65'inin lenf nodlarına, yüzde 20'sinin ise uzak organlara metastaz yaptığı bildirilmektedir.

Larinks ve hipofarinks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde organ koruyucu cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler neticesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokal, bölgesel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larinks veya larinksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunabilmiştir. Günümüzde her birinin farklı morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları bulunmaktadır (26).

Erken evre LK tanılı hastalar değerlendirmeye alındığında, gözlemsel çalışmalara dayalı olarak tahmini beş yıllık hastalığa özgü sağ kalım oranlarının evre 1 için %90'ın üzerinde ve evre 2 için % 80'in üzerinde olduğu görülmektedir (69). Erken evre LK hastalarının tedavi yanıtları ele alındığında çoğu literatür çalışmasının cerrahi yöntemlere kıyasla yürütüldüğü görülmektedir. Örneğin yapılan bir çalışmada, T1-2 N0 LK'li 269 hasta, cerrahi veya RT almak üzere iki gruba ayrılmış ve beş yıllık genel sağ kalım oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla evre 1 tümörler için yüzde 100'e karşı yüzde 92 ve evre 2 tümörler için yüzde 97'ye karşı yüzde 89) (74). Hem RT hem de cerrahi yüksek bölgesel kontrol oranı içermektedir, bu nedenle her iki yaklaşım da kabul edilebilmektedir (73).

Erken evre larinks kanserlerinde hedef sadece tümörün ortadan kaldırılması ile sınırlı değildir, aynı zamanda fonksiyonun korunması da amaçlanmalıdır. Endolaringeal lazer

cerrahisi ve radyoterapi sonrası ses kalitesi üzerine araştırmalar devam etmektedir. Bazı çalışmalar iki yöntemde de ses kalitesinin eşit olduğunu belirtmektedir. Ses kalitesi rezeksiyon genişliği ile de ilişkilidir. Yapılan bir meta analizde T1 glottik larinks kanserlerinde, radyoterapi ve endolarengeal laser cerrahisi sonrası ses kalitesi arasında anlamlı fark bulunmamıştır (147-149).

Erken evre HK'li hastalarda yapılan randomize çalışmalarda RT ile tedavi edilenler ile cerrahi olarak tedavi edilenler arasında genel veya hastalığa özgü sağ kalım açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Her iki grupta da erken evre hastalar için hastalığa özgü beş yıllık sağ kalım oranı yaklaşık %75 olarak tespit edilmiştir. Beş yıllık genel sağ kalım, diğer baş ve boyun bölgelerinde ortaya çıkan erken evre kanserlerle karşılaştırıldığında, erken evre HK için daha düşüktür. Boyun nükslerinin insidansı hem RT hem de cerrahi ile benzer olduğu görülmektedir (107, 108).

Lokal ileri evre larinks/hipofarinks kanserinin tedavisi genellikle cerrahi ve postoperatif radyoterapiden oluşmaktadır. Ancak cerrahinin morbiditeyi artırması nedeniyle çeşitli organ/fonksiyon koruyucu çalışmalar yapılmıştır. Literatürde ilk araştırma VA çalışması (Department of Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group Larynx Trial) olmuştur ve daha sonra EORTC 24891 çalışmasında cerrahi dışı tedavi seçeneklerinin başarısı değerlendirilmiştir. VA çalışmasında evre III-IV larinks kanserli hastalar iki ayrı gruba ayrılmıştır. Standart kol olan cerrahi (total larenjektomi) + radyoterapi ve deney kolu 3 kür indüksiyon kemoterapisini takiben, yanıt veren hastalar radyoterapi, yanıt vermeyen hastalar ise cerrahi (total larenjektomi) + radyoterapi kollarına dahil edilmişler. Ortalama 33 aylık takip süresinde sağ kalım oranları ve larinksin korunma oranlarının benzer olduğu ve istatistiki olarak fark bulunmadığı görülmüştür (130)

EORTC çalışmasında, 194 evre II-IV piriform sinus ve ariepiglotik fold kanserli hasta cerrahi + postop radyoterapi ve indüksiyon KT+RT kollarına randomize edilmişler. İndüksiyon kemoterapisine tam yanıt vermeyen hastalar cerrahi kola alınmışlar. On yıllık izlemde sağ kalım ve başarısızlık paterni açısından gruplar arasında fark izlenmemiştir. Beş yıllık izlemde yaşayan hastaların %59,5'inde fonksiyonel larinks izlenmiştir (131).

Larinks korunması hem hekim hem de hasta tarafından benimsenmektedir. Korunan larinks sayısı arttıkça, bu larinkslerde gelişen nüks sayılarında artış raporlanmaktadır. Nüks;

uygulanan tedavi sonrası aynı lokalizasyonda, aynı histopatolojik özellik gösteren tümör gelişimini ifade etmektedir Literatürde 5 yıldan sonra aynı bölgede gelişen tümörlere nüks yerine ikinci primer tümör tanımlaması kullanılmaktadır (149).

Larinks ve hipofarinks kanserinde en önemli risk faktörleri arasında sigara ve alkol kullanımı ilk sıraları almaktadır. Hipofarinks kanseri ile ilişkili diğer çevresel faktörler arasında demir ve C vitamini eksiklikleri, asbeste, çelik/kömür tozlarına ve demir bileşiği dumanlarına mesleki maruziyet ve odun, mahsul artığı veya kömür gibi katı yakıtlardan kaynaklanan iç mekan hava kirliliğine maruz kalma bulunmaktadır (150-152). Çalışmamızda hem LK hem de HK hastalarında tedavi yanıtları ile sigara arasındaki ilişki analiz edildi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Primer korunma zararlı alışkanlık ve çevreden kaçınarak gerçekleştirilebilir. Fakat tüm larinks/hipofarinks kanserli hastalarda önceden bilinebilen risk faktörleri ya da klinik olarak tanı konulmuş prekanseröz lezyonlar görülmemektedir. Karsinojene maruziyet sonrası risk altındaki mukozada oluşan değişiklikler, klinik belirti ve bulgu vermeden önce tümör belirteçleri(marker) ile erkenden saptanabilir. Moleküler ve immunhistokimyasal tümör belirteçleri larinks/hipofarinks kanseri riski taşıyan hastaların ve mukozasının risk taşıyan alanlarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Belirteçler ayrıca organ koruyucu tedavi sonrası gelişebilecek nükslerin tahmininde faydalı olabilir ve bu sayede hasta ve hekim açısından zaman kaybı önlenabilir, sağ kalım süresi uzatılabilir (153).

Larinks kanserinde, tümörün davranışı ve prognozu ile ilgili fikirler ve yapılacak tedavi, lezyonun yerleşim yeri ve metastazlarını gösteren TNM evreleme sistemi ve histolojik derecelendirme sistemi ile planlanmaktadır. Fakat aynı yaş grubunda, lokalizasyonu aynı olan, benzer prognostik faktörlere sahip ve tedavi girişimleri benzer hastalardaki sonuç farklılıkları, bu sınıflamaların bazı yetersizlikleri olduğunu ortaya koymaktadır.

Tümör davranışı ve bu davranışı etkileyen faktörlerin detaylı bir şekilde incelenmesi, larinks kanserlerinde hastalıksız sağ kalım süresini, genel sağ kalım süresini ve organ korunmasını arttırabilmek için özellikli bir konu olmaya devam etmektedir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik diferansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı birçok baş boyun kanseri gibi larinks kanserleri için de genel prognostik faktörler olarak düşünülmektedir. Bununla birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü prognoz göstergesi

olarak kabul görmektedir. Ancak histopatolojik tanı, grade ve evresi benzer özellikte olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışları gözlemlenebilmesi araştırmacıları farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir.

Hangi faktörlerin nüks gelişimini kolaylaştırdığının bilinmesi, hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğunun belirlenmesi giderek önem kazanmaktadır. Uzun bir süredir birçok genetik faktörün tümör gelişimi konusunda sorumlu olduğu bilinmektedir. Tümör gelişimi tümör supresör genler ve proto-onkogenler' deki farklı birçok genetik bozuklukla oldukça sıkı ilişkili bulunmuştur (154, 155). Prognostik belirteç çalışmaları, kanser önleyici tedaviye katkılarının yanı sıra tümör ve konakçının biyolojik davranışları ile ilgili veriler sunarak en uygun tedavinin sunulmasını hedeflemektedir (153).

Baş boyun bölgesindeki birçok tümörde genetik faktörler araştırılmıştır. Bu faktörlerin tümör prognozu üzerine etkileri detaylı bir şekilde irdelenmiştir. Bu genetik değişikliklerle meydana gelen artmış hücre proliferasyonu tümör oluşumunda oldukça önemli bir mekanizma olup birçok yöntemle değerlendirilmektedir. Hücre proliferasyonunun tümör prognozu üzerine etkisi, baş boyun bölgesindeki tümörler dahil olacak şekilde pek çok tümörde incelenmiştir (156).

Erken evre larinks/hipofarinks kanserinde tümörün radyorezistans derecesi ve olası nüks durumu belirteç (marker) çalışmaları ile önceden belirlenerek hastanın tedavi protokolü planlanabilir. Radyorezistans derecesi yüksek olan tümörler, öncelikli olarak cerrahiye yönlendirilebilir. RT direncini tahmin etmek amacıyla çalışılan belirteçlerden ERp57'nin STAT3'ü aktive ederek laringeal kanserin radyorezistansına katkıda bulunduğu gösterilmiştir (157). Kenji Yoshida ve arkadaşlarının çalışmasında nükleer faktör kappa B ekspresyonunun RT sonrası tekrarlayan 29 tümörün 23'ünde (%80) belirgin şekilde arttığı belirtilmektedir (158). 517 hastanın dahil edildiği bir çalışma PD-1 ve PDL-1'in (programlanmış hücre ölüm proteini ve ligandı) yüksek ekspresyonunun radyosensitivite ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve yüksek PD-1 ekspresyonunun HPV/p16-pozitif baş boyun kanserleri ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Radyorezistans gruptaki ve HPV/p16-negatif gruptaki hastaların, radyoterapi ve anti-PD-1/PD-L1 tedavisinin kombinasyonundan yararlanabileceği öngörülmüştür (159). Gelecekte, hedefe yönelik çeşitli tedavi yöntemlerinin gelişmesiyle total larenjektomi gibi hastanın yaşam kalitesini oldukça azaltan bir operasyon önlenebilir (160).

Larinks kanserinde immunohistokimyasal ve moleküler tekniklerle birçok tümör belirtecinin prognostik değeri günümüzde araştırılmakta ve zamanla bu belirteçlere yenileri eklenmektedir. Bunlardan bazıları tablo 15’te görülmektedir.

**Tablo XV:** Larinks kanserlerinde prognostik amaçlı bakılan tümör belirteçlerinden bazıları

| Faktör                             | Normal Hücredeki Fonksiyonu                                                                                                                                                                                                                                                  | Larenks Kanseri Hücresindeki Fonksiyonu ve Prognostik Özelliği                                                                                                                                |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Epidermal growth factor (EGFR) P53 | Büyüme faktörleri için tirozin kinaz aktivitesi taşıyan reseptör<br>Hücre büyümesi, migrasyonu, apoptozun önlenmesi<br>DNA hasarında düzeyi artar<br>Hücre siklusunu G1 fazında durdurur<br>DNA tamirini aktive eder ya da apoptozu uyararak mutant hücre oluşumunu engeller | Larenks kanser hücresinde sık ve erken aşırı ekspresyon<br>Agresif ve invaziv özellikleri gösteren Belirteç<br>Aşırı ekspresyon<br>Tümör proliferasyonunda hızlanma, erken nüks ile ilişkili. |
| Cyclin D1 geni                     | Hücre siklusunu regülasyonu                                                                                                                                                                                                                                                  | Aşırı ekspresyon ve agresivite ile ilgili                                                                                                                                                     |
| Cathepsin d                        | Ekstraselüler matriksteolitik enzim                                                                                                                                                                                                                                          | Aşırı ekspresyon ve invazyon ile ilgili                                                                                                                                                       |
| Ki67                               | Proliferasyon belirteci                                                                                                                                                                                                                                                      | Aşırı ekspresyonu lenf nodu metastazı ile ilişkili                                                                                                                                            |
| bcl-2                              | Apoptoz inhibitörü                                                                                                                                                                                                                                                           | p53 ile ko-ekspresyonu sağ kalımda azalmayla ilişkili                                                                                                                                         |
| E-cadherin                         | Hücre adhezyon mediatörü                                                                                                                                                                                                                                                     | Metastatik proses ile ters orantılı ilişki                                                                                                                                                    |
| Cd44                               | Ekstraselüler reseptör                                                                                                                                                                                                                                                       | Bölgesel ve uzak metastaz ile ilişkili.                                                                                                                                                       |
| HPV                                | Normal hücrede yok                                                                                                                                                                                                                                                           | P53, pRb gibi önemli tümör baskılayıcı genler inhibe eder<br>EGFR, cyclin A ve B gibi onkogenleri aktive eder                                                                                 |

Kök hücre benzeri, özellikleri koruyan küçük bir kanser hücresi popülasyonu olan kanser kök hücreleri (KKH), ilaç direnci ve tümör nüksü gelişiminin çoğundan sorumludur (161). Az sayıdaki KKH’nin bile kanser hücrelerini çoğaltmada yeterli olarak kanseri başlatabileceği ortaya konmuştur (162). KKH kendini yenileyebilme yetenekleri, yavaş hücre bölünmesine sahip olmaları, birçok farklı hücreye farklılaşabilmeleri, herhangi bir tümörü başlatabilme yetenekleri, özgül enzim sistemleri olması, moleküler hücre yüzey işaretçileri ve embriyonik sinyal yolları bulundurmaları nedeniyle oldukça özel hücrelerdir (163). KKH’lerin akciğer, beyin, meme, prostat, kolon, yumurtalık ve baş ve boyun kanseri dahil olmak üzere çeşitli tümörlerde mevcut olduğu kanıtlanmıştır (164-170). KKH’ler genellikle korunmuş ve spesifik olan yüzey ve yüzey dışı biyobelirteçlerle tanımlanır. Çoğu malignitede CD133 ve CD44 ortak biyobelirteçler olarak kullanılmıştır (171).

LH2, TLH2 ve BRKS2 olarak da bilinen prokollajen-lizin, 2-oksoglutarat 5-dioksijenaz 2 (PLOD2), prokollajenlerin telopeptidindeki lizinleri spesifik olarak hidroksilatlayan membrana bağlı homodimerik bir enzimdir (172). Bu enzim, hücre dışı matris oluşumunda ve çeşitli patolojik süreçlerde rol oynayan PLOD2 geni tarafından kodlanır. Önemli olan nokta şu ki, birçok kanser türünde anormal PLOD2 ekspresyonu gözlemlenmiştir. PLOD2'nin mesane kanseri, oral karsinom, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, sarkom ve renal hücreli karsinomda aşırı eksprese edildiği ve kötü prognoz ile yakından ilişkili olduğu bulundu (173-178). Bununla birlikte, PLOD2 ekspresyonu, mide adenokarsinomuna karşı normal dokular arasında hiçbir fark göstermedi ve prognoz ile tutarlı bir ilişki göstermedi.

PLOD2 ile larinks kanseri arasındaki ilişkiyi test etme düşüncesi ilk olarak Xiaoli Sheng ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır. 114 larinks scc hastasının patoloji blokları immünohistokimya boyama yöntemleri ile boyanmış, boyama sonuçları, hem pozitif boyanan tümör hücrelerinin oranı hem de boyamanın yoğunluğuna göre değerlendirilmiş. PLOD2 ifadesinin düşük veya yüksek oluşu ile klinik ve patolojik değişkenlerin ilişkisi incelenmiş. Çalışmanın sonuçlarına göre evre 3,4 olan hasta bloklarında PLOD2 ekspresyonu evre 1,2 olan hastalara oranla anlamlı düzeyde yüksek bulunmaktaydı ( $p < 0.001$ ). Benzer şekilde T sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde T1, T2 olan hastalarda T3, T4 hastalarına göre daha düşük PLOD2 düzeyleri görülmekteydi ( $p < 0.001$ ). Ancak N ve M sınıflandırmasına ve yaşa göre anlamlı farklılık izlenmemekteydi (sırasıyla  $P: 0.051, 0.087$  ve  $0.703$ ) (179)

Xiaoli Sheng ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ayrıca 5 yıllık sağ kalım oranları ile PLOD2 arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve yüksek PLOD2 ekspresyonu olan hastaların 5 yıllık genel sağ kalım oranının daha düşük olduğunu ( $P: 0.000$ ) ortaya koymuşlar. 114 larinks kanser hastası üzerinde yapılan bu çalışma, PLOD2'nin Wnt/ $\beta$ -katenin yolağını aktive ederek kemoterapötiklere direnç gelişmesinde rol aldığını in vivo/ in vitro testlerle ortaya koymuştur.

Bizim çalışmamızda PLOD2 düzeyleri ile T, N, M, evre ve tedavi yanıtı arasındaki ilişkinin analizi yapıldığında N, tedaviye yanıt, lokal ve bölgesel yanıt değişkenlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunurken ( $p < 0,05$ ); diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ( $p > 0,05$ ). Bu durum literatürdeki sınırlı sayıdaki çalışma ile uyumlu olarak belirlendi.

Literatürde hipofarinks kanseri ile PLOD2 ekspresyonunun ilişkisini araştıran bir yayın yer almamaktadır. Çalışmamızda 21 hipofarinks scc hastasının patoloji bloğunda İHK boyama yöntemi ile PLOD2 ekspresyonu bakıldı. Yapılan değerlendirme sonucunda PLOD2 yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

CCTa, çekirdeğe yerleşen fosfatidil kolin biyosentezinde yer alan hız sınırlayıcı bir enzimdir. Nükleer membran fosfolipid çift tabakası ve nükleoplazmik retikulum oluşumunda rol oynar ve hücre canlılığı ve embriyonik gelişim için kritik öneme sahiptir. CCTa, Ras ile dönüştürülmüş hücrelerin kontrol dışı büyümesinde, apoptozis direncinde, hücre proliferasyonunda ve fosfatidil kolin sentezinde rol oynar ve bu süreçlerin hepsi malignite gelişimiyle bağlantılıdır.

Alec Vaezi ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada CCTa'nın, ERCC1 ekspresyonunun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir monoklonal antikor olan 8F1 tarafından tanınan başka bir nükleer antijen olduğu görülmektedir (180). Ancak, özellikle LK hastalarında CCTa'nın tanısal ve prognostik değeri hakkında yeterli bilgi ve çalışma olmayışı Jinpu Yang ve arkadaşlarının ilgisini çekmiştir. 50 larinks scc ve kontrol grubu olarak 16 vokal kord polip patoloji bloklarının immünohistokimya boyamasıyla yapılan çalışmada CCTa ekspresyonunun değerlendirilmesi, belirli bir numunedeki renk reaksiyonunun yoğunluğu (skor 0–3) ve pozitif kanser hücrelerinin yüzde miktarı (skor 0–4) dikkate alınarak belirlenmekteydi. Yapılan değerlendirme sonucunda larinks scc dokularında CCTa'nın ekspresyonu, kontrollerden önemli ölçüde daha yüksekti ( $p < 0.001$ ) (181).

Jinpu Yang ve arkadaşlarının çalışmasında CCTa ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasındaki korelasyon değerlendirilmiş ve CCTa tümör boyutu ( $P=0.013$ ), TNM evresi ( $P=0.000$ ) ve lenf nodu metastazı ( $P=0.029$ ) ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Yüksek CCTa eksprese eden tümörlerin çoğunluğu (38'den 22'si) T3-T4'e karşılık gelirken, düşük CCTa eksprese eden tümörlerin çoğunluğu (12'den 10'u) T1-T2'ye karşılık gelmekteydi. TNM evresi için, yüksek CCTa eksprese eden tümörlerin çoğu (38'den 27'si) ileri evre III-IV tümörlerle korele olurken, düşük CCTa eksprese eden tümörlerin çoğunluğu (12'den 11'i) düşük dereceli evre I-II tümörlerle koreleydi. Benzer şekilde, düşük CCTa

eksprese eden tümörlerde lenf nodu metastazı bulunmazken, yüksek CCTa eksprese eden tümörlerin çoğunluğu lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak CCTa ile cinsiyet ( $p=0.934$ ) veya yaş ( $p=0.631$ ) arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.

Yaptığımız araştırmada CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı incelendiğinde; M değişkeni açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ). Diğer değişkenler, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlar literatürdeki sınırlı çalışmayla uyumlu gözlenmedi.

Jinpu Yang ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak CCTa düzeyleri ile organ koruma yanıtlarını karşılaştırdık ancak artmış CCTa ekspresyonunun tedavi başarısızlığı ile ilişkisini görmedik.

Yapmış olduğumuz literatür taramasında hipofarinks kanseri ile CCTa ekspresyonunun düzeylerini irdeleyen bir araştırma bulunmamaktaydı. 21 hipofarinks scc hastasının patoloji bloğunda İHK boyama yöntemi ile CCTa düzeyleri araştırıldı. CCTa ekspresyonu ile klinik ve patolojik parametreler arasındaki ilişki analiz edildiğinde CCT  $\alpha$  yüksekliğine göre T, N, M, Evre, tedaviye yanıt ve sağ kalım dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Larinks ve hipofarinks kanserlerinde RT yanıtısızlığı birçok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Görkem Eskiizmir ve arkadaşlarının 2016 yılında yapmış oldukları meta analizde, 1995-2015 yılları arasında erken evre larinks kanseri ve RT yanıtlarını irdeleyen 27 adet çalışma yer almaktadır. Meta analiz sonuçları ele alındığında erkek cinsiyet ve hemoglobin düşüklüğü, RT başarısızlığı ile anlamlı düzeyde ilişkili görülmektedir. Ayrıca ön komissür tutulumu, tedavi sürecinde tütün kullanımı ve tümör boyutundaki artış da RT yanıtı alınamamasında kritik öneme sahip parametreler olarak tespit edilmiştir. Bunun yanında yaş, ek hastalık varlığı, alkol kullanımı veya subglottik uzanım ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel ilişki görülmemiştir (182).

Serena A Byrd ve arkadaşlarının çalışmasında larinks koruyucu tedavi yanıtları ile tedavi öncesi trakeotomi açılmasının ilişkisi araştırılmış (183). Bu çalışmada trakeotomi varlığı ile genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalımda azalma istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Yapmış olduğumuz araştırmada tedavi yanıtı ile çeşitli klinik ve patolojik parametrelerin (cinsiyet, ek hastalık durumu, sigara, ön komissür tutulumu, hemoglobin düzeyi, tümör boyutu, trakeotomi ve/veya peg varlığı) ilişkisini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlara göre tümör boyutundaki artış ve trakeotomi/peg varlığı, literatürle uyumlu olduğu üzere organ koruyucu tedavi yanıtında başarısızlık yüzdesini artırmaktadır.

Larinks ve hipofarinks kanseri nedeniyle primer kemoradyoterapi alan hastaları dahil ettiğimiz çalışmamızda tedavi yanıtları ile yaş, cinsiyet, ek hastalık varlığı, hemoglobin değeri, sigara, ön komissür tutulumu, trakeotomi +/- peg varlığı ve tümör boyutu arasındaki ilişki araştırıldı, hastaların sağ kalım analizi yapıldı. Tedavi yanıtı ile tümör boyutu ve trakeotomi +/- peg varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Diğer parametreler ile tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki görülmedi.

Tedavi yanıtlarını tahmin edebilmek amacıyla incelenen PLOD 2 ve CCT alfa'nın klinik ve patolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık. Yüksek PLOD 2 ekspresyonu ile N evresi ve lokal/bölgesel tedavi yanıtının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. CCT alfa ile parametreler arasında anlamlı ilişki izlenmedi.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızda larinks ve hipofarinks kanseri tanısı olan 79 hastanın organ koruyucu tedavi yanıtlarını inceledik. 13'ü LK, 8'i HK olmak üzere 21 hastada tedavi başarısızlığı tespit ettik.
2. Tedavi yanıtı alınmayan hastaların 5'i erken evre iken, 16 hastaya ileri evrede tanı konulmuştur.
3. Tedavi yanıtı ile cinsiyet, ek hastalık varlığı, sigara, hemoglobin düzeyi ve ön komissür tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.
4. Tedavi yanıtı ile tümör boyutu ve trakeotomi +/- peg varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
5. İleri evre hastalarda tedavi yanıtı alınmama oranı daha yüksek görüldü; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
6. Çalışmamızda yer verdiğimiz prognostik biyobelirteçler olan PLOD 2 ve CCT alfa'nın klinik ve patolojik parametreler ile ilişkisini araştırdık. Artan PLOD 2 ekspresyonu ile N evresi ve lokal/bölgesel tedavi yanıtını istatistiksel olarak anlamlı bulduk. CCT alfa ile parametreler arasında anlamlı ilişki saptamadık.

## ÖZET

**Karatay C. Larinks ve Hipofarinks Kanserlerinde Primer Kemoradyoterapinin Yanıt Değerlendirmesi ve Bu Hastalarda Plod 2 ve Cct A'nın Prognostik Önemi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Uzmanlık Tezi, Aydın, 2021.**

**Amaç:** Larinks ve hipofarinks kanserinde primerkemoradyoterapi yanıtlarının yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, ek hastalık varlığı, tedavi öncesi hemoglobin düzeyleri, TNM evreleri, tümör boyutu ve sağ kalım süreleri ile ilişkisinin araştırılması. Kemoradyoterapi yanıtı alınan ve alınmayan hasta gruplarında PLOD 2 ve CCT alfa'nın prognostik önemini araştırılması.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2014-Ocak 2020 tarihleri arasında LK/HK tanısı alan 79 hasta dahil edildi. Belirlenen sürede primerkemoradyoterapi uygulanan hastalar tespit edildi. Tedavi yanıtı alınan ve alınmayan hastaların patoloji bloklarından prognostik faktörler (PLOD 2 ve CCT  $\alpha$ ) çalışıldı. İmmünohistokimya boyamanın değerlendirme sonuçları olguların klinik ve patolojik parametreleriyle karşılaştırılarak incelendi.

**Bulgular:** Tamamı erkek olan 58 LK hastası, 11 erkek 10 kadın hasta olmak üzere 21 HK hastası çalışmaya dahil edildi. Ortalama yaş 66 olarak tespit edildi. 13 LK, 8 HK hastasında tedaviye yanıt alınmadı. PLOD 2 LK hastalarında N (nodal tutulum) ve tedavi yanıtı ile istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HK hastalarında ilişki görülmedi. CCT alfa LK ve HK hastalarında klinik ve patolojik parametreler ile anlamlı düzeyde ilişkili saptanmadı.

**Sonuç:** LK'de tedavi yanıtı ile evre, tümör boyutu ve trakeotomi +/- peg varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HK'de trakeotomi +/- peg varlığı ve yaş istatistiksel olarak anlamlı görülürken diğer parametrelerle ilişki saptanmadı. Literatürde PLOD 2 ve CCT alfanın LK'de çalışıldığı ikinci çalışma olup HK'de bu belirteçlerin çalışıldığı ilk çalışmadır. Kemoradyoterapi yanıtsızlığının altında yatan mekanizmaların anlaşılması için daha fazla hasta sayısı içeren çalışma yararlı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Larinks, Hipofarinks, Biyobelirteç

## ABSTRACT

**Karatay C. Response Evaluation of Primary Chemoradiotherapy in Laryngeal and Hypopharyngeal Cancers and Prognostic Importance of PloD 2 and Cct A in These Patients, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Thesis in Otolaryngology, Aydın, 2021.**

**Objective:** To investigate the relationship of primary chemoradiotherapy responses with age, gender, smoking history, presence of additional disease, pre-treatment hemoglobin levels, TNM stages, tumor size and survival in laryngeal and hypopharyngeal cancer. To investigate the prognostic significance of PLOD 2 and CCT alpha in patient groups with and without chemoradiotherapy response.

**Materials and Methods:** 79 patients diagnosed with LC/HC between January 2014 and January 2020 were included in the study. Patients who underwent primary chemoradiotherapy within the specified period were identified. Prognostic factors (PLOD 2 and CCT  $\alpha$ ) were studied from the pathology blocks of patients with and without treatment response. Evaluation results of immunohistochemistry staining were compared with clinical and pathological parameters of the cases.

**Results:** 58 LC patients, all male, and 21 HC patients, 11 male and 10 female, were included in the study. The mean age was 66 years. There was no response to treatment in 13 LC and 8 HC patients. PLOD 2 was statistically significant in LC patients with N (nodal involvement) and treatment response. No association was seen in HC patients. CCT alpha was not significantly associated with clinical and pathological parameters in LC and HC patients.

**Conclusion:** The relationship between treatment response and stage, tumor size and presence of tracheotomy +/- peg in LC was statistically significant. While the presence of tracheotomy +/- peg and age were statistically significant in HC, no correlation was found with other parameters. It is the second study in the literature in which PLOD 2 and CCT alpha were studied in LC, and it is the first study in HC where these markers were studied. In order to understand the underlying mechanisms of chemoradiotherapy unresponsiveness, a study with a larger number of patients will be useful.

**Keywords:** Larynx, Hypopharynx, Biomarker

## KAYNAKLAR

1. K.J. L. Essential Otolaryngology, Baş Boyun Cerrahisi. 9 ed. M.Önerci, H.Korkmaz, editors: Güneř Tıp Kitabevi 2012.
2. Türkiye Kanseri İstatistikleri, Ankara, 2016
3. Barnes L, Tse LY, Hunt JL. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, et al. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: introduction. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
4. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. Head Neck. 2013; 35: 1814-1818.
5. Hernandez BY, Goodman MT, Lynch CF, Cozen W, Unger ER, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. PLoS One. 2014; 9(12): e115931.
6. Dimmick JE, Kalousek DK. Developmental pathology of the embryo & fetus. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1992. p. 1.
7. Wind J. On the phylogeny and ontogeny of the human larynx. Groningen: Wolters-Noordhoff; 1970. p. 89–108.
8. Bajin M.D. Larinks Embriyolojisi. Türkiye Klinikleri J E.N.T. Special Topics. 2009;2(4):1-3.
9. His W. Anatomic Menschlicher her Embryonen. III: Zur Geschichte der Organe. Leipzig: Vogel. 1885:12-19.
10. Ömür M DB. Klinik Baş ve Boyun Anatomisi 1996.
11. Bailey JJ. Johnson J Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.

12. Clark A, Rosen CBS. Anatomy and Physiology of the Larynx. Operative Techniques in Laryngology 2008.
13. I H. Larenks kanserleri In: Engin K EeL, editor. Bas Boyun Kanserleri Anatomik özellikler ve klinik gidis. Nobel tıp kitabevi;; 2003. p. 345-52.
14. Ballenger JJaJBS. Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery 15. edition. Senocak D, editor: Nobel Tıp Kitapevleri.; 2000. 417-698 p.
15. Koç C. Kulak burun bogaz hastalıkları ve bas-boyun cerrahisi: Günes Tıp Kitabevleri; 2013.
16. L C Carneiro JK, R O Junqueira. Respiratory tract. Basic Histology. 81 ed 1996.
17. Armstrong WB, Netterville JL (1995) Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. Otolaryngol Clin N Am 28:685–99
18. Dorland NW (2003) Dorland's illustrated medical dictionary, 30th edn. Saunders Philadelphia
19. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S et al. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional and hormonal factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12(6):514-7.
20. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papilloma virus and a subset of head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2000; 92:709-720.
21. Çelik O. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi: Asya Tıp Kitabevi; 2007.
22. Ballenger JJ, Snow JB. Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmpha; 2003.

23. Kaanders JH, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiotherapy and Oncology* 2002;63(3):299-307.
24. Yousem DM, Tufano RP. Laryngeal imaging. *Neuroimaging Clinics* 2004;14(4):611-24.
25. Huang BY, Solle M, Weissler MC. Larynx: anatomic imaging for diagnosis and management. *Otolaryngologic clinics of North America* 2012;45(6):1325-61.
26. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *European journal of radiology* 2008;66(3):460-79.
27. Mocan BÖ. Baş-Boyun Kanserlerinde Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics* 2010;3(1):15-22.
28. Eryilmaz, A., Cengiz, A., Basal, Y., Meteoglu, I., Omurlu, I. K., & Yurekli, Y. (2018). The correlation of prognostic biomarkers (Ki-67, Bcl-2, HIF-1 $\alpha$ , cyclin D1) with metabolic tumor volume measured by F-FDG PET/CT in laryngeal cancer. *Journal of cancer research and therapeutics*, 14(5), 994–998. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.179162>
29. Connor S. Laryngeal cancer: how does the radiologist help? *Cancer imaging* 2007;7(1):93.
30. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010;17(6):1471-4.
31. Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118:1362–1371.
32. Cooper JS, Porter K, Mallin K, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009;31:748–758.
33. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al. The National Cancer Data Base Report on Cancer of the Head and Neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:951–962.

34. Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118:1362–1371.
35. Avinçsal MO, Shinomiya H, Teshima M, et al. Impact of alcohol dehydrogenase aldehyde dehydrogenase polymorphism on clinical outcome in patients with hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2018;40(4):770–7
36. Lee JK, Lee KH, Kim SA, Lee DH. p16 as a prognostic factor for the response to induction chemotherapy in advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Lett* 2018;6571–7
37. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope*. 1997;107:1005–1017.
38. Wenzel C, Fiebiger W, Dieckmann K, et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the head and neck area: high rate of disease recurrence following local therapy. *Cancer*. 2003;97:2236–2241.
39. Shapiro AL, Shechtman FG, Guida RA, et al. Head and neck lymphoma in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;106:258–260.
40. Ferlito A, Barnes L, Rinaldo A, et al. A review of neuroendocrine neoplasms of the larynx: update on diagnosis and treatment. *J Laryngol Otol*. 1998;112:827–834.
41. Lawson W, Som HL, Biller HF. Papillary adenocarcinoma of the thyroid invading the upper air passages. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1977;86:751–755.
42. Perch SJ, Soffen EM, Whittington R, et al. Esophageal sarcomas. *J Surg Oncol*. 1991;48:194–198.
43. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:1024–1035

44. Ferlito A, Weiss LM, Rinaldo A, et al. Clinicopathological consultation. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx hypopharynx, and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106:437–444.
45. Sanderson RJ, Rivron RP, Wallace WA. Adenosquamous carcinoma of the hypopharynx. *J Laryngol Otol*. 1991;105:678–680.
46. Kirchner JA. Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84:793–803.
47. Carpenter RJ 3rd, DeSanto LW, Devine KD, et al. Cancer of the hypopharynx. Analysis of treatment and results in 162 patients. *Arch Otolaryngol*. 1976;102:716–721.
48. Saleh EM, Abdullwahab AA, Kammal MM. Age and sex incidence of hypopharyngeal tumours in upper Egypt: assuit university experience. *J Laryngol Otol*. 1995;109:737–740.
49. Harrison DF. Pathology of hypopharyngeal cancer in relation to surgical management. *J Laryngol Otol*. 1970;84:349–367.
50. Ho CM, Ng WF, Lam KH, et al. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:959–965.
51. Wei WI. The dilemma of treating hypopharyngeal carcinoma: more or less: hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:229–232.
52. Ho CM, Ng WF, Lam KH, et al. Radial clearance in resection of hypopharyngeal cancer: an independent prognostic factor. *Head Neck*. 2002;24:181–190.
53. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111:1079–1087.
54. Schmalfuss IM. Imaging of the hypopharynx and cervical esophagus. *Magn Reson Imaging Clin North Am*. 2002;10:495–509.
55. Becker M. Larynx and hypopharynx. *Radiol Clin North Am*. 1998;36:891–920.

56. Leon X, Quer M, Diez S, et al. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999;21:204–210.
57. Chaiken L, Rege S, Hoh C, et al. Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose to evaluate tumor response and control after radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:455–464.
58. Nowak B, Di Martino E, Janicke S, et al. Diagnostic evaluation of malignant head and neck cancer by F-18-FDG PET compared to CT/MRI. *Nuklearmedizin*. 1999;38:312–318.
59. Wycliffe ND, Grover RS, Kim PD, et al. Hypopharyngeal cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18:243–258.
60. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual*. Ed 8. Springer: New York; 2017.
61. Piccirillo JF. Purposes, problems, and proposals for progress in cancer staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:145–149.
62. Piccirillo JF. Importance of comorbidity in head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110:593–602.
63. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *The AJCC cancer staging manual*. ed 6. Springer-Verlag: New York; 2002.
64. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3693.
65. Tamura Y, Tanaka S, Asato R, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007; :62.
66. Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004; 100:1786.

67. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-small cell lung cancer. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf) (Accessed on March 17, 2021).
68. Lahav Y, Burns JA, Feinberg S, et al. Initial anatomic geographic presentation of glottal dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2009; 118:321.
69. Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 90:255.
70. Ogol'tsova ES, Paches AI, Matiakin EG, et al. [Comparative evaluation of the effectiveness of radiotherapy, surgery and combined treatment of stage I-II laryngeal cancer (T1-2NoMo) based on the data of a cooperative randomized study]. *Vestn Otorinolaringol* 1990; :3.
71. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257:227.
72. Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, et al. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2018; 8:11900.
73. Mo HL, Li J, Yang X, et al. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci* 2017; 32:461.
74. Du G, Liu C, Yu W, et al. Voice outcomes after laser surgery vs. radiotherapy of early glottic carcinoma: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8:17206.
75. Cohen SM, Garrett CG, Dupont WD, et al. Voice-related quality of life in T1 glottic cancer: irradiation versus endoscopic excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115:581.
76. Gallo A, de Vincentiis M, Manciocco V, et al. CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 2002; 112:370.

77. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. [Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie* 2005; 84:96.
78. Elô J, Balatoni Z, Kótai Z, Bártfai R. Considerations in the treatment of the node-negative (N0) neck in glottic carcinomas. *Pathol Oncol Res* 2002; 8:257.
79. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta Otolaryngol* 1999; 119:847.
80. Rutkowski T, Wygoda A, Skłodowski K, et al. Predictors of radiotherapy outcome in patients with T2 supraglottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:923.
81. Ferlito A, Haigentz M Jr, Bradley PJ, et al. Causes of death of patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271:425.
82. Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck* 2008; 30:750.
83. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results. *Laryngoscope* 2005; 115:1402.
84. Arshad H, Jayaprakash V, Gupta V, et al. Survival differences between organ preservation surgery and definitive radiotherapy in early supraglottic squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 150:237.
85. Buglione M, Pedretti S, Costa L, et al. Clinical outcomes and toxicity after exclusive versus postoperative radiotherapy in supraglottic cancer: new solutions for old problems? The case of stage I and II disease. *Radiol Med* 2015; 120:1071.
86. Agrawal A, Moon J, Davis RK, et al. Transoral carbon dioxide laser supraglottic laryngectomy and irradiation in stage I, II, and III squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: report of Southwest Oncology Group Phase 2 Trial S9709. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:1044.

87. Strome SE, Robey TC, Devaney KO, et al. Subglottic carcinoma: review of a series and characterization of its patterns of spread. *Ear Nose Throat J* 1999; 78:622.
88. Marchiano E, Patel DM, Patel TD, et al. Subglottic Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study of 889 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154:315.
89. Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998; 108:741.
90. Zbären P, Greiner R, Kengelbacher M. Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 114:569.
91. MacNeil SD, Patel K, Liu K, et al. Survival of patients with subglottic squamous cell carcinoma. *Curr Oncol* 2018; 25:e569.
92. Paisley S, Warde PR, O'Sullivan B, et al. Results of radiotherapy for primary subglottic squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:1245.
93. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, et al. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head Neck* 2019; 41:511.
94. Tong CC, Au KH, Ngan RK, et al. Impact and relationship of anterior commissure and time-dose factor on the local control of T1N0 glottic cancer treated by 6 MV photons. *Radiat Oncol* 2011; 6:53.
95. Nur DA, Oguz C, Kemal ET, et al. Prognostic factors in early glottic carcinoma implications for treatment. *Tumori* 2005; 91:182.
96. McCoul ED, Har-El G. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:479.
97. Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43:1009.
98. Reddy SP, Mohideen N, Marra S, Marks JE. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* 1998; 47:161.

99. Mimica X, Hanson M, Patel SG, et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. *Head Neck* 2019; 41:3906.
100. Martin A, Jäckel MC, Christiansen H, et al. Organ preserving transoral laser microsurgery for cancer of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118:398.
101. Eckel HE, Staar S, Volling P, et al. Surgical treatment for hypopharynx carcinoma: feasibility, mortality, and results. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124:561.
102. Suárez C, Rodrigo JP, Silver CE, et al. Laser surgery for early to moderately advanced glottic, supraglottic, and hypopharyngeal cancers. *Head Neck* 2012; 34:1028.
103. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. Radiotherapy or surgery for head and neck squamous cell cancer: establishing the baseline for hypopharyngeal carcinoma? *Cancer* 2009; 115:5711.
104. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope* 2008; 118:1362.
105. Holsinger FC, Motamed M, Garcia D, et al. Resection of selected invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus by means of the lateral pharyngotomy approach: the partial lateral pharyngectomy. *Head Neck* 2006; 28:705.
106. Plouin-Gaudon I, Lengelé B, Desuter G, et al. Conservation laryngeal surgery for selected pyriform sinus cancer. *Eur J Surg Oncol* 2004; 30:1123.
107. Kania R, Hans S, Garcia D, et al. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part II: Incidence and consequences of local recurrence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:95.
108. Laccourreye O, Ishoo E, de Mones E, et al. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in patients with invasive squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. Part I: Technique, complications, and long-term functional outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114:25.

109. Shimizu Y, Yoshida T, Kato M, et al. Long-term outcome after endoscopic resection in patients with hypopharyngeal carcinoma invading the subepithelium: a case series. *Endoscopy* 2009; 41:374.
110. De Virgilio A, Iocca O, Malvezzi L, et al. The Emerging Role of Robotic Surgery among Minimally Invasive Surgical Approaches in the Treatment of Hypopharyngeal Carcinoma: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2019; 8.
111. Wang CC, Liu SA, Wu SH, et al. Transoral robotic surgery for early T classification hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2016; 38:857.
112. Weiss BG, Ihler F, Wolff HA, et al. Transoral laser microsurgery for treatment for hypopharyngeal cancer in 211 patients. *Head Neck* 2017; 39:1631.
113. Rabbani A, Amdur RJ, Mancuso AA, et al. Definitive radiotherapy for T1-T2 squamous cell carcinoma of pyriform sinus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:351.
114. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Hypopharyngeal squamous cell carcinoma--treatment results in 138 consecutively admitted patients. *Acta Oncol* 2000; 39:529.
115. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, et al. Primary radiotherapy for squamous cell carcinoma of the pyriform sinus. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273:1857.
116. Taki S, Homma A, Oridate N, et al. Salvage surgery for local recurrence after chemoradiotherapy or radiotherapy in hypopharyngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010; 267:1765.
117. Byers RM, Wolf PF, Ballantyne AJ. Rationale for elective modified neck dissection. *Head Neck Surg* 1988; 10:160.
118. Chung EJ, Kim GW, Cho BK, et al. Pattern of lymph node metastasis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma and indications for level VI lymph node dissection. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1:E1969.
119. Candela FC, Kothari K, Shah JP. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. *Head Neck* 1990; 12:197.

120. McLaughlin MP, Mendenhall WM, Mancuso AA, et al. Retropharyngeal adenopathy as a predictor of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 1995; 17:190.
121. Petersen JF, Timmermans AJ, van Dijk BAC, et al. Trends in treatment, incidence and survival of hypopharynx cancer: a 20-year population-based study in the Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275:181.
122. Nakamura K, Shioyama Y, Kawashima M, et al. Multi-institutional analysis of early squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:1045.
123. Breda E, Catarino R, Monteiro E. Transoral laser microsurgery as standard approach to hypopharyngeal cancer. Survival analysis in a hospital based population. *Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed)* 2018; 69:1.
124. Homma A, Sakashita T, Oridate N, et al. Importance of comorbidity in hypopharyngeal cancer. *Head Neck* 2010; 32:148.
125. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005; 103:2326.
126. Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, et al. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. *Am J Otolaryngol* 2013; 34:57.
127. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:3693.
128. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2018; 36:1143.

129. Browman GP, Mohide EA, Willan A, et al. Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study. *Head Neck* 2002; 24:1031.
130. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., & Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>
131. Bernier, J., Cooper, J. S., Pajak, T. F., van Glabbeke, M., Bourhis, J., Forastiere, A., Ozsahin, E. M., Jacobs, J. R., Jassem, J., Ang, K. K., & Lefèbvre, J. L. (2005). Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck*, 27(10), 843–850. <https://doi.org/10.1002/hed.20279>
132. Blanchard, P., Baujat, B., Holostenco, V., Bourredjem, A., Baey, C., Bourhis, J., Pignon, J. P., & MACH-CH Collaborative group (2011). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 100(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2011.05.036>
133. Lefebvre, J. L., Pointreau, Y., Rolland, F., Alfonsi, M., Baudoux, A., Sire, C., de Raucourt, D., Malard, O., Degardin, M., Tuchais, C., Blot, E., Rives, M., Rey, E., Tourani, J. M., Geoffrois, L., Peyrade, F., Guichard, F., Chevalier, D., Babin, E., Lang, P., Bardet, E. (2013). Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(7), 853–859. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.3988>
134. Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ Preservation for Advanced Larynx Cancer: Issues and Outcomes. *J Clin Oncol* 2015; 33:3262.

135. 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+. *Laryngoscope* 2005; 115:629.
136. Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. *J Oncol Pract* 2018; 14:123.
137. Levendag PC, Teguh DN, Voet P, et al. Dysphagia disorders in patients with cancer of the oropharynx are significantly affected by the radiation therapy dose to the superior and middle constrictor muscle: a dose-effect relationship. *Radiother Oncol* 2007; 85:64.
138. Ljumanovic R, Langendijk JA, Hoekstra OS, et al. Pre- and post-radiotherapy MRI results as a predictive model for response in laryngeal carcinoma. *Eur Radiol* 2008; 18:2231.
139. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Rigante M, Artuso A, et al. Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review. *European Journal of Cancer* 2004;40(16):2383-8.
140. Liu M, Lawson G, Delos M, Jamart J, Chatelain B, Remacle M, et al. Prognostic value of cell proliferation markers, tumour suppressor proteins and cell adhesion molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2003;260(1):28-34.
141. Jäkel MC, Sellmann L, Dorudian MA, Youssef S, Füzesi L. Prognostic Significance of p53/bcl-2 Co-expression in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *The Laryngoscope* 2000;110(8):1339-45.
142. Saarilahti K, Kajanti M, Kouri M, Aaltonen L-M, Franssila K, Joensuu H. Cyclin A and Ki-67 expression as predictors for locoregional recurrence and outcome in laryngeal cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2003;57(4):986-95.

143. Lu FC, Xie XY, Yin XM, Gao YJ. [Expression and potential clinical significance of cytidine triphosphate: phosphocholine cytidyltransferase- $\alpha$  in oral squamous cell carcinoma]. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 2018 Apr 9;53(4):254-258. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2018.04.008. PMID: 29690696.
144. Hemdan T, Turker P, Malmström PU, Segersten U. Choline-phosphate cytidyltransferase- $\alpha$  as a possible predictor of survival and response to cisplatin neoadjuvant chemotherapy in urothelial cancer of the bladder. *Scand J Urol*. 2018 Jun;52(3):200-205. doi: 10.1080/21681805.2018.1439527. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29475387.
145. Gjaltema, R., de Rond, S., Rots, M. G., & Bank, R. A. (2015). Procollagen Lysyl Hydroxylase 2 Expression Is Regulated by an Alternative Downstream Transforming Growth Factor  $\beta$ -1 Activation Mechanism. *The Journal of biological chemistry*, 290(47), 28465–28476. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.634311>
146. Noda, T., Yamamoto, H., Takemasa, I., Yamada, D., Uemura, M., Wada, H., Kobayashi, S., Marubashi, S., Eguchi, H., Tanemura, M., Umeshita, K., Doki, Y., Mori, M., & Nagano, H. (2012). PLOD2 induced under hypoxia is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 32(1), 110–118. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02619.x>
147. Rydell R, Schalén L, Fex S, Elner Å. Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. *Acta oto-laryngologica* 1995;115(4):560-5.
148. Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2015;152(5):811-9.
149. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology* 2001;110(1):7-15.

150. Sapkota A, Gajalakshmi V, Jetly DH, et al. Indoor air pollution from solid fuels and risk of hypopharyngeal/laryngeal and lung cancers: a multicentric case-control study from India. *Int J Epidemiol* 2008; 37:321.
151. Marchand JL, Luce D, Leclerc A, et al. Laryngeal and hypopharyngeal cancer and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: results of a case-control study. *Am J Ind Med* 2000; 37:581.
152. Shangina O, Brennan P, Szeszenia-Dabrowska N, et al. Occupational exposure and laryngeal and hypopharyngeal cancer risk in central and eastern Europe. *Am J Epidemiol* 2006; 164:367.
153. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Paludetti G, Maurizi M. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. *European Journal of Cancer* 2005;41(5):683-93.
154. Tomasino R, Bazan V, Daniele E, Nuara R, Morello V, Tralongo V, et al. Biological characterization of laryngeal squamous-cell carcinoma. *Anticancer research* 1996;16(4B):2257-67.
155. Gale N, Zidar N, Kambič V, Poljak M, Cör A. Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 and p53 overexpressions in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta oto-laryngologica* 1997;117(sup527):105-10.
156. Pich A, Chiusa L, Navone R. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Annals of oncology* 2004;15(9):1319-29.
157. Choe, M. H., Min, J. W., Jeon, H. B., Cho, D. H., Oh, J. S., Lee, H. G., Hwang, S. G., An, S., Han, Y. H., & Kim, J. S. (2015). ERp57 modulates STAT3 activity in radioresistant laryngeal cancer cells and serves as a prognostic marker for laryngeal cancer. *Oncotarget*, 6(5), 2654–2666. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3042>
158. Yoshida, K., Sasaki, R., Nishimura, H., Okamoto, Y., Suzuki, Y., Kawabe, T., Saito, M., Otsuki, N., Hayashi, Y., Soejima, T., Nibu, K., & Sugimura, K. (2010). Nuclear factor-kappaB expression as a novel marker of radioresistance in early-stage laryngeal cancer. *Head & neck*, 32(5), 646–655. <https://doi.org/10.1002/hed.21239>

159. Lyu, X., Zhang, M., Li, G., Jiang, Y., & Qiao, Q. (2019). PD-1 and PD-L1 Expression Predicts Radiosensitivity and Clinical Outcomes in Head and Neck Cancer and is Associated with HPV Infection. *Journal of Cancer*, 10(4), 937–948. <https://doi.org/10.7150/jca.27199>
160. Nix P, Cawkwell L, Patmore H, Greenman J, Stafford N. Bcl-2 expression predicts radiotherapy failure in laryngeal cancer. *British journal of cancer* 2005;92(12):2185.
161. Zhang, D., Tang, D. G., & Rycaj, K. (2018). Cancer stem cells: Regulation programs, immunological properties and immunotherapy. *Seminars in cancer biology*, 52(Pt 2), 94–106. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2018.05.001>
162. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature reviews cancer* 2008;8(10):755.
163. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105.
164. Ahmed Nuzhat, Escalona Ruth, Leung Dilys, Chan Emily, Kannourakis George. Tumour microenvironment and metabolic plasticity in cancer and cancer stem cells: Perspectives on metabolic and immune regulatory signatures in chemoresistant ovarian cancer stem cells. *Seminars in Cancer Biology*. 2018;53:265–281. doi: 10.1016/j.semcancer.2018.10.002.
165. Abou-Antoun TJ, Hale JS, Lathia JD, Dombrowski SM. Brain Cancer stem cells in adults and children: cell biology and therapeutic implications. *Neurotherapeutics*. 2017;14(2):372–384. doi: 10.1007/s13311-017-0524-0.
166. Vahidian Fatemeh, Mohammadi Hamed, Ali-Hasanzadeh Mohammad, Derakhshani Afshin, Mostaan Masoud, Hemmatzadeh Maryam, Baradaran Behzad. MicroRNAs and breast cancer stem cells: Potential role in breast cancer therapy. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;234(4):3294–3306. doi: 10.1002/jcp.27246.
167. Li Jia J., Shen Michael M. Prostate Stem Cells and Cancer Stem Cells. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;9(6):a030395. doi: 10.1101/cshperspect.a030395.

168. Lenos KJ, Miedema DM, Lodestijn SC, et al. Stem cell functionality is microenvironmentally defined during tumour expansion and therapy response in colon cancer. *Nat Cell Biol.* 2018;20(10):1193–1202. doi: 10.1038/s41556-018-0179-z.
169. Markowska A, Sajdak S, Huczynski A, Rehlis S, Markowska J. Ovarian cancer stem cells: a target for oncological therapy. *Adv Clin Exp Med.* 2018;27(7):1017–1020. doi: 10.17219/acem/73999.
170. Pozzi V, Sartini D, Rocchetti R, et al. Identification and characterization of cancer stem cells from head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(2):784–798. doi: 10.1159/000430138.
171. Lee SH, Hyun SK, Kim HB, Kang CD, Kim SH. Potential role of CD133 expression in the susceptibility of human liver Cancer stem-like cells to TRAIL. *Oncol Res.* 2016;24(6):495–509. doi: 10.3727/096504016X14685034103950.
172. Du H, Pang M, Hou X, Yuan S, Sun L. PLOD2 in cancer research. *Biomed Pharmacother.* 2017;90:670–676. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.023.
173. Miyamoto K, Seki N, Matsushita R, et al. Tumour-suppressive miRNA-26a-5p and miR-26b-5p inhibit cell aggressiveness by regulating PLOD2 in bladder cancer. *Br J Cancer.* 2016;115(3):354–363. doi: 10.1038/bjc.2016.179.
174. Reis PP, Waldron L, Goswami RS, et al. mRNA transcript quantification in archival samples using multiplexed, color-coded probes. *BMC Biotechnol.* 2011;11:46. doi: 10.1186/1472-6750-11-46.
175. Noda T, Yamamoto H, Takemasa I, et al. PLOD2 induced under hypoxia is a novel prognostic factor for hepatocellular carcinoma after curative resection. *Liver Int.* 2012;32(1):110–118. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02619.x.
176. Gilkes DM, Bajpai S, Wong CC, et al. Procollagen lysyl hydroxylase 2 is essential for hypoxia-induced breast cancer metastasis. *Mol Cancer Res.* 2013;11(5):456–466. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-12-0629.

177. Eisinger-Mathason TS, Zhang M, Qiu Q, et al. Hypoxia-dependent modification of collagen networks promotes sarcoma metastasis. *Cancer Discov.* 2013;3(10):1190–1205. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0118.
178. Kurozumi A, Kato M, Goto Y, et al. Regulation of the collagen cross-linking enzymes LOXL2 and PLOD2 by tumor-suppressive microRNA-26a/b in renal cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2016;48(5):1837–1846. doi: 10.3892/ijo.2016.3440.
179. Sheng, X., Li, Y., Li, Y., Liu, W., Lu, Z., Zhan, J., Xu, M., Chen, L., Luo, X., Cai, G., & Zhang, S. (2019). PLOD2 contributes to drug resistance in laryngeal cancer by promoting cancer stem cell-like characteristics. *BMC cancer*, 19(1), 840. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6029-y>
180. Vaezi, A. E., Bepler, G., Bhagwat, N. R., Malysa, A., Rubatt, J. M., Chen, W., Hood, B. L., Conrads, T. P., Wang, L., Kemp, C. E., & Niedernhofer, L. J. (2014). Choline phosphate cytidyltransferase- $\alpha$  is a novel antigen detected by the anti-ERCC1 antibody 8F1 with biomarker value in patients with lung and head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*, 120(12), 1898–1907. <https://doi.org/10.1002/cncr.28643>
181. Yang, J., Zhang, Z., Zhao, Y., Cheng, J., Zhao, C., & Wang, Z. (2019). CCT  $\alpha$  is a novel biomarker for diagnosis of laryngeal squamous cell cancer. *Scientific reports*, 9(1), 11823. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47895-x>
182. Eskiizmir, G., Baskın, Y., Yalçın, F., Ellidokuz, H., & Ferris, R. L. (2016). Risk factors for radiation failure in early-stage glottic carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral oncology*, 62, 90–100. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.10.013>
183. Byrd, S. A., Xu, M. J., Cass, L. M., Wehrmann, D. J., Naunheim, M., Christopher, K., Dombrowski, J. J., Walker, R. J., Wirth, L., Clark, J., Busse, P., Chan, A., Deschler, D. G., Emerick, K., Lin, D. T., & Varvares, M. A. (2018). Oncologic and functional outcomes of pretreatment tracheotomy in advanced laryngeal squamous cell carcinoma: A multi-institutional analysis. *Oral oncology*, 78, 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.01.018>