



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

LARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN (E),
PROGESTERON (P), ANDROJEN (A)
RESEPTÖR VARLIĞININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra ALTUNAY ÜNAL

Antalya, 2024



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**LARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN (E),
PROGESTERON (P), ANDROJEN (A) RESEPTÖR
VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra ALTUNAY ÜNAL

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Gülay ÖZBİLİM

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TTU- 2023-6241 Proje No ile desteklenmiştir.**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesi ile karşılaştığım tüm zorluklarda bana yol gösteren, her zaman beni destekleyen, sevgili tez danışmanı hocam Prof. Dr. Gülay Özbilim'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve mesleki tecrübelerini benimle paylaşan ve üzerimde büyük emekleri olan Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Hep yanımda olan, yalnızca iş arkadaşlarım değil dostlarım olan, çok eğlenceli ve mutlu bir iş ortamı sağlayan çok sevdiğim tüm sevgili uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarım, Ahmet, Elif, Yiğitcan, İrem, Ayşen, Duygu, Tuğçe, Emin, Kübra, Selin, Saltuk, Yusuf ve Kerem'e,

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi, zaman ve emeklerini harcayan, her zaman uyum içinde çalıştığım tüm biyolog, teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize,

Beni büyük fedakarlıklarla bu günlere getiren, her zaman ve her kararında sonsuz sevgisiyle yanımda olan canım annem Yazgülü Altunay'a ve canım babam Ramazan Altunay'a, birlikte büyüdüğüm sırdaşım, arkadaşım canım kardeşim Funda Çakmak'a ve ne kadar büyüse de benim için hep minik tatlı kardeşim olan Irmak Altunay'a,

Hayatımı mükemmelleştiren, beni tahmin edemeyeceğim mutluluklara sürükleyen, sevgisine, duruşuna hayran olduğum canım sevgilim, biricik eşim Emin Ünal'a sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Çizelgeler Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Larinks Anatomisi	3
2.2. <i>Larinks Histolojisi</i>	6
2.3. <i>Larinks Embriyolojisi</i>	6
2.4. <i>Larinks Skuamöz Hücreli Karsinom</i>	7
2.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	7
2.4.2. Etiyoloji	9
2.4.3. Patogenez	12
2.4.4. Klinik özellikler	12
2.4.5. Histopatolojik Özellikler	13
2.4.6. Prognoz ve Prediktif Faktörler	26
2.4.7. Tedavi	32
2.5. <i>Larinks Skuamöz Karsinomunda Seks Hormon Reseptörlerinin Yeri:</i>	35
2.5.1. Östrojen Reseptörü (ER)	36
2.5.2. Progesteron Reseptörü (PR)	37
2.5.3. Androjen Reseptörü (AR)	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. <i>Etik Kurul</i>	39
3.2. <i>Olgu Seçimi</i>	39
3.3. <i>Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi</i>	40
3.4. <i>İmmünohistokimyasal Yöntem</i>	41
3.5. <i>İstatiksel Değerlendirme</i>	43
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA	67
6. SONUÇLAR	82
7. ÖZET	84
8. ABSTRACT	86
9. KAYNAKLAR	88

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

AJCC: American Joint Committe on Cancer

AR: Androjen reseptörü

BSHK: Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

CS: Cerrahi Sınır

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ENY: Ekstranodal Yayılım

ER: Östrojen Reseptörü

ER-alfa: Östrojen Reseptör Alfa

ER-beta: Östrojen Reseptör Beta

GER: Gastroözofageal Reflü

GSTM1: Glutasyon S-transferaz M1

H&E: Hematoksilen eozin

HPV: Human Papilloma Virus

KT: Kemoterapi

LEK: Lenfoepitelyal Karsinom

LFR: Laringofaringeal Reflü

LV: Lenfovasküler

PN: Perinöral

PR: Progesteron Reseptörü

PSHK: Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

RT: Radyoterapi

VK: Verrüköz Karsinom

WHO: World Health Organization



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1. Larinks Anatomisi (11).....	3
Şekil 2. 2. Larinks Karsinomu İnsidansı (1)	8
Şekil 2. 3. Supraglottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (1).....	14
Şekil 2. 4. Glottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (56)	15
Şekil 2. 5. Subglottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (56).....	16
Şekil 2. 6. İyi Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E (Hematoksilen Eozin), x20) (1)	17
Şekil 2. 7. Orta Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E, x10) (1)	18
Şekil 2. 8. Az Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E, x10) (1).....	18
Şekil 2. 9. Verrüköz Karsinomun Makroskopik Görüntüsü (1).....	19
Şekil 2. 10. Verrüköz Karsinomun Mikroskopik Görüntüsü (1)	20
Şekil 2. 11. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1) ..	21
Şekil 2. 12. Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)	22
Şekil 2. 13. İgşi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)	23
Şekil 2. 14. Adenoskuamöz Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1).....	24
Şekil 2. 15. Lenfoepitelyal Karsinomun Mikroskopik Görüntüsü (1)	25
Şekil 2. 16. Total Larenjektomi Spesmeni (Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi, 2024)	34
Şekil 4. 1. Cinsiyetlere Göre Sigara İçme Oranları.....	45
Şekil 4. 2. İmmünohistokimyasal ER +3 boyanması (x20)	49
Şekil 4. 3. İmmünohistokimyasal ER +2 boyanması (x40)	50
Şekil 4. 4. İmmünohistokimyasal ER +1 boyanması (x40)	51
Şekil 4. 5. ER negatifliği (ER x20)	52
Şekil 4. 6. PR negatifliği (PR x20).....	53
Şekil 4. 7. İmmünohistokimyasal AR +1 boyanması (x20)	54
Şekil 4. 8. AR negatifliği (AR x20)	55
Şekil 4. 9. Larinks Skuamöz Karsinomlu Hastaların Mortalite Yüzdeleri	56
Şekil 4. 10. Kontrol Dokuya (Meme Tümörü) Uygulanan İmmünohistokimyasal PR Boyası (x10).....	64

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2. 1. DSÖ Larinks Tümörleri Sınıflaması.....	7
Çizelge 2. 2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının T Evresi.....	29
Çizelge 2. 3. AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının N Evresi	31
Çizelge 2. 4. AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının M Evresi....	32
Çizelge 2. 5. AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının Evrelemesi	32
 Çizelge 3. 1. ER, PR ve AR Boyanma Kriterlerinin Derecelendirilmesi	42
 Çizelge 4. 1. Hastaların Cinsiyet Dağılımları	44
Çizelge 4. 2. Hastaların Yaş Ortalamaları.....	44
Çizelge 4. 3. Sigara İçme Durumunun Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi.....	45
Çizelge 4. 4. Hastalığın TNM Evrelemesine Ve Tümörün Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı.....	47
Çizelge 4. 5. Genel Sağkalım Verileri	60
Çizelge 4. 6. ER ile Diğer Prognostik Faktörlerin İlişkisi	63
Çizelge 4. 7. AR ile Diğer Prognostik Faktörlerin İlişkisi.....	66

1. GİRİŞ

Klasik laringeal skuamöz hücreli karsinom (SHK), yüzey epitelinden köken alan skuamöz farklılaşma gösteren malign epitelyal bir tümördür (1).

Larinks karsinomu, bronkojenik karsinomdan sonra respiratuar sistemin en sık görülen 2. malignitesidir (2) ve baş boyun malignitelerinin %25'ini oluşturmaktadır (3). Tüm malignitelerin ise %0,6'sını oluşturur (2). Görülme sıklığı 65 yaşında zirveye ulaşır (4). Larinks kanseri erkeklerde görülen tüm kanserlerin %2,2'sinden, kadınlarda ise %0,4'ünden sorumludur (5). Hastaların yaklaşık %96'sı erkektir (6). Nadiren çocuklarda da görülebilmektedir (3)(4). Ulusal kanser araştırma istatistikleri, SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)'e göre her yıl dünyada 12.250 kişi larinks kanseri tanısı almakta ve 3670'i buna bağlı olarak ölmektedir (7). Larinks kanserinin Türkiye'deki durumu ile ilgili veriler yeterli değildir.

En yaygın larinks karsinomu, SHK'dir (Siegel et al., 2020).

Larinks karsinomunun en önemli prediktif faktörlerinin sigara ve alkol kullanımı olduğu bilinmektedir. Ayrıca sigara ve alkol tüketiminin larinks karsinomu üzerinde sinerjistik bir etkisi vardır (8).

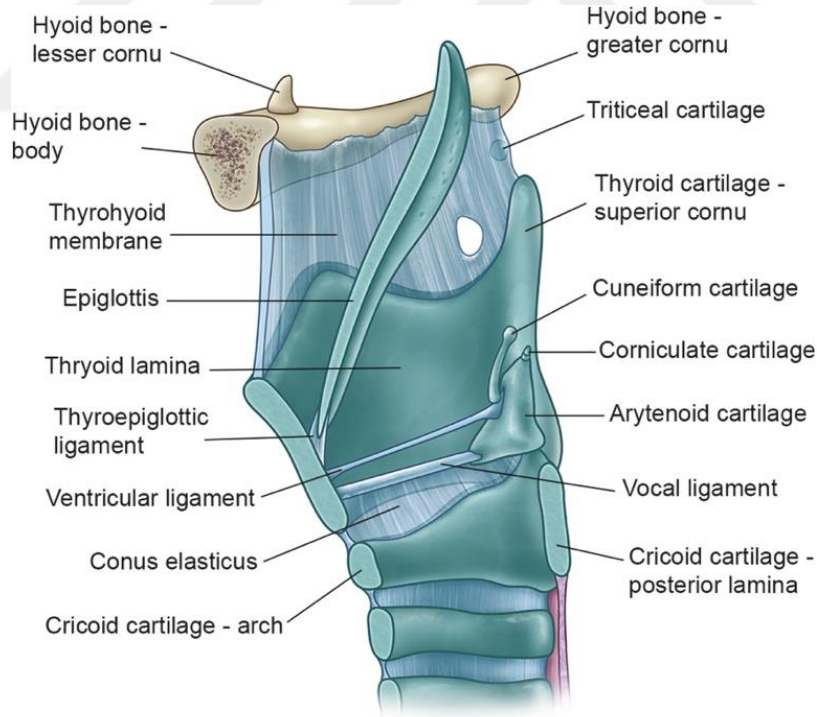
Larinksin pubertede fizyolojik değişiklikler gösteren ikincil seks organı olması, östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), androjen reseptörleri (AR) gibi seks hormon reseptörleri ile larinks karsinomu gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ER, PR ve AR ekspresyonu ile larinks SHK arasında prognostik açıdan anlamlı sonuçlar bulunması, hormon reseptörlerinin tıpkı diğer bazı karsinomlarda (prostat, meme karsinomları) olduğu gibi larinks SHK'nin de prognozu ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği konusunda tartışma başlatmıştır (2).

Çalışmamızda larinks SHK olgularının parafin bloklarından alınan kesitlerine, immunohistokimyasal olarak ER, PR, AR boyaları uygulanarak değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hastaların tüm verileri, histopatolojik özellikleri, evreleri, klinik bilgileri ve prognozları ile karşılaştırılmıştır. Planladığımız çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2020 yılları arasında larinks SHK tanısı almış ve opere olmuş 103 olgu dahil edilmiştir. Bu çalışmada larinks SHK olgularında, tümör dokusunda immünohistokimyasal olarak ER, PR, AR olup olmadığının saptanması amaçlanmıştır. Olgularımızda histopatolojik olarak tümörün diferansiyasyonu, çapı, lokalizasyonu (supraglottik, glottik, subglottik), lenfovasküler invazyonu tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların demografik bilgileri, uygulanan tedavi protokolleri, tanı anındaki evreleri, genel sağ kalım süreleri (overall survival-OS) ve hastalıksız sağ kalım süreleri (eventfree survival-EFS) bilgileri, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Medi-pis ve Mia-med sistemlerinden alınmıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız; larinks SHK hastalarında ER, PR ve AR ekspresyon varlığı ile progresyon tahmini, hasta takibi, seçilecek tedavi modaliteleri açısından farklılık olup olmadığını değerlendirip literatüre yeni veriler sağlamaktır. Planladığımız bu çalışmayla immunohistokimyasal bulgular ile literatür uyumluluğu değerlendirilmiştir. Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda vakada sınırlı sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmayla literatüre katkı sağlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larinks Anatomisi

Larinks yaklaşık 8 cm uzunlukta servikal CIII-CVI vertebraları hizasında prevertebral alanda yer almaktadır (9). Epiglotun ucu ve lateral sınırları ile ariepiglotik katlantıların üst kenarı larinksin süperior sınırını oluşturur. Anterior sınırını ise, epiglotun lingual yüzeyi, tirohyoid membran, ön kommissür, tiroid kıkırdak, krikotiroid membran ve krikoid kıkırdağın ön kavsi oluşturur. Posteriorunu; arka kommissür, aritenoid ve interaritenoid boşluk, krikoid kıkırdağın perikondriyumunu sınırlar. İnferior sınırdaki krikoid kıkırdağın alt ucu, lateral sınırdaki ariepiglotik katlantılar yer almaktadır (10) .



Şekil 2. 1. Larinks Anatomisi (11)

Larinks üç ana kompartmana ayrılır. Supraglottis; epiglotun ucu ile ventrikülün apeksindeki horizontal çizgi arasında kalan bölümdür. Bu bölümde epiglot, ariepiglotik katlantıların laringeal yüzü, aritenoid kıkırdaklar, ventriküler bantlar (yalancı vokal kordlar) ve ventrikül yer alır. Glottis; ventrikül ile vokal kordların serbest yüzünün 0,5-1 cm inferioruna kadar olan bölümdür. Bu bölümde vokal kordlar ile anterior ve posterior kommissür yer alır. Subglottis; vokal kordların 1 cm altından başlayıp krikoid kıkırdağın inferior halkası arasında kalan bölümdür.

Larinkste üç adet tek kıkırdak (tiroid, krikoid, epiglot kıkırdaklar), üç adet çift kıkırdak (aritenoid, kornikulat, kuneiform kıkırdaklar) bulunur (Şekil 2.1). Yaş ilerledikçe tiroid kıkırdakta ossifikasyon gelişir, fibroadipöz ve hematopoietik kemik iliği elemanları görülür. Tiroid kıkırdakta sadece ossifikasyon geliştiğinde komşu dokuya tümör yayılımı veya metastatik karsinom görülür. Bu durum akla, hyalin kartilajın anjiogenezi inhibe eden faktörler salgılaması nedeniyle neoplazi yayılımına dirençli olduğu düşüncesini getirmektedir.

Larinks kasları, ekstrinsik ve intrinsik olmak üzere iki gruba ayrılır. Ekstrinsik kaslar, larinks dışından kaynaklanarak larinkse yapışır; larinksin boyundaki yerleşimini belirlerler. Görünümleri nedeniyle strap (şerit, kayış) kaslar olarak adlandırılır. Bu kaslardan hyoid üstünde yer alanlar yardımcı çiğneme kasları olup larinksin yukarı hareketini sağlarlar; hyoid altında yer alanlar ise yardımcı solunum kaslarıdır ve larinksin aşağı hareketini sağlarlar. Deneyimli şarkıcılar ekstrinsik kaslarını istemli bir şekilde kullanarak ses kalitesini artırabilirler. Yutkunurken, soluk verirken ve tiz ses çıkarırken larinks yukarıya doğru hareket eder. Soluk alma sırasında ve kalın tonlarda ses çıkarırken ise larinks aşağıya doğru hareket eder.

İntrinsik kaslar, larinks iç kısmından kaynaklanan ve larinks içinde sonlanan kaslardır; vokal kordların pozisyonunu ve gerginliğini ayarlarlar. İntrinsik kaslar 3 grupta incelenebilir:

1- Adduktorlar: Vokal kordların içe doğru hareket etmesi ile glottisin kapanmasını sağlarlar. Posterior krikoaritenoid kas dışındaki tüm intrinsik larinks

kasları (lateral krikoaritenoid kas, transvers aritenoid kas, oblik aritenoid kas) adduktor etkilidirler.

2- Abduktor: Posterior krikoaritenoid kas larinksin tek açıcı kasıdır; solunum sırasında glottisi açar.

3- Tensorlar: Vokal kas ya da diğer adıyla tiroaritenoid kas, vokal kordun iç tensorudur. Bu kas vokal kordu izometrik olarak (boyu sabit iken) gerer.

Krikotiroid kas ise vokal kordun dış tensorudur; vokal kordu izotonik olarak (iç gerginliği sabit iken) boyunu uzatmak suretiyle gerer. Krikotiroid kasın kasılması ile krikoid kıkırdak krikoaritenoid eklem üzerinde yukarıya ve geriye doğru hareket ederek vokal kordların boyunu uzatır.

Larinksin innervasyonu vagal ve aksesuar sinirler aracılığı ile gerçekleşir.

Larinksin damarları eksternal karotid arterin dalı olan süperior laringeal arter, larinksin üst kısmının kanlanmasını; tiroservikal trunkusun dalı olan inferior laringeal arter ise larinksin alt kısmının kanlanmasını sağlar. Aynı isimli venler, bu arterlere eşlik eder. Glottik bölgenin lenfatik drenajının olmadığı ya da çok az olduğu kabul edilmektedir. Bu özelliği sayesinde supraglottis ve subglottis arasında bariyer görevi görmektedir (9).

2.2. Larinks Histolojisi

Larinks yüzeyi, goblet hücrelerinin aralarında bulunduğu silyalı kolumnar epitelle ve nonkeratinize çok katlı yassı epitelle döşelidir. Supraglottik ve glottik larinks çoğunlukla skuamöz epitelle kaplıdır. Supraglottisin alt yarısında ara ara yamalar halinde kolumnar epitel bulunur. Ventriküller ve subglottis silli kolumnar epitelle kaplıdır. Vokal kordlar hariç her yerde submukozal seromüköz bezler mevcuttur. Gerçek vokal kordlar musculus vokalis kasını içerirler. Vokal kordlarda lenfatikler ve tükrük bezleri bulunmaz. Kılcal damarlar ise az sayıda bulunur. Bu bölge reinke alanı olarak da bilinir. Bu, glottik karsinomların daha iyi prognoza sahip olmasını açıklamaktadır.

Epiglottis elastik kıkırdaktır, diğer larinks kıkırdakları ise hiyalin kıkırdaktır. Epiglottik fenestrasyonlar serömüköz bezleri barındırır. Epiglottik fenestrasyonlar ve ön kommissür, larinks karsinomlarının gırtlak dışına yayılabileceği zayıf bölgelerdir.

2.3. Larinks Embriyolojisi

Larinksin supraglottik bölümü üçüncü ve dördüncü brankial arklardan; glottis ve subglottis bölümleri ise, altıncı brankial arktan gelişir. Her birinin ayrı kökene ve bağımsız lenfatik dolaşıma sahip iki hemilarinksten (süperior ve inferior) oluştuğu öne sürülmektedir (12). Bu embriyolojik köken farkının, larinks karsinomu yayılımında önem kazandığı düşünülmektedir (13).

2.4. Larinks Skuamöz Hücreli Karsinom

Çizelge 2. 1. DSÖ Larinks Tümörleri Sınıflaması

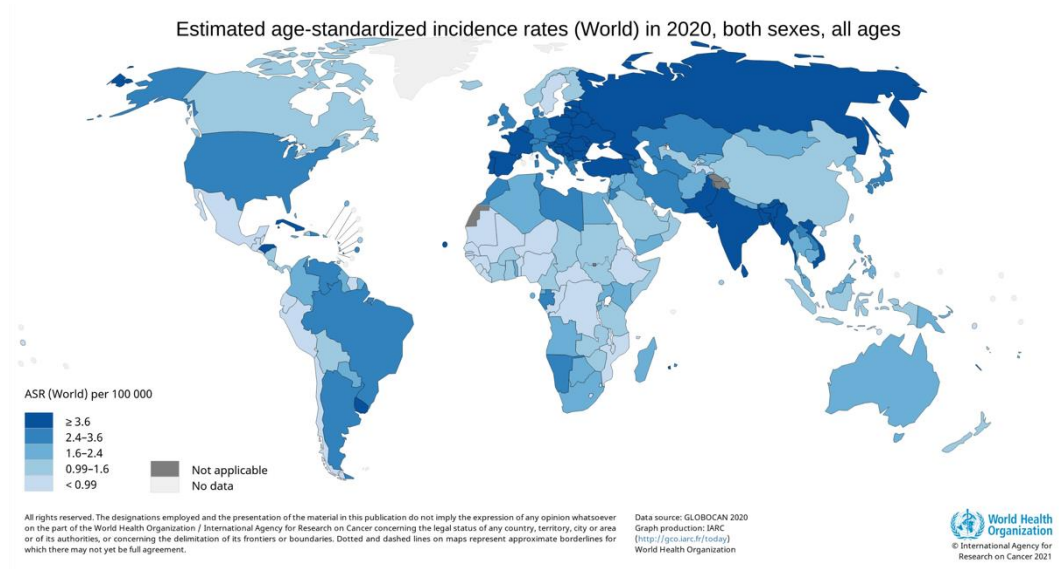
PREKÜRSÖR LEZYONLAR	
Skuamöz hücreli papillom	8052/0
Skuamöz hücreli papillomatozis	8060/0
Düşük dereceli displazi	8077/0
Yüksek dereceli displazi	8077/2
Karsinoma in situ	8070/2
SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLAR	
Klasik skuamöz hücreli karsinom	8070/3
Verrüköz karsinom	8051/3
Bazoloid skuamöz hücreli karsinom	8083/3
Papiller skuamöz hücreli karsinom	8052/3
İğsi skuamöz hücreli karsinom	8074/3
Adenoskuamöz karsinom	8560/3
Lenfoepitelyal karsinom	8082/3
LARİNGEAL KARTİLAJİNÖZ TÜMÖRLER	
Kondrom	9220/0
Kondrosarkom	9220/3

2.4.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Larinks kanseri, her yıl 12.000'den fazla yeni vakayla dünya çapında 1.000.000'dan fazla kişiyi etkilemektedir (7). Akciğer kanserinden sonra ikinci en sık görülen solunum yolu kanseridir (2) ve baş boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur (3). Dünyada tüm maligniteler arasında, erkeklerde %2,2, kadınlarda %0,4 oranında görülür. Larinks kanserlerinde erkek/kadın oranı 3.8:1'dir (14). Çocuklarda ise çok nadir olmakla birlikte literatürde bildirilen olgular mevcuttur (15), (16).

Coğrafi dağılıma göre insidansda değişiklikler görülebilmektedir. Erkek cinsiyette insidansın yüksek olduğu (yılda 10/100.000 veya fazla) yerler Orta ve Güney Avrupa, Güney Brezilya, Uruguay, Arjantin; insidansın düşük olduğu (yılda <1/100.000) yerler Güneydoğu Asya ve Afrika'dır (17), (18). Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı Kanser Dairesi Başkanlığı'nın yayınladığı 2015 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre larinks kanseri insidansı erkeklerde 6,6/100.000, kadınlarda 0,5/100.000 olarak bildirilmiştir. Erkeklerde tüm yaşlarda en sık görülen kanserler arasında larinks kanseri dokuzuncu sıradadır (19).

Larinks SHK'nin topografik yerleşimi, coğrafi dağılıma göre farklılıklar göstermektedir. Örneğin, Fransa, İspanya, İtalya, Finlandiya ve Hollanda'da supraglottik SHK baskın iken, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve İsveç'te glottik SHK daha fazla oranda görülmektedir. Japonya'da supraglottik ve glottik SHK'ler benzer oranda görülür (15), (20).



Şekil 2. 2. Larinks Karsinomu İnsidansı (1)

2.4.2. Etiyoloji

Sigara:

Larinks SHK, sıklık, süre ve paket yılı sayısı ve eş zamanlı yüksek miktarda alkol alımı açısından doza bağımlı bir şekilde sigara içimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sigara ve alkol tüketiminin sinerjistik etkileri vardır. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra ortalama riskte 2/3 azalma görülmektedir (8),(21). Araştırmalarda, kansere neden olan primer maddenin nikotinden ziyade katran, polisiklik aromatik hidrokarbonlar, benzopren ve nitrozamin olduğu görülmüştür (22).

Bir çalışmada sigara kullananlarda larinks karsinomunun 35 kat daha fazla olduğu ve alkolle beraber sigara kullanımında bu riskin 100 kat olduğu gösterildi (23).

Glutasyon S-transferazlar, faz II ksenobiyotik metabolizmasında yer alır ve oksidatif strese karşı koruma sağlar. GSTM1 (Glutasyon S Transferaz M1)'in 'null' fenotipi, tütünle ilişkili karsinojenlerin detoksifiye edilememesiyle sonuçlanır ve larinks SHK gelişme riskini artırır (24), (25).

Alkol:

Alkolün larinks karsinomu üzerindeki etkisi tüketilen alkol miktarıyla doğru orantılıdır. Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya ve Kore'de yürütülen 20 çalışmanın meta-analizinde günde 50 gram alkol tüketenlerin tüketmeyenlere göre 2 kat fazla, 100 gram tüketenlerin ise tüketmeyenlere göre 100 kat fazla larinks karsinomuna yakalandıkları belirtilmiştir (26).

Değişik çalışmalarda da viski, likör ve şarap yüksek riskli ajanlar olarak gösterilmiştir (27).

Sigara ve alkolün birlikte kullanımı larinks karsinomu üzerinde sinerjistik etkisi bilinmektedir (8) ve özellikle özellikle supraglottik tümör gelişiminde önemli rol oynamaktadır (28).

Çevresel faktörler:

Mesleki ve çevresel faktörler, larinks kanseri gelişiminde rol oynayabilir. Çiftçiler, odun işiyle uğraşanlar, hardal gazı işçileri, nikel işçileri, kömür işçileri, lastik işçileri, insektisit ile uğraşanlar, deri ve tekstil işçileri, krom madencileri, şoförler, benzinciler, boyacılar, asbestoz işiyle uğraşanlar, risk altındaki çalışanlar olarak değerlendirilmektedir (29),(30),(31) .

Elçi ve arkadaşları, Türkiye’de çeşitli meslek gruplarında larinks kanseri riskini araştırmış; üretim denetleyicileri, tekstil çalışanları, inşaat işçileri, belediye işçileri ve şoförlerde, özellikle supraglottik tümörlerin görülme riskinin arttığını göstermişlerdir. Ayrıca silika ve pamuk tozları, diesel ve benzin egzozu ile polisiklik aromatik hidrokarbonlara uzun süre maruz kalma sonucunda, larinks kanseri riskinin, özellikle supraglottik tümörlerin, belirgin olarak arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada asbest, formaldehit ve solventlere maruz kalma ile larinks kanseri riski arasında ilişki bulunamamıştır (32),(33).

Diyet:

Yetersiz beslenme sonucu larinks kanseri insidansının arttığı çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (28),(29). Sebze ve meyveden zengin diyetle beslenenlerde, A ve C vitaminlerinin koruyucu etkisine bağlı olarak larinks kanseri riskinin azaldığı gözlenmiştir (34),(28),(35). Ayrıca arıtılmış (rafine) tahılların tüketimi, larinks kanseri riski ile direkt ilişkili bulunurken, doğal haldeki tahıl ürünlerinin (tohumlar, kuru baklagiller) tüketimi ile larinks kanseri riski arasında ters orantı olduğu bildirilmiştir (36), (37). Pelucchi ve arkadaşları çalışmalarında, tüketilen lifli gıdaların miktarına ve türüne (sebze, meyve, tahıl ürünleri) göre, larinks kanseri görülme riskini araştırmışlardır. Diyetle lifli gıda tüketimi arttıkça, larinks kanseri riskinin azaldığı, özellikle sebze ve meyveden zengin diyetle bu azalmanın belirgin olduğu gösterilmiştir (36).

Radyasyon:

İyonize radyasyonun larinks kanserine neden olduğu ilk olarak 1930'da Von Ericken tarafından öne sürülmüştür (38),(39). Dozu, fraksiyonu, dağılım oranı, radyasyonun karsinojenik etkisine katkıda bulunan faktörlerdir. Tirotoksikoz ve tüberküloz lenfadenitinin radyasyonla tedavisi sonrasında bildirilmiş larinks SHK olguları da mevcuttur (29).

Baş boyun kanserlerinde, primer tedavi olarak radyoterapi uygulandıktan yıllar sonra oluşan tümörlerin, tam olarak kanıtlanamamakla birlikte, nüksten ziyade radyasyona bağlı olarak oluşan ikinci primer tümör olduğu iddia edilmiştir (38).

Viral Risk Faktörleri:

Yüksek riskli HPV (Human Papilloma Virus)'nin larinks skuamöz karsinomunun gelişiminde rolü olduğu belirtilmiştir (39). Birçok çalışma bu hastalarda kanser oluşma riskini, immün sistemin supresyonuna bağlamışlardır (40). Larinksin benign ve malign lezyonlarında, çeşitli tekniklerle HPV varlığı gösterilmiştir. Larinks kanserlerinde HPV pozitifliği %22 ile %83 arasında değişirken, normal larinks mukozasında da %7 ile %64 arasında pozitiflik olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (41).

HPV'nin onkojenik potansiyelinin, iki erken viral gen ürünü olan E6 ve E7 ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. E6 proteini p53; E7 proteini retinoblastom tümör supresör proteinlerine bağlanarak, onları inaktive eder. Bu etkileşimlerin afinitesi, HPV'nin onkojenik potansiyelinde farklılıklar gösterir. Yüksek riskli HPV'lerden (16,18,31,33) kaynaklanan E6 ve E7 proteinleri, Rb ve p53'e yüksek afinite ile bağlanırken, düşük riskli tiplerin (6,11) E6 ve E7 proteinleri, Rb ve p53'e düşük afinite ile bağlanır. Bununla birlikte HPV ile enfeksiyonun tek başına karsinogenez için yeterli olmadığı, HPV'nin diğer çevresel faktörlerle ortak hareket ettiği düşünülmektedir (22),(42), (43). Erken evre (evre 1-2) tümörlerin, geç evre

(evre 3-4) tümörlerden, glottik tümörlerin ise supraglottik tümörlerden daha yüksek oranda HPV pozitifliği gösterdiği saptanmıştır (43). Ayrıca iyi diferansiye karsinomlarla, HPV DNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı beraberlik gösterilmiştir (44).

Gastroözofageal Reflü (GER) ve Laringofaringeal Reflü (LFR):

Larinks SHK'nin gelişiminde reflünün önemli bir risk faktörü olduğu görülmüştür (45). Tütün, alt özofagus sfinkter basıncını düşürerek reflünün gelişimine neden olabilir (46). Sigara içmeyen glottik karsinomlu 21 hastanın %48'inde, on yıldan uzun süredir sigarayı bırakmış glottik karsinomlu 44 hastanın %16'sında reflü saptanmıştır (29). Sonuç olarak, GER ve LFR'nin, sigara ve alkol kullanmayan hasta popülasyonunda tek başına, kullananlarda ise bu ajanların reflü yapıcı etkilerine bağlı olarak, larinks kanseri etiyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (47).

2.4.3. Patogenez

Larinks SHK, kromozomal instabilite ve anöploidide yol açan çoklu genetik değişikliklerin sonucu olarak gelişir. Larinks SHK'de mikrosatellit instabilite nadirdir (48), (49). Tümörlerin %50'sinden fazlası p53 mutasyonlarını barındırır (50).

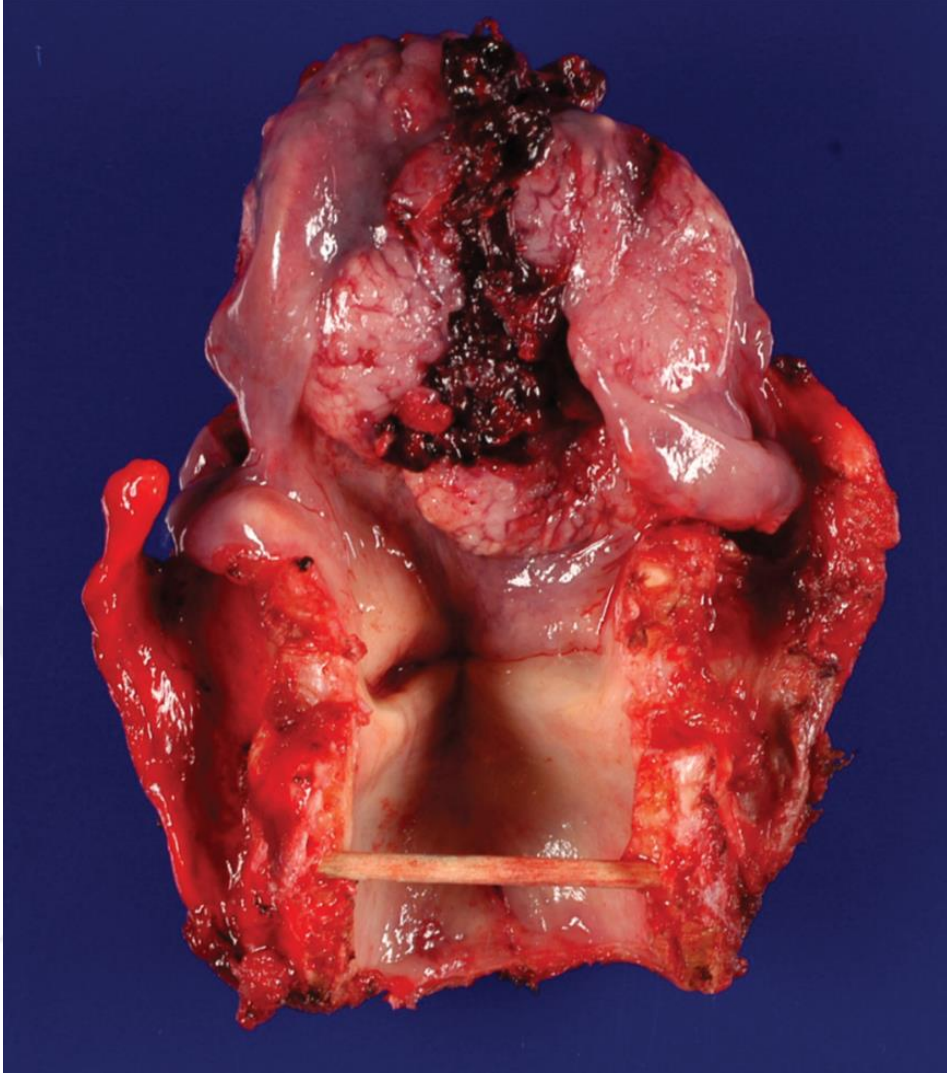
2.4.4. Klinik özellikler

Glottik tümörler genellikle ses kısıklığına neden olurlar. Boğaz ağrısıyla birlikte ses kısıklığı ise supraglottik tümörlerde yaygın bir bulgudur (51). Dispne, subglottik ve trakeal tümörlerde en sık görülen semptomdur (52),(53),(54). Hipofaringeal tümörler disfaji ve odinofajiye neden olur. Bu tümörlerin dörtte biri

boyunda kitleyle başvurmaktadır (55). Glottik SHK'ler larinks karsinomlarının %60-65'ini oluşturur. Çoğunluğu vokal kordların ön bölümünden gelişir. Sadece ön kommisüre lokalize tümörler çok nadirdir; ancak sekonder tutulum vakaların yarısında görülür. Glottik SHK'lerin en önemli belirtisi disfonidir; vokal kordun vibratuar özelliği küçük bir lezyondan etkilenebildiği için hastalığın erken aşamalarında bulgu verir. Vakaların %25'inde supraglottik, %25'inde subglottik yayılım görülür. Subglottik SHK'ler larinks karsinomlarının %5'inden azını oluşturur.

2.4.5. Histopatolojik Özellikler

SHK, larinks karsinomlarının %95'ten fazlasını oluşturur. Çok katlı skuamöz epitelden veya solunum epitelinin skuamöz metaplazisi sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla glottik ve supraglottik bölgeden köken alır. Makroskopik olarak ekzofitik, flat, endofitik, ülseröz, verrüköz, papiller şekilde görülebilir.



Şekil 2. 3. Supraglottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (1)



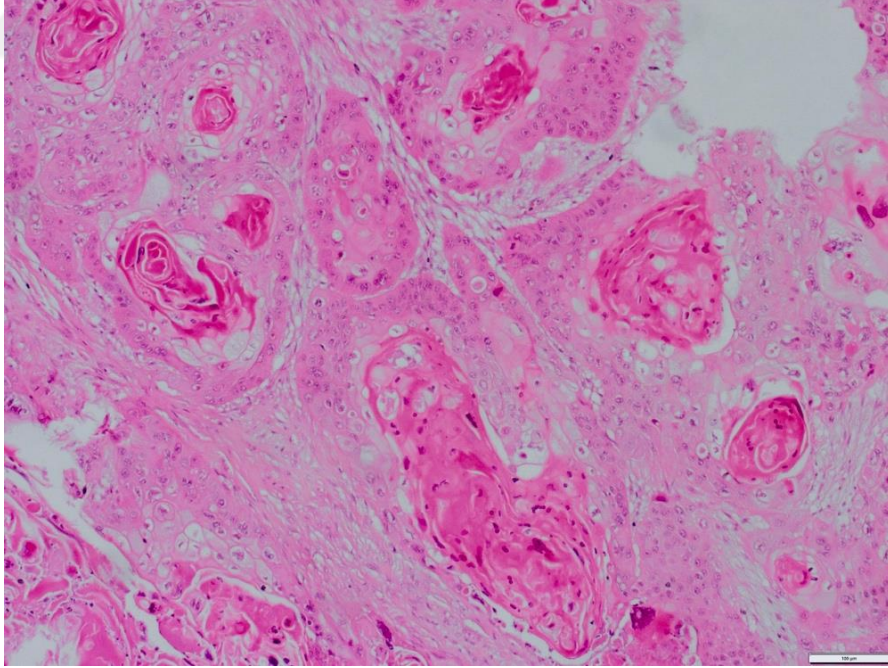
Şekil 2. 4. Glottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (56)



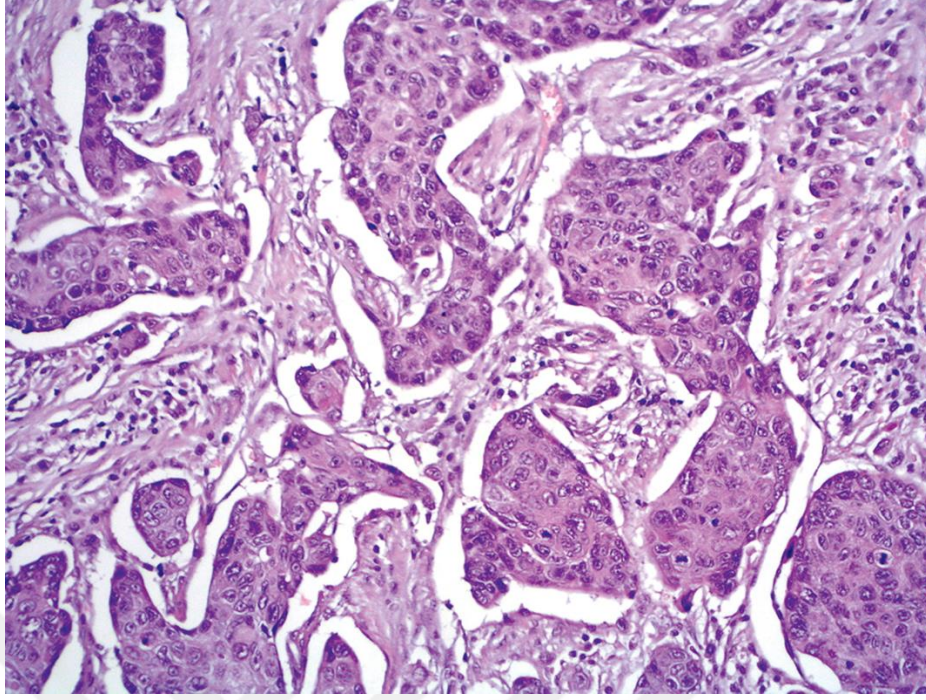
Şekil 2. 5. Subglottik Larinks Karsinomu Makroskopik Görüntüsü (56)

Mikroskopik olarak keratinizasyon, intersellüler köprüler ile karakterize skuamöz karsinomdur (56).

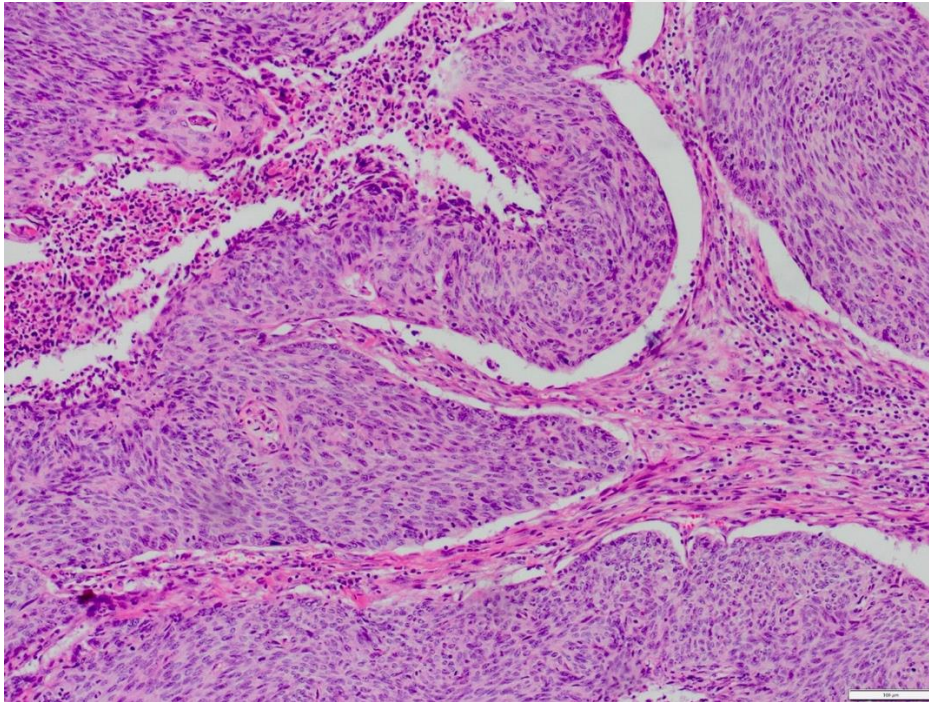
SHK'ler, diferansiasyon derecesi, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktivitelerine göre iyi, orta, az diferansiye şeklinde derecelendirilir. İyi diferansiye SHK normal skuamöz epitele benzer. Büyük, diferansiye keratinize hücreler ve genellikle tümörün periferinde küçük bazal tip hücrelerden oluşur. İntersellüler köprüler, keratin incileri ve yaygın keratinizasyon görülürken mitotik figürler seyrek (Şekil 2.6). Orta diferansiye SHK'de nükleer pleomorfizm daha belirgindir. Mitoz daha fazladır; anormal mitotik figürler içerebilir. Keratinizasyon oranı azalmıştır (Şekil 2.7). Az diferansiye SHK'de bazal hücreler sayıca baskındır, mitoz ve atipik mitoz sıktır. İntersellüler köprüler çok zor seçilir veya yoktur. Keratinizasyon sıklıkla minimaldir veya görülmez (Şekil 2.8). Keratinizasyon özellikle iyi diferansiye ve orta diferansiye SHK'de görülür.



Şekil 2. 6. İyi Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E (Hematoksilen Eozin), x20) (1)



Şekil 2. 7. Orta Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E, x10) (1)

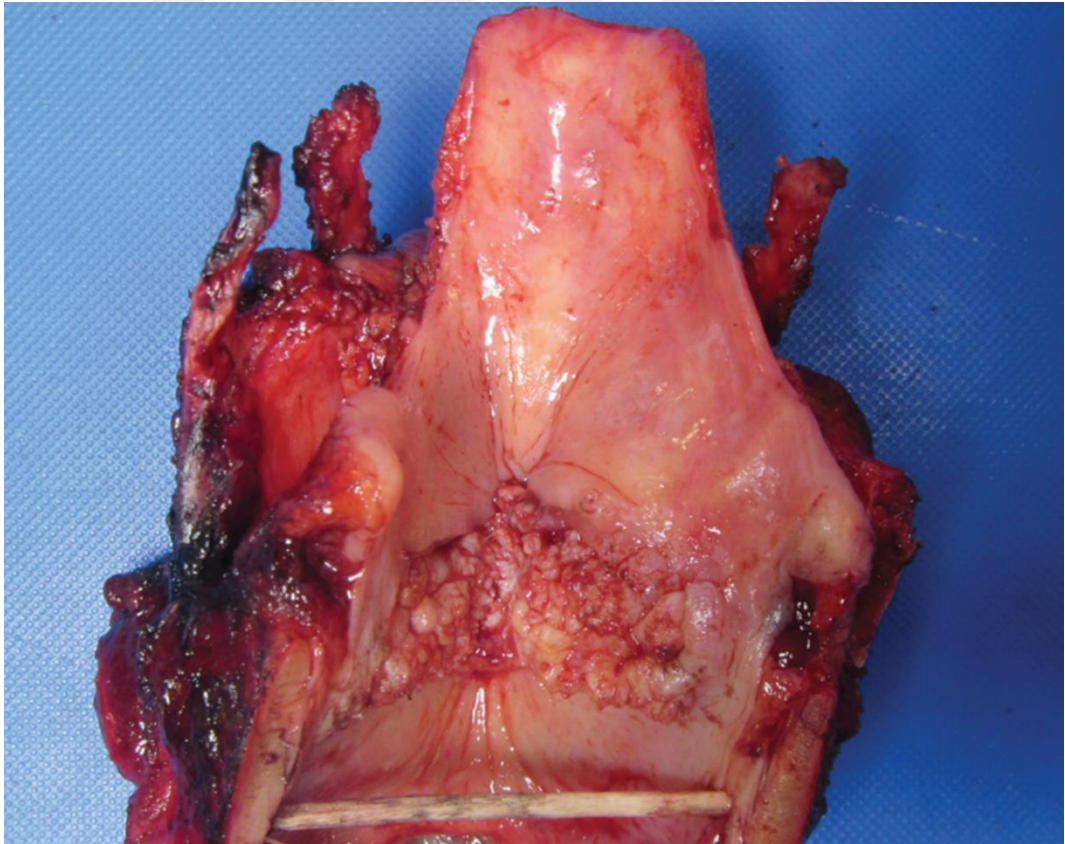


Şekil 2. 8. Az Diferansiye Skuamöz Hücreli Karsinom (H&E, x10) (1)

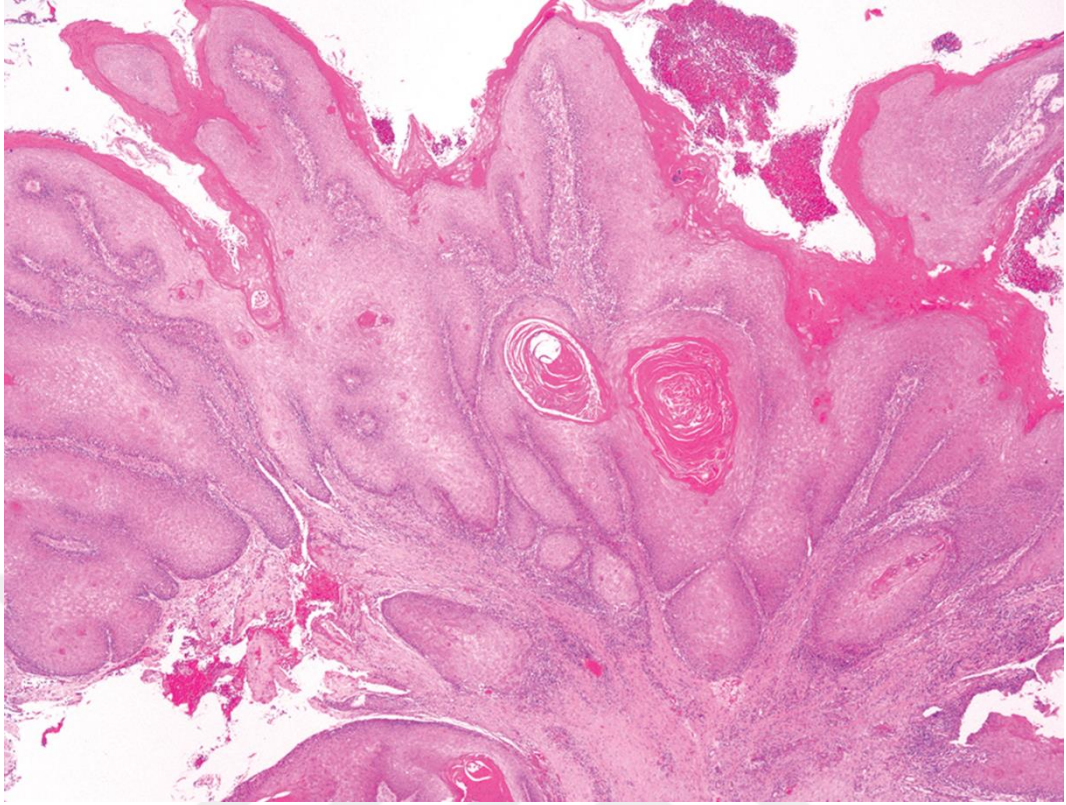
İnvazyon bölgelerinde büyüme paterni, ekspansif veya koheziv patern (tümör adaları şeklinde) ve infiltratif patern (dağınık küçük düzensiz kordlar veya tek hücre invazyonu) şeklindedir (56).

Verrüköz Skuamöz Hücreli Karsinom:

Verrüköz karsinom (VK), sivri keratinize bir yüzeye ve spesifik bir yapıya sahip, malignitenin sitolojik özelliklerinden yoksun ve yüzeysel yayılan ve dışarıya doğru itici şekilde büyümesiyle karakterize, iyi diferansiye, metastaz yapmayan skuamöz hücreli bir karsinomdur (Şekil 2.9, Şekil 2.10) (1). Larinks, ağız boşluğundan sonra baş ve boyunda VK'nin en sık görüldüğü ikinci bölgedir (57). Bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları %85-95'tir (58).



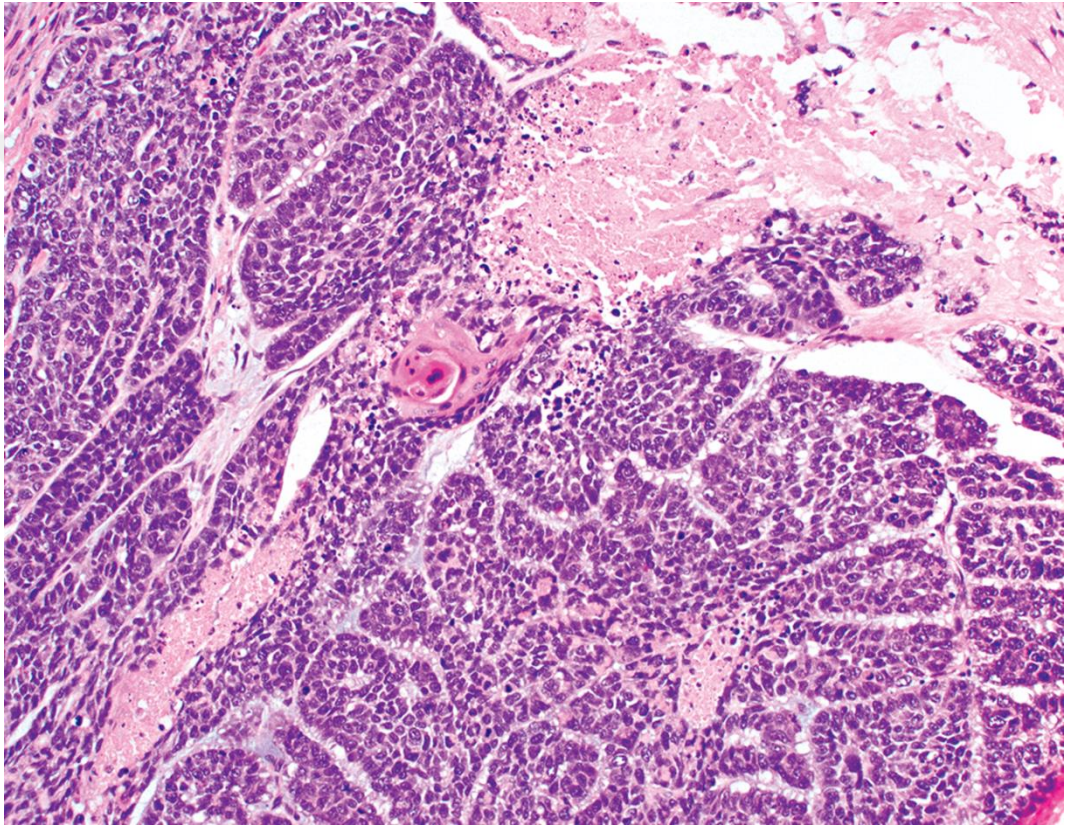
Şekil 2. 9. Verrüköz Karsinomun Makroskopik Görüntüsü (1)



Şekil 2. 10. Verrüköz Karsinomun Mikroskopik Görüntüsü (1)

Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom (BSHK):

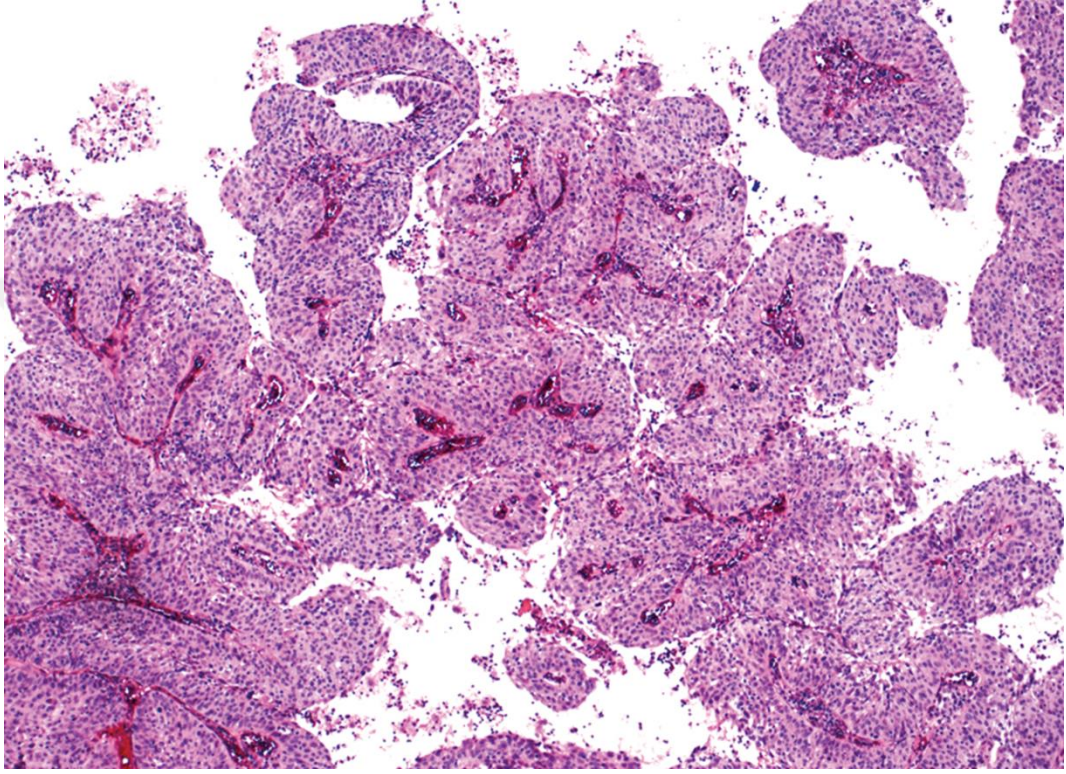
BSHK, belirgin bazaloid morfoloji, skuamöz farklılaşma ve agresif davranışla karakterize, SHK'nin bir formudur (Şekil 2.11). Sıklıkla supraglottik bölgeye yerleşimlidir. Klasik SHK'ye göre daha yüksek oranda nodal metastaz, uzak metastaz görülür, daha kötü prognoza sahiptir (59).



Şekil 2. 11. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)

Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom (PSHK):

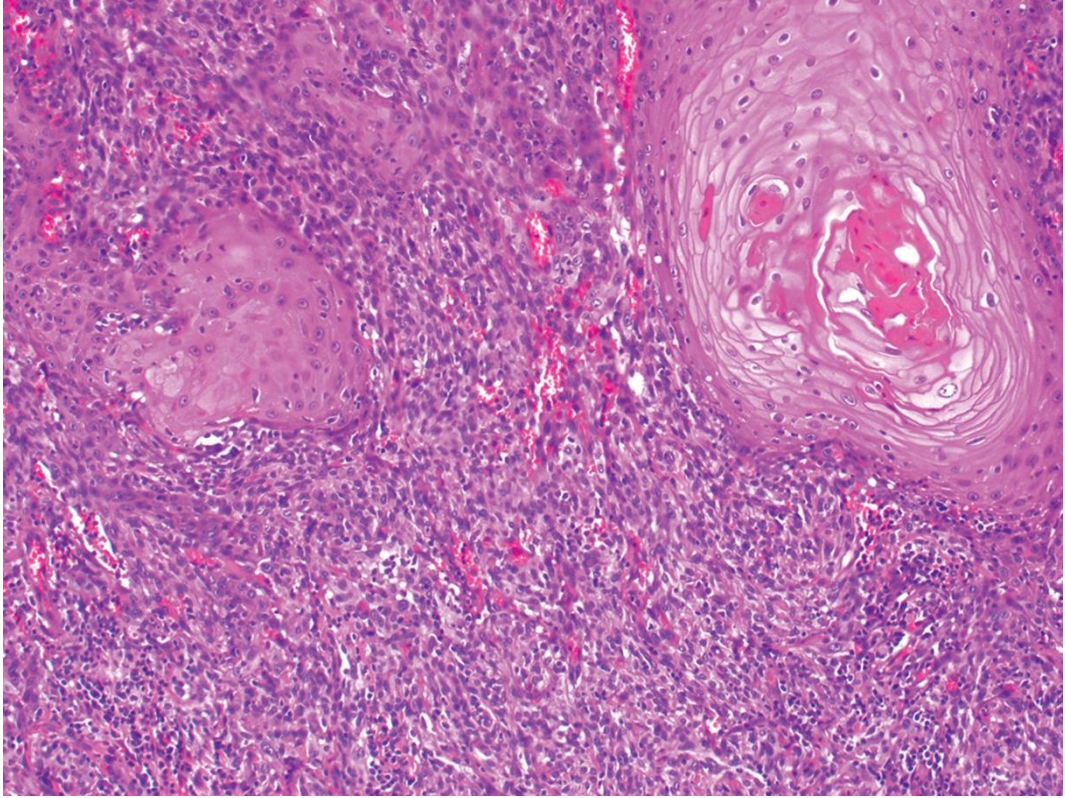
PSHK, malign çok katlı skuamöz epitel ile kaplanmış papiller yapılar şeklinde immatür skuamöz hücrelerle karakterize ekzofitik bir lezyondur (1) (Şekil 2.12). Klasik SHK'ye göre daha iyi prognoza sahiptir (60).



Şekil 2. 12. Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)

İğsi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom:

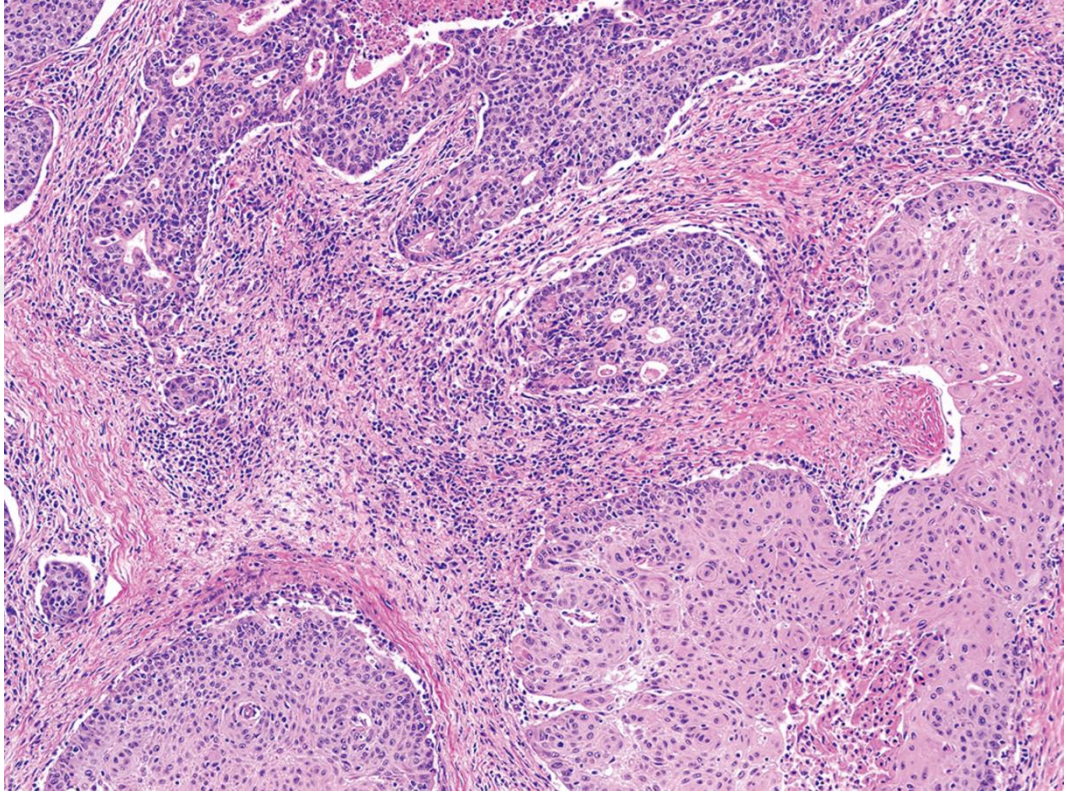
İğsi veya pleomorfik hücrelerden baskın SHK varyantıdır. Tüm laringeal kanserlerin %1'inden azını oluşturur. Sıklıkla glottis yerleşimlidir. Skuamöz epitelden köken alır ve epitelyal-mezenkimal transizyon ile iğsi diferansiasyon geliştirir (Şekil 2.13) (61).



Şekil 2. 13. İğsi Hücreli Skuamöz Hücreli Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)

Adenoskuamöz Karsinom:

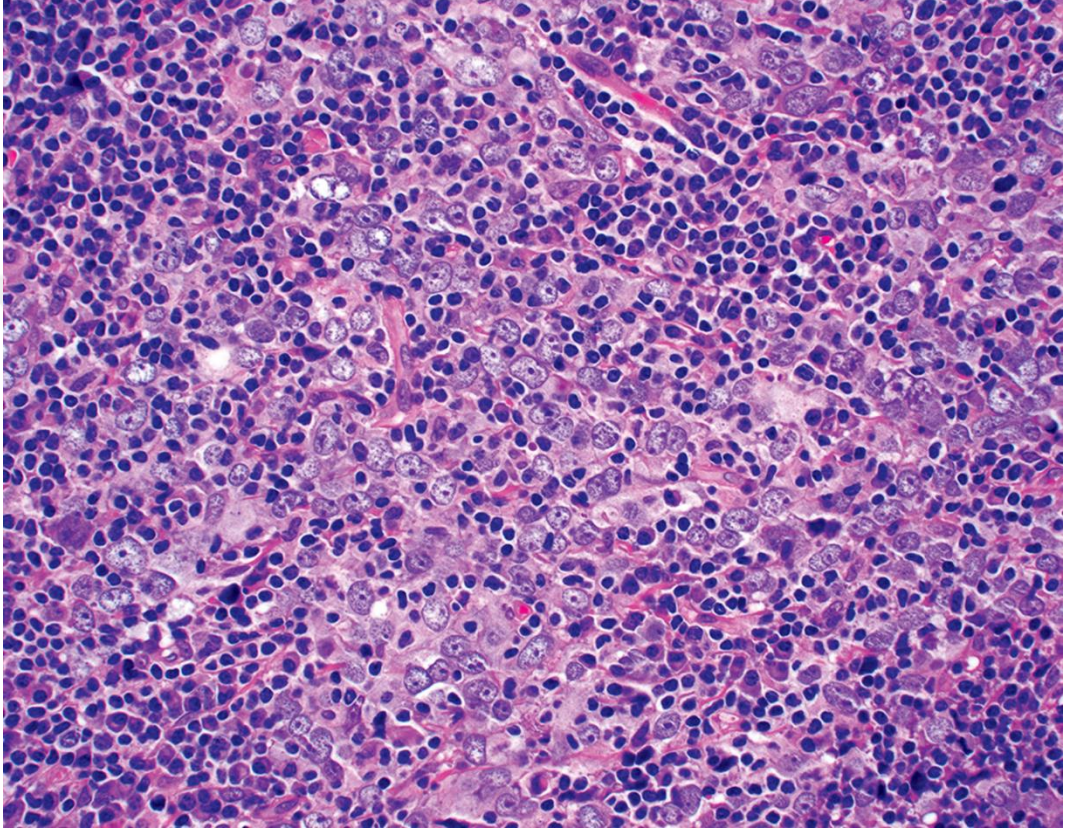
Yüzey epitelinden kaynaklı hem skuamöz hem glandüler diferansiasyon gösteren nadir bir malign tümördür (Şekil 2.14). Klasik SHK'ye göre daha agresif seyirlidir, rekürrens eğilimi yüksektir (62) .



Şekil 2. 14. Adenoskuamöz Karsinom Mikroskopik Görüntüsü (1)

Lenfoepitelyal Karsinom (LEK):

Morfolojik olarak nonkeratinize andiferansiye nazofaringeal karsinoma benzeyen SHK varyantıdır (Şekil 2.15). Larinks, hipofarinks ve trakeanın LEK'si nadirdir ve literatürde bildirilen 50'den az vaka vardır (63).



Şekil 2. 15. Lenfoepitelyal Karsinomun Mikroskopik Görüntüsü (1)

2.4.6. Prognoz ve Prediktif Faktörler

Glottik tümörler beş yılda %77, supraglottik tümörler %46, subglottik tümörler ise %53 sağkalım oranı gösterir (64).

Yaş:

Yaşın sağ kalım üzerindeki etkileri konusunda literatürdeki veriler tartışmalıdır. Bazı yazarlar daha genç hastalarda prognozun daha iyi olduğunu belirtirken, bazıları da yaşlılarda daha iyi olduğunu bildirmektedir. Genel olarak baş boyun kanser popülasyonunda genç yaş pozitif prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Lacy ve arkadaşlarının yaptığı 1030 baş boyun kanseri hastasından oluşan bir seride, genç hastaların orta yaşlı veya yaşlı hastalardan önemli ölçüde daha iyi beş yıllık sağkalım oranına sahip olduğu görüldü (65). Genç hastalarda ayrıca daha az nüks ve ikinci primer tümör geliştiği izlendi. Misono ve arkadaşlarının çalışmasında da genç yaşta daha iyi sağkalım gözlemlendi (66). Tersine, 1616 larinks SHK hastasından oluşan daha küçük bir Norveç serisinde, 70 yaşından küçük hastalarda nüks riskinin daha fazla olduğu gözlemlendi (67).

Cinsiyet:

Larinks karsinom bölgesi cinsiyete göre büyük farklılıklar gösterir. Kadınlarda supraglottik tutulum glottisten daha fazla görülmektedir. Bir çalışmada, glottik tümörlerin supraglottik tümörlere oranı erkeklerde 2.12:1 ve kadınlarda 0.56:1 bulunmuştur (68). Baş ve boyun kanserli 4005 hastayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, larinks kanserli kadınların nüks riski erkeklere kıyasla daha düşük görülmüştür (69). Hepsi primer radyoterapi ile tedavi edilen larinks SHK'li 1252 hastadan oluşan başka bir seride, çok değişkenli analizlerde, erkek cinsiyetinin kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (70).

Beslenme durumu:

Malnutrisyon, ileri evre laringeal kanserli hastalarda yaygın bir sorundur. Li ve arkadaşlarının larinks SHK'li 473 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmasında, tedavi öncesi düşük vücut kitle indeksi, bağımsız bir kötü prognostik faktör olarak kötü genel sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili bulundu ($P<0.001$) (71). Bu durum, hastanın immünitesi ile yakından ilişkilidir. Negatif nitrojen dengesindeki hastaların genel durumu daha kötüdür ve tedaviye daha az yanıt verir (72). Özellikle ameliyattan önceki 6 ay içinde %10'dan fazla kilo kaybı olan hastalar, majör postoperatif komplikasyonların ortaya çıkması açısından büyük risk taşımaktadır (73).

Performans durumu:

Yapılan çalışmalar komorbiditesi olan hastalarda genel sağkalımın önemli ölçüde daha kötü olduğunu göstermiştir (74). Boje ve arkadaşlarının yürüttüğü bir çalışmada, 12623 Danimarkalı baş ve boyun kanseri hastasından oluşan bir seride kötü genel durumun, kanserin tekrarlama riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (67). Hastanın performans durumu sadece prognozu değil aynı zamanda tedavi seçimini de etkileyebilir. Fonksiyonel kapasitesi azalmış hastalar cerrahi tedaviyi tolere edemeyebilir ve bu nedenle alternatif bir tedavi (örn. radyoterapi) alabilirler (75). Kemoradyoterapi 70 yaş üstü ve komorbiditesi olan hastalarda daha az kullanılmaktadır (76). Ayrıca bir komorbiditeye sahip olmak, daha yüksek postoperatif komplikasyon oranları ile ilişkilendirilmiştir (77).

İmmünolojik yanıt:

Laringeal kanserli hastaların hücrel immünolojik fonksiyonu sağlıklı kişilere göre daha düşüktür ve geç evredeki hastaların immünolojik fonksiyonu da erken evredeki hastalara göre daha düşüktür (78). Larinks kanserli birçok hastada immün defektler veya anormal immün reaksiyonlar vardır, ancak bu değişen immünite birden fazla mekanizmaya (alkol kötüye kullanımı, virüsler, yetersiz beslenme, yaşlanma vb.) bağlı olabilir. İmmünsüprese hastalarda olumsuz prognostik etkiyi destekleyen veriler mevcuttur (79).

Evre:

Evre sağkalımda en önemli faktördür. Evre yükseldikçe sağkalım süresi azalmaktadır (31). Laringeal kanserli hastaların tedavisi ve prognozu esas olarak lenf nodu tutulumuna göre belirlenir. En önemli prognostik gösterge, servikal lenf düğümlerinde metastatik kanserin varlığı veya yokluğudur. Bu hem Johansen ve arkadaşlarının (70) primer radyoterapi (RT) ile tedavi edilen 1252 larinks SHK hastasını içeren bir çalışmayla hem de Danimarka'da glottik larinks SHK'li 5001 hastayı inceleyen Lyhne ve arkadaşlarının (80) bulguları ile desteklenmektedir. Kontralateral veya bilateral lenf nodu tutulumu supraglottik primer tümörlerde daha sık görülür ve olumsuz bir prognoza işaret eder. Tutulan lenf düğümlerinin sayısı, boyutu ve seviyesi gibi, ekstrakapsüler yayılım da önemli bir prognostik göstergedir (81).

Çizelge 2. 2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 8. Baskıya Göre
Larinks Karsinomlarının T Evresi

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümöre ait herhangi bir bulgu yok
Tis	Karsinoma in situ
Supraglottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle birlikte supraglottisin bir alt bölgesine sınırlı tümör
T2	Larinks fiksasyonu olmaksızın supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, valleküla, priiform sinüs, vb) invaze tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya postkrikoid alan, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kartilajın iç perikondriumuna invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilaj ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özefagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış tümör
Glottis	
T1	Normal vokal kord hareketleriyle beraber vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör
T1a	Bir vokal korda sınırlı tümör
T1b	Her iki vokal kordu tutmuş tümör

Çizelge 2. 2. Devam. AJCC (American Joint Committee on Cancer) 2017 8.
Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının T Evresi

T2	Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketinde kısıtlılık
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kartilajın iç perikondriumuna invaze tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Tiroid kartilaj dış korteksine ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dil, strap kaslar, tiroid gland veya özefagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış tümör
Subglottis	
T1	Subglottise sınırlı tümör
T2	Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da kısıtlı
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör
T4a	Orta düzeyde lokal ileri hastalık Krikoid veya tiroid kartilaja ve/veya larinks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dil, strap kaslar, tiroid gland veya özefagus vb) invaze tümör
T4b	Çok ileri düzeyde lokal ileri hastalık Prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış tümör

Çizelge 2. 3.AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının N Evresi

Bölgesel Lenf Bezleri (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemedi
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Tek ipsilateral lenf nodu metastazı, 3 cm veya daha küçük ve ektranodal yayılım (ENY) negatif
N2	Tek ipsilateral lenf nodu metastazı, 3cm veya daha küçük ve ENY pozitif; veya 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük ve ENY negatif; veya multipl ipsilateral lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm'den küçük ve ENY negatif; veya bilateral/kontralateral lenf nodu metastazı, hepsi 6 cm'den küçük ve ENY negatif
N2a	Tek ipsilateral veya kontralateral 3 cm'den küçük lenf nodu metastazı ve ENY pozitif; veya tek ipsilateral lenf nodu 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük ve ENY negatif
N2b	Multipl ipsilateral lenf nodu metastazı, hepsinin çapı 6 cm'den küçük ve ENY negatif
N2c	Bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazı, hepsinin çapı 6 cm'den küçük ve ENY negatif
N3	6 cm'den büyük lenf nodu metastazı ve ENY negatif; veya tek ipsilateral lenf nodu, 3 cm'den büyük ve ENY pozitif; veya multipl ipsilateral, kontralateral/bilateral ENY pozitif lenf nodu metastazları
N3a	6 cm'den büyük lenf nodu metastazı ve ENY negatif
N3b	Tek ipsilateral lenf nodu, 3 cm'den büyük ve ENY pozitif; veya multipl ipsilateral, kontralateral/bilateral ENY pozitif lenf nodu metastazları
*ENY: Ekstra-Nodal Yayılım	

Çizelge 2. 4. AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının M Evresi

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

Çizelge 2. 5. AJCC 2017 8. Baskıya Göre Larinks Karsinomlarının Evrelemesi

Evreleme			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0, N1, N2	M0
	T1, T2, T3	N2	M0
Evre 4b	T4b	Herhangi bir N	M0
	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.4.7. Tedavi

Larinks karsinomunun tedavisindeki mevcut tedavi paradigmaları, mümkün olduğunca larinks koruyarak tedavi etmeye ve en iyi yaşam kalitesini sunan sonuçlara ulaşmaya odaklanmaktadır. Larinksin ses ve yutmadaki kritik rolü nedeniyle, erken evre larinks karsinomlu (T1 ve T2) hastaların tedavisinde hedef, hastalığın iyileştirilmesi ve yaşam kalitesini en üst düzeye çıkarmak için laringeal fonksiyonun korunmasıdır.

Erken evre karsinomlu (T1 ve T2) hastalarda endoskopik rezeksiyon ve açık parsiyel larenjektomi yöntemleriyle, larinks korurken aynı zamanda tam tümör rezeksiyonu sağlamak amaçlanmaktadır (82). İleri evre (T3 ve T4) hastalar için kemoradyoterapi tedavisi standart bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, seçilmiş hastaların tedavisinde cerrahi kritik bir rol oynamaktadır. İlerlemiş hastalığı ve zayıf fonksiyonu olan veya kemoradyoterapiye kontrendikasyonu olan kişiler için cerrahi, birincil tedavi olmaya devam etmektedir. Organ korumaya yönelik ilk yaklaşımdan sonra larinkste devam eden veya tekrarlayan hastalık için cerrahi tedavi şansı sunar.

Koruyucu laringeal cerrahi, erken evre larinks kanserli hastalara transoral lazer mikrocerrahi ve açık parsiyel larenjektomi gibi yaklaşımlarla yapılmaktadır. Koruyucu laringeal cerrahi yalnızca cerrahın güvenle tümörsüz sınırlara ulaşabildiği durumlarda yapılmalıdır. Koruyucu laringeal cerrahinin fonksiyonel sonuçları büyük ölçüde cerrahinin başarısına bağlıdır, çünkü eksik rezeksiyondan sonra postoperatif adjuvan radyasyon tedavisinin herhangi bir şekilde kullanılması, özellikle açık parsiyel larenjektomiden sonra fonksiyonel sonuçları tehlikeye atabilir (83), (84), (85).

Total larenjektomi, tiroid kıkırdak invazyonu, ekstralaringeal yayılımı olan hastalarda veya ciddi komorbiditeler nedeniyle organ koruma rejimlerine uygun olmayan ileri evre larinks kanserli hastalarda standart tedavidir (şekil 2.16). Her ne kadar total larenjektomi çoğu zaman tedavi için en iyi şansı sunsa da, sonuçları kalıcı bir trakeostomi ve doğal sesin kaybıdır. Total larenjektominin en sık görülen komplikasyonları yara enfeksiyonu ve faringokutanöz fistül olup, daha önce radyasyon tedavisi gören hastaların %50'ye varan kısmında meydana gelir (83).



Şekil 2. 16. Total Larenjektomi Spesmeni (Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji
Anabilim Dalı Arşivi, 2024)

2.5. Larinks Skuamöz Karsinomunda Seks Hormon

Reseptörlerinin Yeri:

Seks hormonları ile kanser ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. Seks hormon reseptörlerinin meme, prostat kanseri gibi bazı malign neoplazmalarda görüldüğüne dair net kanıtlar vardır. Bu tümörlerde seks hormon reseptörleri, biyokimyasal veya immünohistokimyasal testler kullanılarak rutinde değerlendirilmekte ve reseptör durumuna göre hormonal tedaviler verilmektedir.

Özellikle meme karsinomlarında cinsiyet hormon reseptörlerinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca seks hormon reseptörleri hepatosellüler karsinomlar, kolon kanseri ve malign melanomlar gibi çok çeşitli başka kanser türlerinde de bulunmuştur. Yapılan bazı çalışmalarda normal oral mukozada AR ekspresyonu immünohistokimyasal yöntemler kullanılarak tespit edilmiştir. Bu nedenle vokal kordlarda cinsiyet hormonu reseptörlerinin ekspresyonunu ortaya koymak için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Ayrıca kadınlarda ses kalitesindeki değişimin nedeninin de menstrüasyon ve menopoz dönemindeki hormonal değişiklikler olarak kabul edilmektedir. (86)

Larinksin pubertede fizyolojik değişiklikler gösteren ikincil seks organı olması (87), yapılan sınırlı sayıda çalışmada ER, PR ve AR ekspresyonu ile larinks SHK arasında prognostik açıdan anlamlı sonuçlar bulunması, hormon reseptörlerinin tıpkı diğer bazı karsinomlarda (prostat, meme karsinomları) olduğu gibi larinks SHK'nın prognozu ve tedavisinde de önemli rol oynayabileceği konusunu gündeme getirmiştir (87).

2.5.1. Östrojen Reseptörü (ER)

Östrojen reseptörleri (ER), intrasellüler proteinler olup, steroid hormonları, tiroid hormonları, D vitamini gibi nükleer reseptör ailesine ait tipik üyelerdir (88). Östrojen hormonu ekstrasellüler alandan hücre içine alınır ve hormon molekülüne bağlanarak hormon reseptör kompleksini oluşturur. Hormon-reseptör kompleksi aktifleştikten sonra, spesifik olarak, nükleus içinde yer alan hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu gerçekleştirir. Östrojen reseptörünün östrojen reseptör alfa (ER-alfa) ve östrojen reseptör beta (ER-beta) olmak üzere iki alt türü vardır ve bunlar farklı genler tarafından kodlanmaktadır. ER-alfa ağırlıklı olarak reproduktif dönemdeki kadın genital organlarında (meme, uterus, over gibi) eksprese edilirken, ER-beta her iki cinsiyette, erkeklerde kadınlardan daha az ölçüde olmak üzere diğer birçok dokuda (prostat, mesane, over ve kolon gibi) eksprese edilmektedir (89).

Östrojenin karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır. Östrojen, bazı durumlarda karsinomun ilerlemesini hızlandırıcı bazı durumlarda ise kanser hücrelerinin yayılımını inhibe edici olarak paradoksal bir rol oynar (90),(91),(92). Bu durum ER-alfa ve ER-beta'nın kanser patogenezinde zıt etkilere sahip olduğunu gösteren bulgularla açıklanabilir (93),(94). Çalışmalar meme ve jinekolojik kanser hücrelerinde ER-alfa aktivasyonunun tümör hücresi proliferasyonu ve büyümesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (95). Buna karşılık, ER-beta'nın ekspresyonu apoptozu teşvik eder, malign transformasyonu baskılar ve tümör hücresi büyümesini inhibe eder (96). Dolayısıyla **ER-alfa bir tümör promoteri olarak, ER-beta ise bir tümör baskılayıcısı olarak görev yapar**. Bu durum meme, over ve kolon tümörlerinde ER-beta ekspresyonunun daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren klinik değerlendirmelerle uyumludur (97), (98), (99). ER-alfanın larinks karsinomundaki rolü net bilinmemekle birlikte son dönemde yapılan bir çalışmada, larinks SHK'de ER-alfa ekspresyonunun, karşılık gelen normal dokulara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir (100). Benzer bir çalışmada, malign minör tükürük bezi tümörlerinde pozitif ER ekspresyonu görülmüştür (101). Tüm

bu bulgular larinks karsinomunda ER-alfa ekspresyonunun değerlendirilmesinin prognoza ışık tutabileceğini dışındırmektedir.

2.5.2. Progesteron Reseptörü (PR)

Progesteron reseptörü (PR), nükleer reseptörlerin steroid hormon reseptörü alt ailesinin bir parçasıdır. Hormon-reseptör kompleksi aktive olduktan sonra nükleus içindeki hormon yanıt elementleri olarak isimlendirilen kısa DNA sekanslarına bağlanarak, fizyolojik hormon aktivitesini sağlayan transkripsiyonu geręekleřtirirler (102).

PR'nin de tıpkı ER gibi biręok kanserin gelişiminde etkili olduğu bilinmektedir. Progesteron, endometriumda östrojene bağlı büyümeyi antagonize eder ve yetersiz progesteron etkisi, endometrium kanseri riskini ęarpıcı biçimde artırır. Normal meme dokusunda ve meme kanserinde progesteron proliferatif ve kanserojen etki gösterir (103). Ayrıca PR'nin over, prostat, tiroid kanserlerinde ve leiomyomun gelişiminde rol aldığına dair ęalıřmalar mevcuttur (104).

2.5.3. Androjen Reseptörü (AR)

Androjen erkek cinsiyet farklılaşmasında, prostat gelişimi ve karsinogenezinde önemli rol oynayan bir steroid hormondur. Hücre döngüsünde ve apoptozda rol oynayan, özofagus ve laringeal karsinogeneizde olası bir role sahip olan ER ve PR ile aynı mekanizma yoluyla etki ederler (105).

Androjen tarafından düzenlenen gen ekspresyonu, ligand bağımlı bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan androjen reseptörünün etkisiyle geręekleřir (106).

AR, orofaringeal skuamöz hücreli karsinom ve tükürük bezi tümörleri dahil olmak üzere baş boyun bölgesi kanserlerinde ekspresyon göstermektedir (107). Daha önce yapılan bir ęalıřmada da, tükürük bezi duktus karsinomu tanılı 6 hastada

ve karsinoma ex pleomorfik adenom tanılı 14 hastada AR'nin ekspresyonu gösterilmiştir (108).

Ayrıca AR'nin yüksek ekspresyonu onkogenez ile ilişkilidir (109).

Tüm bu bilgilerle birlikte AR'nin, larinks kanserindeki hücreler üzerinde büyümeyi teşvik edici bir etki gösterdiğine dair çalışmalar, larinks karsinomunda AR'nin prognoza etki edebileceği yönündeki görüşleri güçlendirmektedir (110), (111).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (21/09/2022 Tarihli, KAEK-566 sayılı karar) yapılmıştır. Veri kullanım izni 26.05.2023 tarihinde alınmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2020 yılından itibaren geriye dönük olarak hastane sisteminden tarama yapılarak bulunan larinks skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 103 olgu dahil edilmiştir. Bu olgulara ait tüm hemotoksilen eozin boyalı prepatlar ışık mikroskopunda tekrar incelenip histolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirme ile tümör histopatolojisi, lenf düğümü tutulumu, lenfovasküler ve perinöral invazyon varlığı, cerrahi sınır pozitifliği tekrar belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal çalışma için her olgudan 1 adet parafin blok seçilmiştir. Blok seçimi yapılırken yeterli tümör dokusu içeren, tümör histopatolojisini daha iyi temsil eden, kanama, nekroz ve koter artefaktının daha az görüldüğü bloklar dikkate alınmıştır. Hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi öncesi ve sonrası uzak ya da bölgesel metastaz varlığı, ölüm tarihleri, sigara öyküsü ve sağkalım bilgileri hastane dosya arşivinden, Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sisteminden ve ulaşılabildiği kadarı ile telefonla hasta yakınlarından öğrenilip kaydedilmiştir.

3.3. Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak değerlendirilmiştir.

Yaş: Yıl cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Tanı: Skuamöz hücreli karsinom ve bazaloid skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmiştir.

Tanı yılı: Yıl cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Prosedür: Parsiyel larenjektomi ve total larenjektomi olarak değerlendirilmiştir.

Lateralizasyon: Sağ ve sol olarak değerlendirilmiştir.

Diferansiyasyon: Keratinize ve nonkeratinize olarak değerlendirilmiştir.

Grade: Grade 1, Grade 2 ve Grade 3 olarak değerlendirilmiştir.

Tümör boyutu: Milimetre cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Lokalizasyon: Supraglottik, glottik ve infraglottik olarak değerlendirilmiştir.

Perinöral invazyon: Saptanmadı ve mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Lenfovasküler invazyon: Saptanmadı ve mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Sigara kullanımı: Paket x yıl cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Cerrahi sınır durumu: Tümör yok ve tümör mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Uzak metastaz varlığı: Saptanmadı ve mevcut olarak değerlendirilmiştir.

Yaşam: Hayatta ve hayatta değil olarak değerlendirilmiştir.

Sağkalım: 5 yıllık sağkalım olarak ve ay cinsinden total sağkalım olarak ayrıca değerlendirilmiştir.

Patolojik evre: Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem

Çalışmaya alınan hastaların her birinden bir adet olmak üzere parafin blokların 4 mikronluk kesitleri H&E ile boyanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı mikroskopları (Olympus Bx53) ile bir uzman patolog ve patoloji uzmanlık öğrencisi tarafından incelenmiştir. İncelenen preparatların ait oldukları bloklardan immünohistokimyasal değerlendirme için Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait mikrotom cihazları kullanılarak her hastadan seçilen bir parafin bloktan alınan kesitler pozitif şarjlı lamalara alınarak 4 mikronluk kesitler alınmıştır. Alınan kesitler 50 °C'de bir gece boyunca bekletilmiştir. Alınan kesitlerde immünohistokimyasal ER, PR ve AR antikoru tam otomatik DAKO boyama makinesinde standart prosedür kullanılarak yapılmıştır.

Uygulanan immunohistokimya prosedürü:

1. Olgulara ait seçilmiş birer adet parafin bloktan 5 mikronluk kesitler pozitif şarjlı lama alınır.
2. İki aşamalı olarak sırasıyla 8 ml Clearify Clearing Agent'ta 26.84°C'de 18 saniye üst inkübasyon, 17 dakika alt inkübasyon ve 3 dakika distile suda inkübasyon sonrası deparafinizasyon işlemi tamamlanır.
3. Kesitler distile su ile yıkanır.
4. Kesitler 97 °C sıcaklıkta antijen retrieval solüsyonunda 32 dakika kaynatılır.
5. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.
6. ER, PR ve AR spesifik primer antikoru kesitler üzerine uygulanır. 20 dakika inkübasyona alınır.
7. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.

8. Kesitler endojen peroksidaz blokaj solüsyonunda 3 dakika inkübasyona alınır.
9. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.
10. Sonrasında kesitler üzerine sekonder antikor uygulanarak kesitler 10 dakika bekletilir.
11. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
12. Kesitlere substrat kromojeni uygulanarak 5 dakika inkübasyona alınır.
13. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
14. Kesitlere hematoksilen uygulanarak karşıt boyama yapılır.
15. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
16. Kesitler entellan aracılığıyla lamel ile kapatılıp ışık mikroskopunda değerlendirilerek olgulara özel antikor skorları kayıt altına alınır.

Çizelge 3. 1. ER, PR ve AR Boyanma Kriterlerinin Derecelendirilmesi

0 puan	Boyanma yok veya tümör hücrelerinin en fazla %10'unda zayıf boyanma
1 puan	Tümör hücrelerinin %10-40'ında zayıf boyanma veya tümör hücrelerinin %40'ından azında orta düzeyde boyanma
2 puan	Hücrelerin %70'inden fazlasında zayıf boyanma, tümör hücrelerinin %40-70'inde orta düzeyde boyanma veya tümör hücrelerinin %10-40'ında güçlü boyanma
3 puan	Tümör hücrelerinin %70'inden fazlasında orta derecede boyanma veya %40'ından fazlasında güçlü boyanma

ER, PR ve AR immünohistokimya belirteci: ER, PR ve AR'nin nükleer ekspresyonu için hem boyanmanın yoğunluğu hem de pozitif hücrelerin yüzdesi dikkate alınıp bir puanlama sistemi kullanılmıştır: 0, tümör hücrelerinde boyanma yok veya en fazla %10'unda zayıf boyanma; 1, tümör hücrelerinin %10-40'ında zayıf boyanma veya tümör hücrelerinin %40'ından azında orta düzeyde boyanma;

2, hücrelerin %70'inden fazlasında zayıf boyanma, tümör hücrelerinin %40-70'inde orta düzeyde boyanma veya tümör hücrelerinin %10-40'ında güçlü boyanma; ve 3, tümör hücrelerinin %70'inden fazlasında orta derecede boyanma veya %40'ından fazlasında güçlü boyanma olarak değerlendirilmiştir (112).

Boyanma düzeyleri yoğunluklarına göre +1, +2, +3 şeklinde değerlendirilmiştir.

ER-alfa, PR ve AR için kontrol doku olarak meme tümörü dokusu kullanılmıştır.

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 25.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, 3 grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2006-2020 yılları arasında larinks SHK tanısı almış ve opere olmuş 103 hasta üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmaya 11'i kadın (%10,6), 92'si erkek (%89,4) olmak üzere 103 hasta dahil edilmiştir (Çizelge 4.1). Hastaların yaşları 33 ile 86 arasında değişmekte olup ortalama $60,66 \pm 9,96$ 'dır (Çizelge 4.2).

Çizelge 4. 1.Hastaların Cinsiyet Dağılımları

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	11	10,6
Erkek	92	89,4
Total	103	100,0

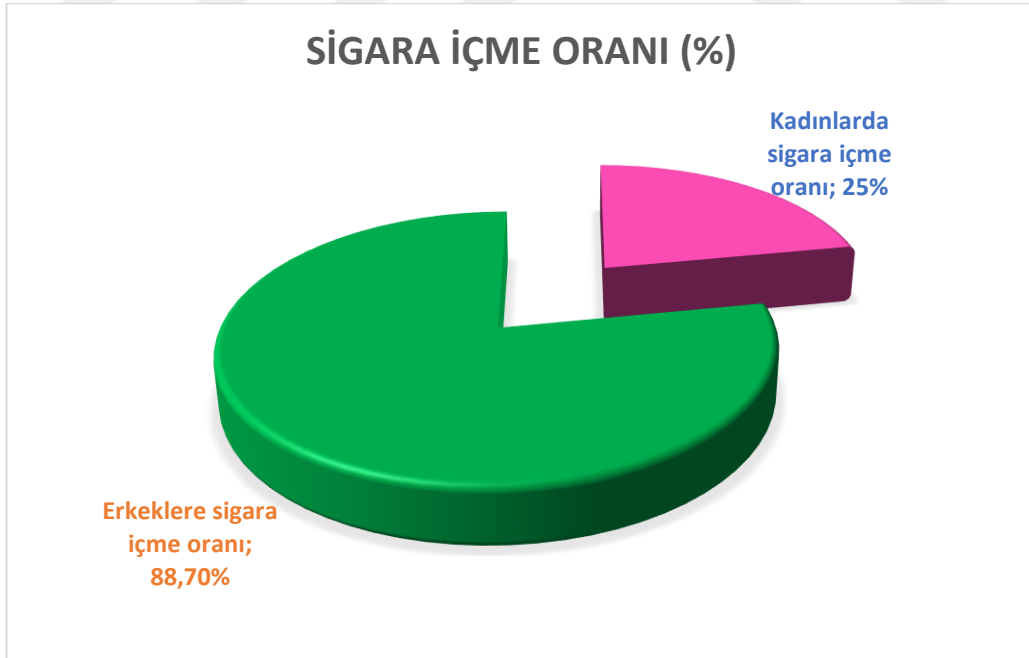
Çizelge 4. 2. Hastaların Yaş Ortalamaları

Yaş (Yıl)	Sayı (n)
Ortalama	$60,66 \pm 9,96$
Minimum	33
Maksimum	86

Hastaların ortalama sigara içme miktarı 36 paket/yıl (minimum=0, maksimum=175) olarak saptandı. Sigara içme durumunun cinsiyet açısından değerlendirilmesi çizelge 4.2’de gösterildi. Örneklemdaki kadınların %25’inin (n=6) erkeklerin ise %88,7’sinin (n=47) sigara içtiği saptandı (Çizelge 4.3, Şekil 4.1). Sigara içme durumunun erkeklerde kadınlara oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Çizelge 4. 3. Sigara İçme Durumunun Cinsiyet Açısından Değerlendirilmesi

Sigara içme durumu	Kadın (n)	%	Erkek (n)	%
İçmiyor	6	75,0	6	11,3
İçiyor	2	25,0	47	88,7
Total	8	100,0	53	100,0



Şekil 4. 1. Cinsiyetlere Göre Sigara İçme Oranları

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 80 kişiye total larenjektomi (%77,7), 23 kişiye parsiyel larenjektomi (%22,3) operasyonu gerçekleştirilmiştir. Tüm hastalar skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır.

Histopatolojik olarak hastaların patolojik T evreleri yeniden değerlendirildiğinde, 11 hastanın T1 (%10,7), 26 hastanın T2 (%25,3), 33 hastanın T3 (%32,0) ve 33 hastanın T4 (%32,0) evresinde olduğu görüldü (Çizelge 4.4).

N evrelemesine göre 71 hastanın N0 (%68,9), 7 hastanın N1 (%6,8), 15 hastanın N2 (%14,6) ve 10 hastanın N3 (%9,7) evresinde olduğu görüldü (Çizelge 4.4).

M evrelemesine göre ise 100 hastanın M0 (%97,1), 3 hastanın M1 (%2,9) olduğu saptandı (Çizelge 4.4).

Ortalama tümör buyutu $32,5 \text{ mm} \pm 14,1$ 'dir (Çizelge 4.4).

Tümörün differansiyon derecesine (grade) bakıldığında; 43 (%41,8) hastada grade 1 (iyi differansiye), 26 (%25,2) hastada grade 2 (orta differansiye), 34 (%33,0) hastada grade 3 (az differansiye) tümör mevcuttur (Çizelge 4.4).

Diğer histopatolojik karakteristiklerden lenfovasküler invazyon 52 (%50,5) hastada, perinöral invazyon 84 (%81,5) hastada izlenmiştir (Çizelge 4.4).

22 hastada (%21,4) operasyon sonrası cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği saptanmıştır (Çizelge 4.4).

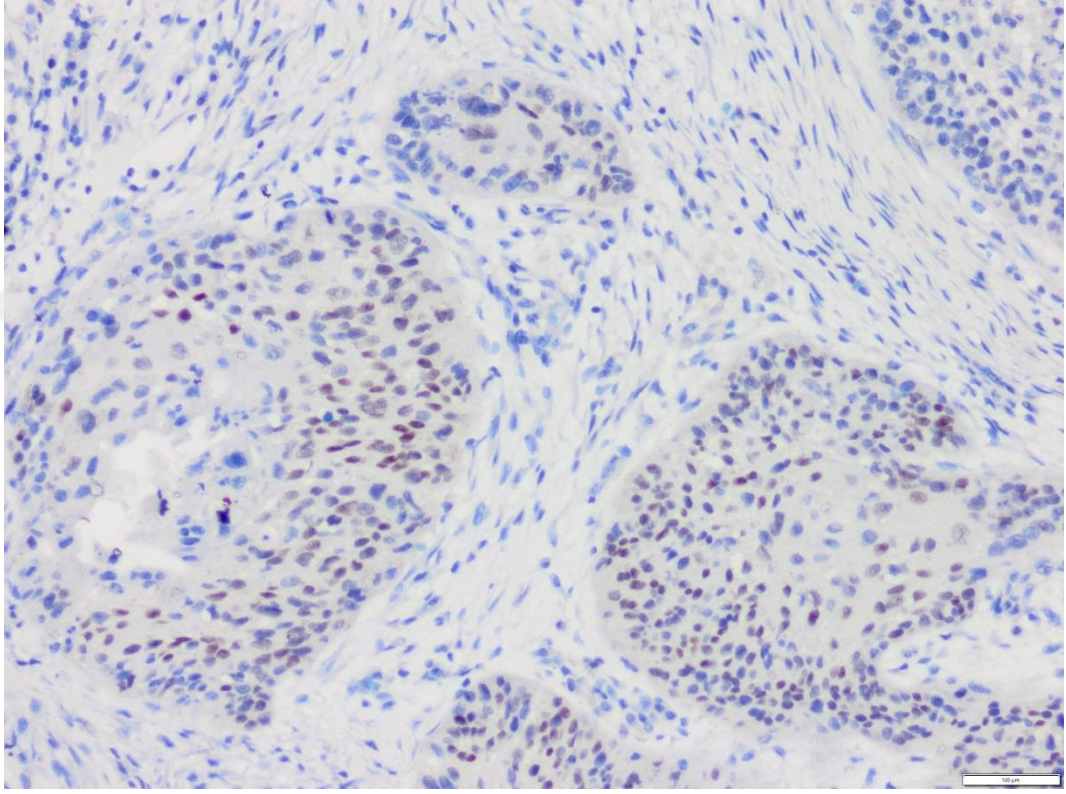
Çizelge 4. 4. Hastalığın TNM Evrelemesine ve Tümörün Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Operasyon türü	Total larenjektomi	80	77,7
	Parsiyel larenjektomi	23	22,3
ER-alfa	Var	13	12,7
	Yok	90	87,3
PR	Var	0	0,0
	Yok	103	100,0
AR	Var	4	3,9
	Yok	99	96,1
T evresi	T1	11	10,7
	T2	26	25,3
	T3	33	32,0
	T4	33	32,0
N evresi	N0	71	68,9
	N1	7	6,8
	N2	15	14,6
	N3	10	9,7
M evresi	M0	100	97,1
	M1	3	2,9
Grade	1	43	41,8
	2	26	25,2
	3	34	33,0
Perinöral invazyon	Var	84	81,5
	Yok	19	18,5
Lenfovasküler invazyon	Var	52	50,5
	Yok	51	49,5
Kemoterapi öyküsü	Var	49	47,6
	Yok	54	52,4

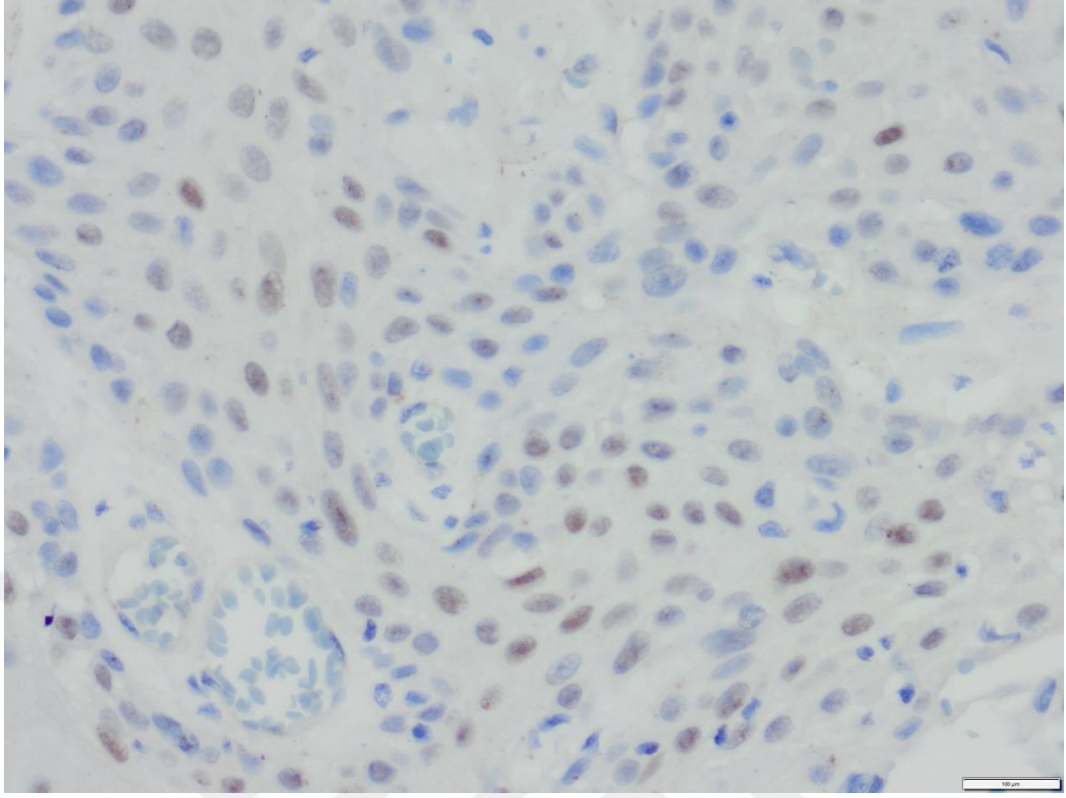
Çizelge 4. 4. Devam. Hastalığın TNM Evrelemesine Ve Tümörün Histopatolojik Özelliklerine Göre Dağılımı

Radyoterapi öyküsü	Var	66	64,1
	Yok	37	35,9
Diferansiyasyon	Keratinize	34	33,0
	Non-keratinize	69	67,0
Lokalizasyon	Supraglottik	28	27,2
	Glottik	29	28,1
	Subglottik	4	3,9
	Transglottik	42	40,8
Cerrahi sınır pozitifliği	Var	22	21,4
	Yok	81	78,6
Hayatta olma durumu	Yaşıyor	65	63,1
	Ex	38	36,9

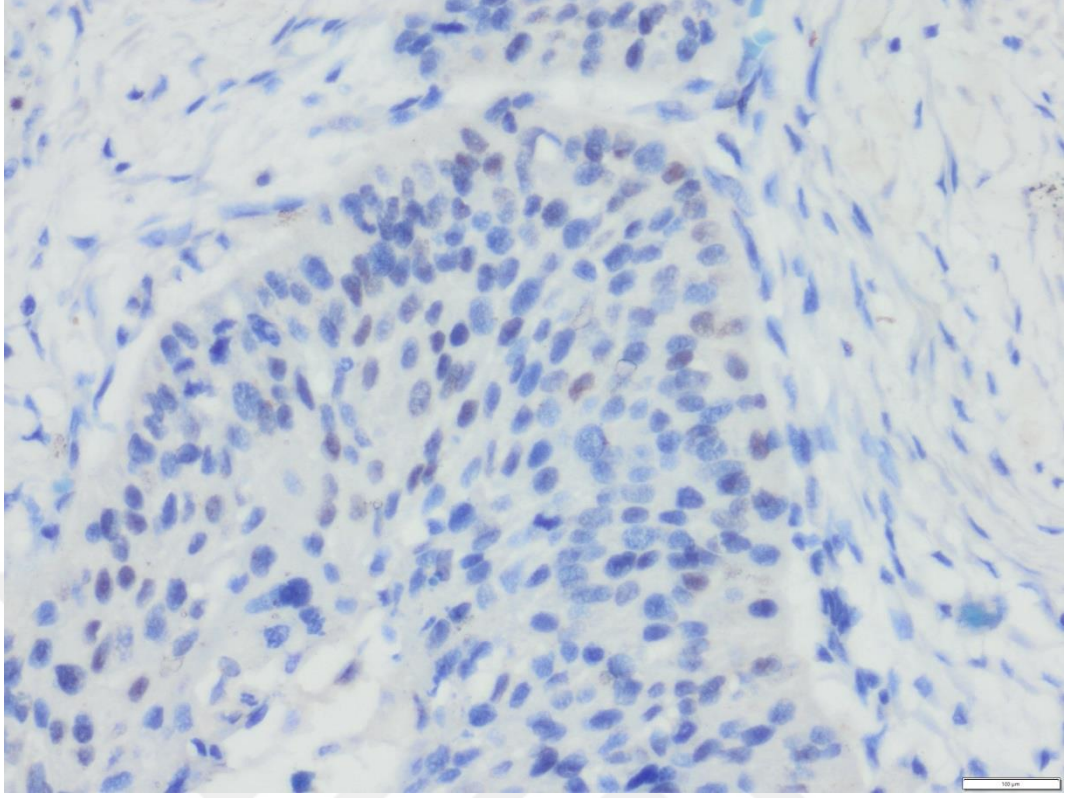
İmmünohistokimyasal olarak uygulanan ER-alfa ile tümör hücrelerinde 1 hastada +3 (Şekil 4.2), 3 hastada +2 boyanma (Şekil 4.3), 9 hastada +1 boyanma (Şekil 4.4) görülmüş olup 90 hastada pozitif boyanma görülmemiştir (Şekil 4.5).



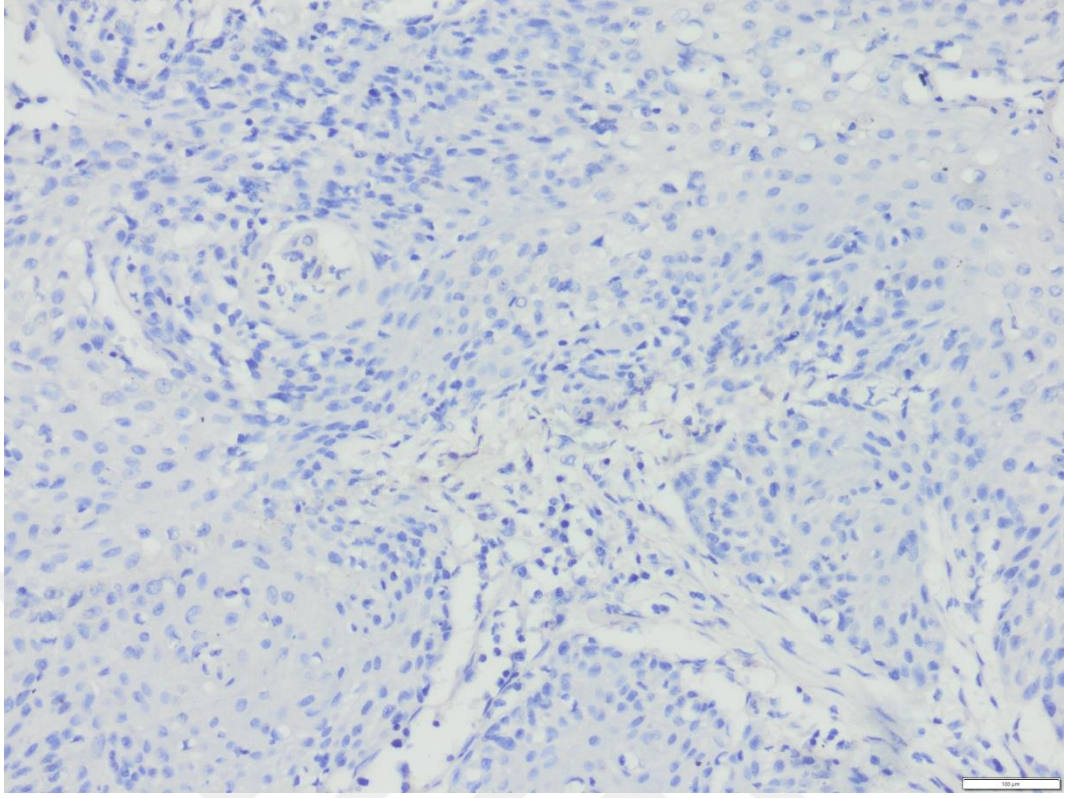
Şekil 4. 2. İmmünohistokimyasal ER +3 boyanması (x20)



Şekil 4. 3. İmmünohistokimyasal ER +2 boyanması (x40)

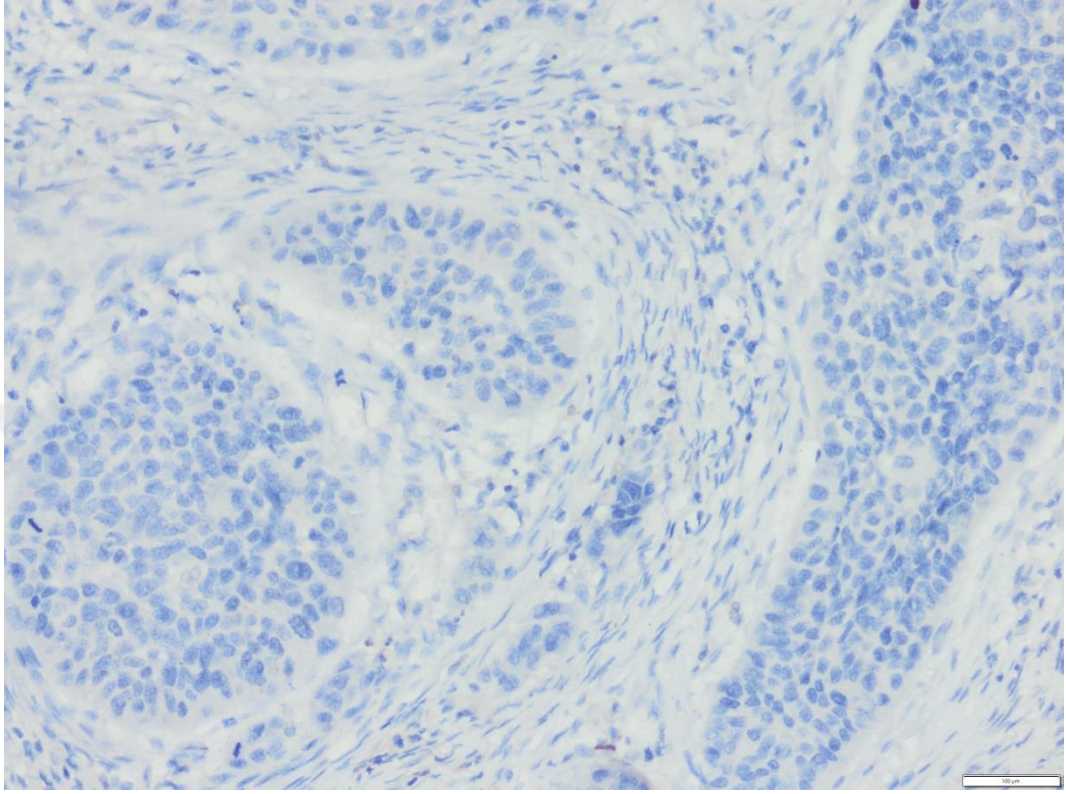


Şekil 4. 4. İmmünohistokimyasal ER +1 boyanması (x40)



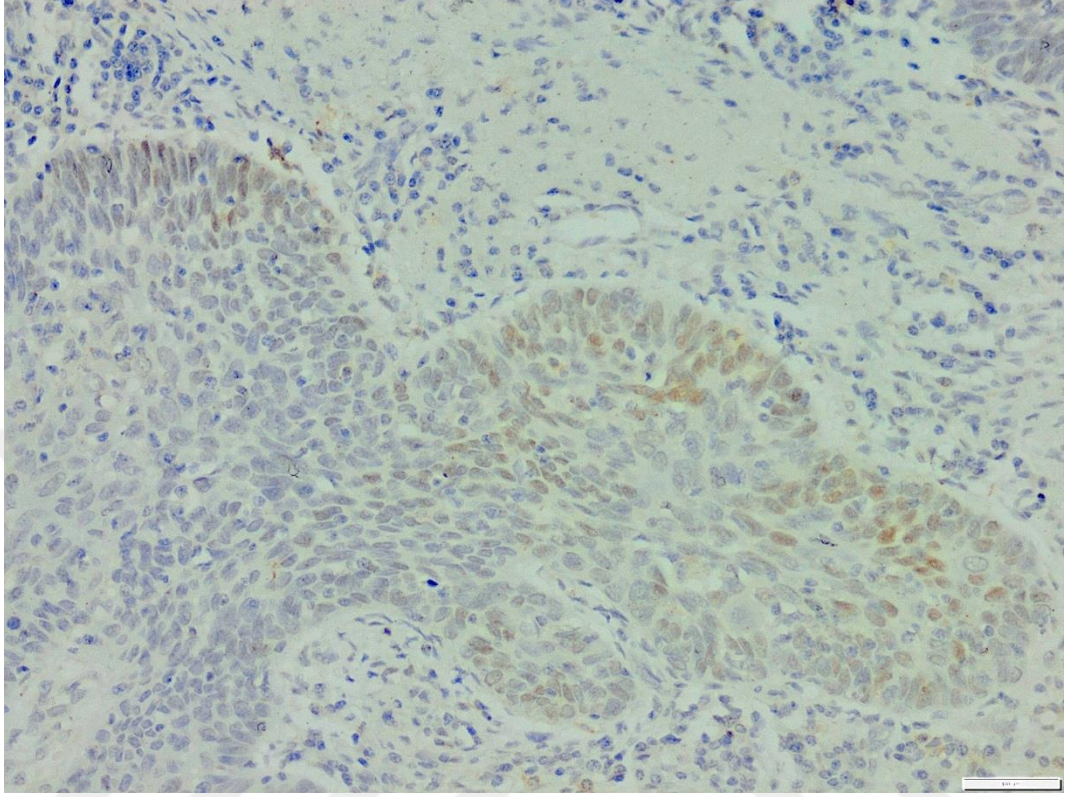
Şekil 4. 5. ER negatifliği (ER x20)

PR immunohistokimyasal boya ile hastaların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (şekil 4.6).

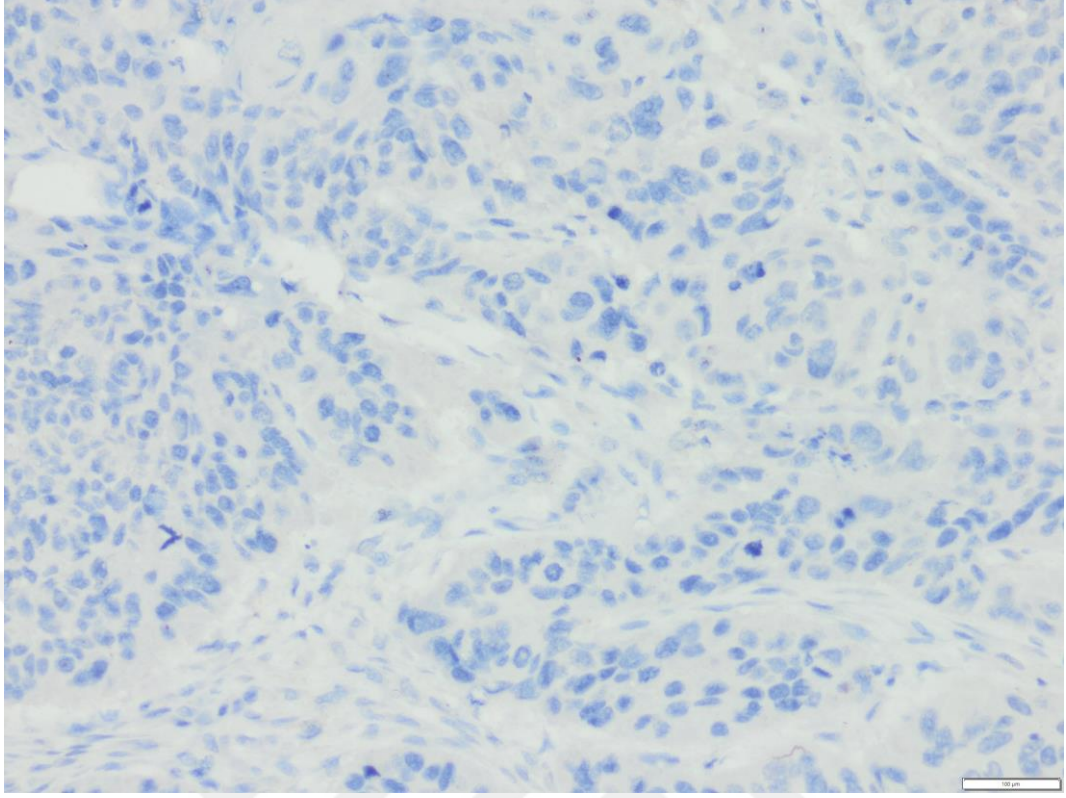


Şekil 4. 6. PR negatifliği (PR x20)

AR immunohistokimyasal boya ile ise 4 hastada +1 boyanma izlenmiş olup (şekil 4.7), 99 hastada hiç boyanma izlenmemiştir (şekil 4.8).

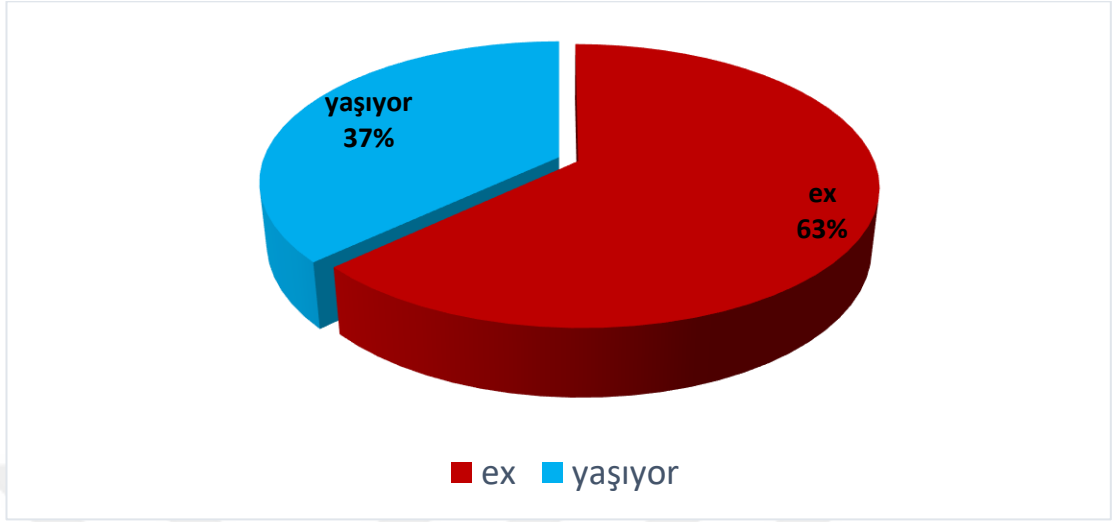


şekil 4. 7. İmmünohistokimyasal AR +1 boyanması (x20)



Şekil 4. 8. AR negatifliği (AR x20)

Hastaların mortalite oranı %36,9 (n=38)'dur (Şekil 4.9).



Şekil 4. 9. Larinks Skuamöz Karsinomlu Hastaların Mortalite Yüzdeleri

Hastalarda ortalama genel sağkalım $165,6 \pm 8,6$ ay bulunmuştur. 7 hastanın sağkalım verilerine ulaşılammıştır ve bu hastalar sağkalım analizinde devre dışı bırakılmıştır.

Grade ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Grade 1 hastaların ortalama yaşam süresi 180,3 ay, grade 2 hastaların ortalama yaşam süresi 142,4 ay, grade 3 hastaların ortalama yaşam süresi ise 136,1 ay bulunmuştur. Grade artarken yaşam süresinin azalması yönünde bir eğilim olmakla birlikte bu süreler arasında **anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,37$)**.

Histopatolojik olarak diferansiyasyon ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Keratinize SHK tanılı hastaların ortalama yaşam süresi 172,9 ay, non-keratinize SHK tanılı hastaların ortalama yaşam süresi 136,1 ay bulunmuştur. Non-keratinize SHK tanılı hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte **anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,32$)**.

Tümör bölgesi ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. İnfraglottik yerleşimli tümöre sahip hastaların ortalama yaşam süresi (48,9 ay), glottik (183,2 ay), supraglottik (153,3 ay) ve transglottik (148,3 ay) yerleşimli tümörlere göre **anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,002).**

Tümör lateralizasyonu ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Tümörün hem sağ hem de sol tarafta yerleşim gösterdiği hastalarda ortalama yaşam süresi (94,4 ay), orta hatta (144,2 ay), sağ tarafta (141,2 ay), sol tarafta (130,8 ay) yerleşim gösterdiği hastalara göre **anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,002).**

LV invazyon ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. LV invazyonu olan hastaların ortalama yaşam süresi 147,2 ay, LV invazyonu olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 170,1 ay bulunmuştur. LV invazyonlu hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte **anlamli bir farklılık görülmemiştir (p=0,72).**

PN invazyon ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. PN invazyonu olan hastaların ortalama yaşam süresi 99,1 ay, PN invazyonu olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 173,6 ay bulunmuştur. PN invazyonlu hastalarda yaşam süresi **anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,04).**

Cerrahi sınır (CS) pozitifliği ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. CS pozitifliği olan hastaların ortalama yaşam süresi 177,6 ay, CS pozitifliği olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 145,1 ay bulunmuştur. CS pozitif hastalarda yaşam süresi daha yüksek bulunmakla birlikte **anlamli bir farklılık görülmemiştir (p=0,21).**

RT öyküsü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. RT alan hastalarda ortalama yaşam süresi 142,6 ay, RT almayan hastalarda ortalama yaşam süresi 181,0 ay bulunmuştur. RT alan hastalarda yaşam süresi **anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,001).**

KT (kemoterapi) öyküsü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. KT alan hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 149,6 ay, KT almayan hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 163,7 ay bulunmuştur. KT alan hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla **birlikte anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,06)**.

ER-alfa boyanma durumu ile sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Pozitif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 157,9 ay, negatif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 162,3 ay bulunmuştur. ER-alfa ile pozitif boyanan hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte **anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,17)**.

PR ile hiçbir hastada boyanma olmadığı için istatistiksel bir sonuca ulaşılamamıştır.

AR boyanma durumu ile sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Pozitif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 173,6 ay, negatif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 166,3 ay bulunmuştur. AR ile pozitif boyanan hastalarda yaşam süresi daha yüksek bulunmakla birlikte **anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,89)**.

T evresi sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. T1 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 184,7 ay, T2 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 142,1 ay, T3 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 148,4 ay, T4 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 163,0 ay bulunmuştur. **Anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,40)**.

N evresi sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. N0 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 163,2 ay, N1 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 150,4 ay, N2 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 147,2 ay, N3 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 154,4 ay bulunmuştur. **Anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p=0,94)**.

M evresi sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. M0 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 166,2 ay, M1 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 142,5 ay bulunmuştur. M1 hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte **anlamli bir farklılık görülmemiştir (p=0,99).**

Evre ile sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Evre 1 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 183,5 ay, evre 2 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 144,2 ay, evre 3 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 136,3 ay, evre 4 hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 167,1 ay bulunmuştur. **Anlamli bir farklılık görülmemiştir (p=0,34).**

Sigara içme öyküsü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Sigara içen hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 139,3 ay, sigara içmeyen hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 144,7 ay bulunmuştur. Sigara içen hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte **anlamli bir farklılık görülmemiştir (p=0,89).**

Larenjektomi prosedürü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Total larenjektomi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 142,6 ay, parsiyel larenjektomi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi 190,5 ay bulunmuştur. Total larenjektomi yapılan hastalarda yaşam süresi **anlamli olarak daha düşük bulunmuştur (p=0,002).**

Genel sağkalım verileri çizelge 4.5'te gösterilmiştir.

Çizelge 4. 5. Genel Sağkalım Verileri

	Toplam	Sağ(n)	Ölü(n)	Yaşam (ay)	P değeri
Grade					
1	39	28	11	180,3±12,3	0,37
2	24	15	9	142,4±14,0	
3	33	21	12	136,1±13,2	
Diferansiyasyon					
Keratinize	64	44	20	172,9±10,0	0,32
Non-keratinize	33	11	12	136,1±13,2	
Lokalizasyon					
Glottik	26	18	8	183,2±13,8	0,02
İnfraglottik	4	1	3	48,9±30,8	
Supraglottik	27	18	9	153,3±11,7	
Transglottik	40	28	12	148,3±12,1	
Lateralizasyon					
Orta	5	5	0	144,2±12,2	0,08
Sağ	15	13	2	141,2±13,2	
Sağ ve sol	53	31	22	94,42±18,6	
Sol	24	16	8	130,8±5,3	
LV invazyon					
Var	48	32	16	147,2±10,7	0,72
Yok	49	33	16	170,1±11,7	
PN invazyon					
Var	17	10	7	99,1±16,4	0,04
Yok	80	55	25	173,6±8,7	
CS pozitifliği					
Var	21	15	6	177,6±19,5	0,21
Yok	76	50	26	145,1±7,9	

Çizelge 4. 5. Devam. Genel Sağkalım Verileri

RT					
Almış	63	35	28	142,6±11,7	0,001
Almamış	34	30	4	181,0±6,3	
KT					
Almış	49	29	20	149,6±13,5	0,06
Almamış	48	36	12	163,7±8,0	
ER-alfa					
Pozitif	13	7	6	157,9±12,5	0,17
Negatif	84	58	26	162,3±9,1	
AR					
Pozitif	4	2	2	173,6±12,1	0,89
Negatif	93	63	30	166,3±8,9	
PR					
Pozitif	0	0	0	-	-
Negatif	97	65	32	-	
T					
1	10	9	1	184,7±9,0	0,40
2	26	16	10	142,1±14,4	
3	30	20	10	148,4±12,1	
4	31	20	11	163,0±16,5	
N					
0	67	44	23	163,2±10,6	0,94
1	6	4	2	150,4±19,5	
2	15	11	4	147,2±18,4	
3	9	6	3	154,4±21,6	
M					
0	94	63	31	166,2±8,7	0,99
1	3	2	1	142,5±24,2	
Evre					
1	9	8	1	183,5±10,0	0,34

Çizelge 4.5. Devam. Genel Sağkalım Verileri

2	18	12	6	144,2±16,5	
3	24	14	10	136,3±13,6	
4	46	31	15	167,1±13,0	
Sigara öyküsü					0,89
Var	47	30	17	139,3±10,5	
Yok	12	8	4	144,7±20,5	
Prosedür					
Total larenjektomi	75	45	30	149,0±10,7	0,002
Parsiyel larenjektomi	22	20	2	190,5±5,6	

ER-alfa boyanma durumunun cinsiyet açısından değerlendirilmesi çizelge 4.6'da gösterilmiştir. Örneklemdeki erkeklerin %11,9'unda (n=11), kadınların ise %18,1'inde (n=2) pozitif boyanma saptanmıştır. ER-alfa boyanma durumunun cinsiyetlere göre **anlamli fark olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 6) (**p=0,62**).

ER-alfa boyanma durumunun LV invazyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4. 6'da gösterilmiştir. LV invazyonu olan hastaların %11,7'sinde (n=6), LV invazyonu olmayan hastaların ise %13,4'ünde (n=7) pozitif boyanma saptanmıştır. ER-alfa boyanma durumu ile LV invazyon arasında **anlamli ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4.6) (**p=0,62**).

ER-alfa boyanma durumunun PN invazyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4. 6'da gösterilmiştir. PN invazyonu olan hastaların %10,5'inde (n=2), PN invazyonu olmayan hastaların ise %13,0'ında (n=11) pozitif boyanma saptanmıştır. ER-alfa boyanma durumu ile PN invazyon arasında **anlamli ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 6) (**p=1,00**).

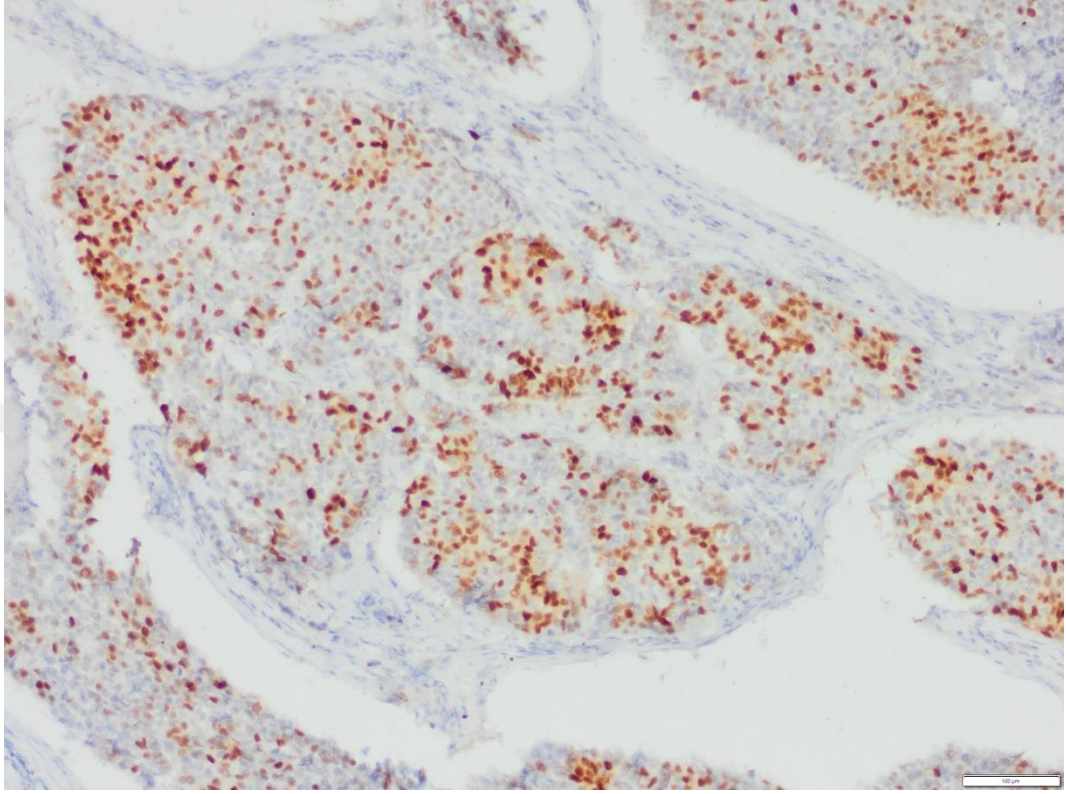
ER-alfa boyanma durumunun evre açısından değerlendirilmesi çizelge 4. 6'da gösterilmiştir. Evre 1 hastaların %33,3'ünde (n=3), evre 2 hastaların %11,1'inde (n=2), evre 3 hastaların %17,8'inde (n=5), evre 4 hastaların ise %6,2'sinde (n=3) pozitif boyanma saptanmıştır. ER-alfa boyanma durumu ile evre arasında **anlamli ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 6) (**p=0,14**).

ER-alfa boyanma durumunun diferansiyasyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4. 6'da gösterilmiştir. Keratinize SHK tanılı hastaların %10,1'inde (n=7), non-keratinize SHK tanılı hastaların ise %17,6'sında (n=6) pozitif boyanma saptanmıştır. ER-alfa boyanma durumu ile diferansiyasyon **arasında anlamli ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 6) (**p=0,34**).

Çizelge 4. 6. ER ile Diğer Prognostik Faktörlerin İlişkisi

ER-alfa	Boyanma var	Boyanma yok	P değeri
Cinsiyet			
Erkek	11	81	0,62
Kadın	2	9	
LV invazyon			
Var	6	45	1,00
Yok	7	45	
PN invazyon			
Var	2	17	1,00
Yok	11	73	
Evre			
1	3	6	0,14
2	2	16	
3	5	23	
4	3	45	
Diferansiyasyon			
Keratinize	7	62	0,34
Non-keratinize	6	28	

PR boyası ile hiçbir vakada boyanma saptanmamıştır. Pozitif kontrol olarak meme tümörüne uygulanan PR boyası şekil 4.10’da gösterilmiştir.



Şekil 4. 10. Kontrol Dokuya (Meme Tümörü) Uygulanan İmmünohistokimyasal PR Boyası (x10)

AR boyanma durumunun cinsiyet açısından değerlendirilmesi çizelge 4.6’da gösterilmiştir. Örneklemdeki kadınların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (n=0), erkeklerin ise %4,3’ünde (n=4) pozitif boyanma saptanmıştır. AR boyanma durumunun cinsiyetlere göre **anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 6) (**p=1,00**).

AR boyanma durumunun LV invazyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4.6’da gösterilmiştir. LV invazyonu olan hastaların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (n=0), LV invazyonu olmayan hastaların ise %7,6’sında (n=4) pozitif boyanma saptanmıştır. AR boyanma durumu ile LV invazyon arasında **anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 7) (**p=0,11**).

AR boyanma durumunun PN invazyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4.7’de gösterilmiştir. PN invazyonu olan hastaların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (n=0), PN invazyonu olmayan hastaların ise %4,7’sinde (n=4) pozitif boyanma saptanmıştır. AR boyanma durumu ile PN invazyon arasında **anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4.7) (**p=1,00**).

AR boyanma durumunun evre açısından değerlendirilmesi çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Evre 1 ve evre 2 hastaların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (n=0), evre 3 hastaların %3,7’sinde (n=2), evre 4 hastaların ise %7,6’sında (n=2) pozitif boyanma saptanmıştır. AR boyanma durumu ile evre arasında **anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 7) (**p=0,45**).

AR boyanma durumunun diferansiyasyon açısından değerlendirilmesi çizelge 4.7’de gösterilmiştir. Keratinize SHK tanılı hastaların %5,7’sinde (n=4) pozitif boyanma saptanmıştır. Non-keratinize SHK tanılı hastaların ise hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır (n=0). AR boyanma durumu ile diferansiyasyon arasında **anlamlı ilişki olmadığı belirlenmiştir** (Çizelge 4. 7) (**p=0,29**).

Çizelge 4.7. AR ile Diğer Prognostik Faktörlerin İlişkisi

AR	Boyanma var	Boyanma yok	P değeri
Cinsiyet			
Kadın	0	11	1,00
Erkek	4	88	
LV invazyon			
Var	0	51	0,11
Yok	4	48	
PN invazyon			
Var	0	19	1,00
Yok	4	80	
Evre			
1	0	5	0,45
2	0	18	
3	2	52	
4	2	24	
Diferansiyasyon			
Keratinize	4	65	0,29
Non-keratinize	0	34	

Çalışmamızda larinks skuamöz karsinom hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında **anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.**

5. TARTIŞMA

Larinks SHK, baş ve boyun maligniteleri arasında en sık görülen kanser tipi olup baş ve boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur. Yüksek mortalite ve morbidite oranlarına sahiptir (3). Ayrıca ikinci en sık görülen solunum yolu kanseridir ve tüm kanserlerin %0,6'sını oluşturur (erkeklerde %1,1 ve kadınlarda %0,3) (2). 65 yaşında pik seviyeye ulaşır (4).

Larinks karsinomları erkeklerde daha fazla görülmektedir ve hastaların %96'sı erkektir (113). Türkiye'de ikinci en sık görülen malignitedir ve erkeklerde ölümün %7'sinden sorumludur (32).

Tosakoon ve ark. nın yaptığı epidemiyolojik bir çalışmada larinks SHK'nin, erkeklerde kadınlardan 4-5 kat daha yüksek oranda olduğu görülmüştür (114). Hagedorn ve ark., kliniklerinde son 20 yıl içinde tedavi edilen 1770 larinks karsinomu arasında, erkek hastaların kadın hastalara oranının 12,4'e 1 olduğunu ve genital sistem karsinomları dışında başka hiçbir karsinomun böyle bir oran göstermediğini belirtmişlerdir (115). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların büyük çoğunluğunun (%89,4) erkek olduğu görülmüştür.

Atef ve ark.nın larinks karsinomlu hastalar üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 64,5 (54-75) bulunmuş, 49'unun erkek (%88) ve yalnızca birinin kadın (%2) olduğu görülmüştür (87). Lukits ve ark. nın baş boyun kanserleri üzerinde yaptığı benzer bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 60,4 (42-86) bulundu. 56'sı erkek 11'i kadın olmak üzere belirgin bir erkek cinsiyet baskınlığı görüldü (116). Hagedorn ve arkadaşlarının 13 larinks SHK tanılı ve larenjektomili hastalar üzerinde yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 58,25 bulundu. Hasta sayısı kısıtlı olduğu halde yine de erkek hasta sayısının (n=8) kadın hasta sayısından (n=5) fazla olduğu görüldü (5). Goulioumis ve ark. nın yaptığı benzer bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 60, hastaların %97 sinin erkek (n=78) olduğu görüldü (112). Marugo ve ark. nın yaptığı benzer çalışmada 24 hastanın ortalama yaşı 59,8 bulundu. Hastaların tamamı erkekti (117). Bianchini ve ark. nın yaptığı benzer bir

çalışmada 15 hastanın 14'ü erkek ve 1'i kadın, hastaların ortalama yaşı 64 (34-77) bulundu (3). Schwartz ve ark. nın yaptığı benzer bir çalışmada hastaların ortalama yaşı 60, hastaların 38'i erkek yalnızca 1'i kadındı (118). Fei ve ark.nın yaptığı benzer bir çalışmada hastaların ortalama yaşının 57,6 (48-79) olduğu görüldü. Hastaların %85,4'ü (n=82) erkek, %14,6'sı (n=14) kadın cinsiyetten oluşmaktaydı (100). Bu sonuçları onaylayan Reiner ve ark. 68 larinks karsinomu vakası üzerinde yaptıkları çalışmada cinsiyet hormonu pozitifliği açısından erkek baskınlığına dikkat çekmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların yaş ortalamaları $60,66 \pm 9,96$ bulunmuştur. Çalışmamızdaki en genç hasta 33 yaşındadır.

Çalışmamızda ayrıca larinks SHK'li hastalarda klinik ve patolojik bulguların prognoza etkisini değerlendirdik.

Larinks karsinomunun en önemli prediktif faktörlerinin sigara ve alkol içiciliği olduğu bilinmektedir. Larinks SHK'li hastaların %70'inden fazlasının sigara içtiği saptanmıştır ve alkol kullanımıyla birlikte bu oranın %89 olduğu tahmin edilmektedir. Larinks SHK, sıklık, süre ve paket yılı sayısı açısından doza bağımlı bir şekilde sigara içimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Sigarayı bıraktıktan 10 yıl sonra ortalama riskte 2/3 azalma görülmektedir (8). Stefani ve ark. nın 107 larinks karsinomlu hasta ve 290 kontrol grubu üzerinde yaptığı bir çalışmada sigara kullananlarda larinks karsinomunun 35 kat daha fazla olduğu gösterildi (28). Menach ve ark. nın yaptığı bir çalışmada sigara kullanımının larinks SHK riskini 30,4 kat arttırdığı gösterildi (120).

Sigara kullanımının en çok supraglottik karsinom için risk taşıdığı gösteren birkaç çalışma mevcuttur (28),(120). Ayrıca sigara ve alkol tüketiminin larinks karsinomu üzerinde sinerjistik bir etkisi vardır (8). Erkeklerde daha çok sigara içme eğilimi bilinmektedir. ABD verilerine göre erkeklerde sigara içme prevalansı kadınlara göre 1,26 kat, ağır içicilik prevalansı ise 1,48 kat daha fazladır (53). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama sigara içme miktarı 36 paket.yıl olarak saptandı. Kadınların %25'inin erkeklerin ise %88,7'sinin sigara içtiği görüldü. Çalışmamızda

literatürle uyumlu olarak sigara içme durumunun erkeklerde kadınlara oranla anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu belirlendi ($p<0.001$).

Bizim çalışmamızda sigara içme öyküsü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırıldığında sigara içen hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 139,3 ay, sigara içmeyen hastalarda hastaların ortalama yaşam süresi 144,7 ay bulunmuştur. Sigara içen hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,89$).

PN invazyon larinks SHK'de sağkalımı etkilemektedir (121). Shn ve ark. larının 240 larinks karsinomu hastası üzerinde yaptığı bir çalışmada tedavi geçmişinden bağımsız olarak PN invazyon, larinks karsinomunda kötü sağkalım ve lokal nüks için kötü prognostik bir faktör olduğu bulunmuştur (122). Soo ve arkadaşlarının önceki çalışmaları, larinks karsinomlu hastaların hayatta kalma oranının, eğer hastalarda PN invazyon gelişirse 3 yıllık tedaviyi takiben %49'dan %23'e düştüğünü bildirmiştir (123). Bizim çalışmamızda hastaların %81,5'inde PN invazyon mevcut olup PN invazyon ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. PN invazyon olan hastaların ortalama yaşam süresi 99,1 ay, PN invazyon olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 173,6 ay bulunmuştur. PN invazyonlu hastalarda yaşam süresi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,04$). Sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermektedir.

LV invazyonun larinks SHK'de sağkalımı etkilediği bilinmektedir. Tsai ve arkadaşlarının 90 larenjektomili hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada LV invazyon daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (124). Abakay ve ark. nın 74 hasta üzerinden yaptığı bir çalışmada LV invazyonun sağkalım ile anlamlı ilişki gösterdiği bulunmuştur (125). Bizim çalışmamızda hastaların %50,5'inde LV invazyon görülmüştür. LV invazyon ve sağkalım ilişkisi karşılaştırıldığında LV invazyon görülen hastaların ortalama yaşam süresi 147,2 ay, LV invazyon görülmeyen hastaların ortalama yaşam süresi 170,1 ay bulunmuştur. LV invazyonlu hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık

görülmemiştir ($p=0,72$). Sonuçlarımız literatürle benzerlik göstermekle birlikte anlamlı fark bulunamaması hasta sayımızın kısıtlı olmasıyla açıklanabilir.

Pozitif cerrahi sınırla kötü sağkalım ilişkisi bilinmektedir. Tassone ve ark. larının 237 total larenjektomili hasta üzerinde yaptığı çalışmada pozitif cerrahi sınır anlamlı derecede daha kötü sağkalımla ilişkilendirildi (126). Yine Tsai ve arkadaşlarının 90 larenjektomili hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada pozitif cerrahi sınırın anlamlı derecede daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu görüldü (124). Bizim çalışmamızda ise hastaların %21,4'ünde cerrahi sınırlar pozitif izlenmiştir. CS pozitifliği ve sağkalım ilişkisi karşılaştırıldığında CS pozitifliği olan hastaların ortalama yaşam süresi 177,6 ay, CS pozitifliği olmayan hastaların ortalama yaşam süresi 145,1 ay bulunmuştur. CS pozitif hastalarda yaşam süresi daha yüksek bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,21$). Sonuçlarımızın literatürle çelişmesi, çalışmaya dahil eden hasta gruplarının operasyon yöntemlerindeki farklılıkla açıklanabilmektedir. Çalışmamızda total larenjektomili hastalarda cerrahi sınır pozitifliği %13,3 görülmüş iken, parsiyel larenjektomili hastalarda bu oran %54,5'tir. Parsiyel larenjektomide cerrahi sınır pozitifliğinin belirgin baskınlığı göz önünde bulundurulduğunda ve total larenjektominin ileri evre larinks karsinomu olan hastalarda tercih ediliyor olması, parsiyel larenjektominin ise erken evre larinks karsinomunda tercih ediliyor olması nedeniyle cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda yaşam süresi daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda total larenjektomili hastalarda parsiyel larenjektomili hastalara göre anlamlı olarak daha düşük görülen yaşam süresi bu hipotezimizi desteklemektedir.

Larenjektomi prosedürü ile sağkalım ilişkisi son yıllarda oldukça fazla tartışılmaktadır. Tarihsel olarak, larinks karsinomu için tercih edilen tedavi şekli, radyasyon tedavisiyle veya radyasyon tedavisiz, total larenjektomiydi (127). Veteran's Administrasyon Laringeal Kanser Çalışma grubunun 1991 yılında yaptığı klinik çalışması sonucunda; ileri evre larinks karsinomunda organ koruma tedavilerinin total larenjektomiyle benzer sonuçlar verdiğini gösterdikten sonra bu

hastalığın tedavisinde paradigma değişikliğine yönelik tartışmalar başlamıştır (128),(129).

Total larenjektomi aynı zamanda konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü ve hastalar için istenmeyen kalıcı trakeostomi gibi önemli morbiditeler de yaratmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen total larenjektomi sayısının giderek azaldığı ve 1997'den 2008'e %48 oranında düştüğü bildirilmiştir (130).

Erken evre larinks karsinomlu hastalara ilk tedavi olarak RT verilebilmektedir. Ancak bu hastaların %40 kadarında hastalık tekrar etmektedir (131). Cerrahi, kanser tedavisinin temelini oluşturur ve parsiyel veya total larenjektomi uygun seçenektir (132). Parsiyel larenjektomi konuşmayı koruma ve istenmeyen kalıcı stomayı önleme avantajına sahiptir. Bu fayda hasta ve ailesi için paha biçilemez bir öneme sahiptir. Şapira ve ark. nın parsiyel larenjektomi ve total larenjektominin sağkalımı üzerine yaptığı meta-analiz sonucunda seçilmiş hastalarda parsiyel larenjektominin yüksek bir genel sağkalım oranı sağladığını gösterilmiştir. Gruplar arasında anlamlı bir sağkalım farkı görülmemiştir (133).

Maxwell ve ark.'nın yaptığı T3/T4a larinks karsinomlu hastalarda total larenjektomi ve organ koruma tedavisini karşılaştırmışlardır. T4 larinks karsinomu olan ve fonksiyonel durumu azalmış hastalarda total larenjektomi oranı daha yüksek görülmüştür. Tüm gruplarda, muhtemelen dikkatli hasta seçimi nedeniyle sağkalım oranları benzer bulunmuştur (134).

Holsinger ve ark. yaptığı benzer bir çalışmada ise total larenjektomi ve parsiyel larenjektomi arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak değerlendirilmiş, ancak anlamlı fark bulunmamıştır (135).

Bizim çalışmamızda larenjektomi prosedürü ve sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Total larenjektomi yapılan hastalarda ortalama yaşam süresi, parsiyel larenjektomi yapılan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur

($p=0,002$). Bizim bulgularımız literatürle uyumlu olmamakla birlikte ileri evre hastalarda total larenjektomi yapıldığı göz önüne alındığında sağkalımdaki farklılığın sebebini açıklayabilir. Çalışmamızda ayrıca cerrahi tedavi sonrası RT alan hastalarda, RT almayan hastalara göre anlamlı olarak daha düşük sağkalım görülmesi, RT'nin verildiği hasta popülasyonunun heterojenitesi nedeniyle (tümörün tamamının çıkarılamadığı hastalar, cerrahi sınırın pozitif olduğu hastalar, lenf nodu metastazı olan hastalar gibi) objektif bir veri olarak görülmemelidir (136).

Larinksin pubertede fizyolojik değişiklikler gösteren ikincil seks organı olması, ER, PR ve AR gibi seks hormon reseptörleri ile larinks karsinomu gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ER, PR ve AR ekspresyonu ile larinks SHK arasında prognostik açıdan anlamlı sonuçlar bulunması, hormon reseptörlerinin tıpkı diğer bazı karsinomlarda (prostat, meme karsinomları) olduğu gibi larinks SHK'nin prognozu ve tedavisinde de önemli rol oynayabileceği konusunda tartışma başlatmıştır (87). Ayrıca larinks SHK, kronik karaciğer hastalığına yatkın alkolik hastalarda daha sık gelişir. Karaciğer fonksiyonunun bozulması sıklıkla testosteron ve östrojeni içeren seks hormonu metabolizmasındaki değişikliklere yansır (116).

Çalışmamız seks hormonu reseptörlerinin larinks karsinomlarının prognozunda rolünü araştırma eğilimindedir.

Karsinomlarda cinsiyet hormonu varlığı keşfedildiğinden beri özellikle son yıllarda karsinomlarda reseptör analizi önemli bir yer kazanmıştır. Melanom (137), kolon karsinomları (138), karsinoid tümörler (139), pankreatik karsinom ve tiroid karsinomu gibi karsinomların tipik olarak cinsiyet hormonuna bağımlı tümörler olmasının yanı sıra, larinks karsinomlarının cinsiyet hormon ve cinsiyet hormon reseptörüne bağlı tümörler olması şimdiye kadar tartışma konusu olmuştur. Literatürde larinks karsinomlarında spesifik cinsiyet hormonu reseptörlerinin varlığını analiz eden birkaç çalışma mevcuttur.

Newman ve arkadaşları tarafından 42 kadavra üzerinde yapılan bir çalışmada, vokal kord yapısındaki hücrelerin nükleus ve sitoplazmalarındaki hormon reseptörlerinin yaşa ve cinsiyete göre değiştiği gösterilmiştir (140). Kırgezen ve ark., 45 kadavra üzerinde yaptığı bir çalışmada vokal kordun farklı katmanlarında immünohistokimyasal boyama yöntemleri kullanarak çok sayıda cinsiyet hormon ekspresyon varlığı gösterilmiştir (141). Ancak bu konuda literatürde henüz fikir birliği yoktur. Örneğin, Nacci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı ve kanser hastalığı olan toplam 15 hastanın ve 3 kadavranın vokal kord örneklerinde östrojen, progesteron ve androjen reseptör ekspresyonunu değerlendirilmiş, ancak vokal kordlarda cinsiyet hormonu reseptör ekspresyonu izlenmemiştir (142). Yine Cohen ve arkadaşlarının benign vokal kord lezyonları örnekleri üzerinde yaptığı çalışmada cinsiyet hormonu reseptör ekspresyonu görülmemiştir (143). Schneider ve arkadaşları 15 kadavrada ve larenjektomi uygulanmış 1 hastada, cinsiyet hormon reseptör ekspresyonunu incelemiş ve her biri için farklı boyama paternleri saptamışlardır (144).

Atef ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada larinks SHK tanısı almış 50 hastanın parafin bloklarından immunohistokimyasal ER-beta ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kötü diferansiye ve lenfatik invazyonlu vakalarda ER-beta ekspresyonunun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 23 vakada ER-beta ve PR'nin kombine pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca ER-beta ile PR ekspresyonu arasında anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur (87).

Lukits ve ark.nın çalışmasında larinks karsinomunda seks hormonu reseptörleri tümöral stromada lokalize görülmüştür. Ayrıca ER-alfa pozitif tümörleri olan larinks kanseri hastalarının hayatta kalma oranı, ER-alfa negatif tümörleri olanlara kıyasla daha kötü olma eğiliminde bulunmuştur, ancak farklılıklar istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bu çalışmada soliter seks hormonu reseptörü ekspresyonunun nadir olduğu, pozitif vakaların çoğunda (%41,8) ER-alfa ekspresyonunun PR ekspresyonu ile birlikte görüldüğü vurgulanmıştır (116). ER'lerin PR ile birlikte ekspresyonu, diğer dokularda ve

meme kanseri gibi kanserlerde fonksiyonel ER ekspresyonunun dolaylı bir işareti olarak değerlendirilmektedir.

Hagedorn ve ark. nın 13 larinks skuamöz karsinomlu hasta üzerinde yaptığı çalışmada analiz edilen 13 tümörün hiçbirinde ER için herhangi bir spesifik nükleer immünohistokimyasal boyama görülmemiştir (115).

Goulioumis ve ark. nın yaptığı bir çalışmada 80 larinks SHK hastasının parafin bloklarına immünohistokimyasal ER-beta çalışılmıştır. ER-beta tümör dokularının %83'ünde nükleer pozitiflik göstermiş ve ER-beta ekspresyon kaybı, bu çalışmada larinks skuamöz karsinomunda artan agresif davranış ile ilişkilendirilmiştir (112).

Chen ve ark. nın yaptığı bir çalışmada larinks SHK tanısı almış 63 hastanın parafin bloklarına ER-beta immünohistokimyasal boyası uygulanmış, larinks karsinomlarında ER-beta ekspresyonu %69,8 oranında görülmüş, cinsiyet ve klinik faktörlerle korele olmadığı bulunmuştur. ER-beta ekspresyonu, lenf nodu metastazı olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Larinks karsinomu ile karşılaştırıldığında, normal doku ve larinksin benign lezyon örneklerinde ER-beta ekspresyonu önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak ER-beta ekspresyonu patolojik sınıflandırma, klinik evre ve lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (110).

Marugo ve ark. nın yaptığı çalışmada 24 larinks skuamöz karsinomlu erkek hastanın bloklarına immünohistokimyasal olarak ER-beta uygulanmıştır. Ancak ER-beta ekspresyonu ile larinks skuamöz karsinomlarının prognozu, sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (117).

Bianchini ve ark. nın yaptığı çalışmada 15 larinks SHK hastasının parafin bloklarına immünohistokimyasal ER-alfa çalışılmıştır. Normal dokuda, tümör dokusuna göre anlamlı ölçüde düşük ekspresyon izlenmiştir. Lenf nodu metastazı

olan olgularda ise metastazı olmayan olgulara göre ER-alfa ekspresyonunun anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (145).

Schwartz ve ark. nın yaptığı bir çalışmada 39 larinks SHK hastasının parafin bloklarına immunohistokimyasal ER-beta uygulanmıştır. ER-beta nükleer pozitifliğinin larinks skuamöz karsinomunda kötü prognoz ve artmış lenf nodu metastazıyla anlamlı bir ilişkisi olduğu bulunmuştur (118).

Verma ve ark.nın yaptığı bir çalışmada larinks skuamöz karsinomlarında immunohistokimyasal ER-alfa pozitifliğinin tümör saldırganlığıyla ve kötüleşen prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (146).

Fei ve ark. nın 112 larinks SHK hastasına yaptığı bir çalışmada, tümör dokularına immunohistokimyasal olarak ER-alfa uygulanmıştır. ER-alfa pozitifliği tümör dokusunda normal dokuya oranla anlamlı bir şekilde daha yüksek oranda pozitif bulunmuş, tümör dokusundaki ER-alfa pozitifliği, negatifliğine oranla daha yüksek sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu değer anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır (100).

Verma ve ark. nın yaptığı başka bir çalışmada farklı evrelerdeki 14 larinks SHK hastasında, tümör ve normal epitel karşılaştırıldığında, immunohistokimyasal ER-beta pozitifliği tümörlü dokuda daha yüksek, agresif larinks SHK'de daha düşük bulunmuştur. Yüksek ER-beta ekspresyonu, larinks SHK'de daha yüksek sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (147).

Schuller ve ark. larinks karsinomu tanımlı hastaların tümöral doku örneklerinde ER-beta ekspresyonunu araştırmış, 16 tümöral dokunun sadece 2'sinde ER-beta pozitifliği bulmuştur (148).

Bazı çalışmalar ER-alfa aktivasyonunun tümör hücresi proliferasyonu ve büyümesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (95). ER-betanin ekspresyonunun ise apoptozu teşvik ettiği, malign transformasyonu baskıladığı ve tümör hücresi

büyümesini inhibe ettiğine yönelik yayınlar mevcuttur (96). Bizim çalışmamızda ER-alfa boyanma durumu sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Pozitif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 157,9 ay, negatif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 162,3 ay bulunmuştur. ER-alfa ile pozitif boyanan hastalarda yaşam süresi daha düşük bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,17$).

Literatürde bu anlamda fikir birliği sağlanamamıştır. Bu nedenle bu ön verilerin doğrulanması için daha büyük larinks karsinomu kohortu üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (116).

Atef ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada larinks SHK tanısı almış 23 vakada ER-beta ve PR'nin kombine pozitifliği saptanmıştır. PR ekspresyonu ile incelenen vakaların klinikopatolojik parametreleri arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi sonucu, PR ekspresyonunun kötü diferansiye vakalarda ve lenfatik invazyonlu vakalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (87).

Lukits ve ark. nın baş boyun kanseri tanısı almış 60 hastaya yaptığı bir çalışmada PR ekspresyonu baş boyun kanserlerinde sık görülmüştür ve larinks SHK'da prognoza etki edebileceği düşünülmüştür (116).

Hagedorn ve ark. nın 13 larinks skuamöz karsinomlu hasta üzerinde yaptığı çalışmada analiz edilen 13 tümörün hiçbirinde PR için herhangi bir spesifik nükleer immünohistokimyasal boyama görülmemiştir (115).

Marugo ve ark. nın yaptığı çalışmada 24 larinks skuamöz karsinomlu erkek hastanın bloklarına immunohistokimyasal olarak PR uygulanmıştır. Ancak bu reseptörlerin ekspresyonu ile larinks skuamöz karsinomlarının prognozu, sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (117).

Bianchini ve ark. nın yaptığı çalışmada 15 larinks SHK hastasının parafin bloklarına immunohistokimyasal PR ekspresyonu çalışılmıştır. Normal dokuda, tümör dokusuna göre anlamlı ölçüde düşük ekspresyon izlenmiştir. Lenf nodu

metastazı olan olgularda ise metastazı olmayan olgulara göre PR ekspresyonunun anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur (145).

Schuller ve arkadaşları larinks karsinomu tanılı hastalarda tümöral dokunun hiçbirinde PR boyanması görülmemiştir (148). Benzer sonuçlar Ferguson, Scambia ve arkadaşları tarafından da yayınlanmıştır (149) (150).

Reiner ve ark., 6/68 vakada ER-beta ve 11/68 vakada AR pozitifliği saptamıştır ancak PR pozitifliği olmadığını belirtmiştir (119). Bizim çalışmamızda da literatürdeki birçok çalışmayla benzer şekilde hiçbir vakada PR pozitifliği görülmemiştir. PR ile sağkalım ilişkisi PR ile boyanma görülmediği için değerlendirilememiştir.

Tuohimaa ve ark. larinks karsinomunda AR ekspresyonunu araştırmış ve bazı larinks karsinomlarının androjen reseptörü içerdiğini ve bu vakaların antiandrojen tedavisine uygun olabileceğini belirtmişlerdir (151).

Chen ve ark. nın yaptığı bir çalışmada larinks SHK tanısı almış 63 hastanın parafin bloklarına AR immunohistokimyasal boyaları uygulanmış, %68,3 oranında pozitif boyanma görülmüştür. Olguların klinikopatolojik parametreleri arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi sonucu larinks karsinomlarında AR ekspresyonlarının cinsiyet ve klinik faktörlerle ilişkisinin olmadığı bulunmuştur. Bununla birlikte AR ekspresyonunun, lenf nodu metastazı olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. Larinks karsinomu ile karşılaştırıldığında, normal doku ve larinksin benign lezyon örneklerinde AR ekspresyonu önemli ölçüde düşük bulunmuştur. Sonuç olarak AR ekspresyonu patolojik sınıflandırma, klinik evre ve lenf nodu metastazı ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (110).

Saez ve arkadaşlarının larinks ve farinksten alınan otopsi dokularını incelediği çalışmada bir larinks mukozasında faringeal mukozadan daha fazla miktarda AR ekspresyonu olduğu görülmüştür (152).

Bir başka çalışmada Toral ve arkadaşları 15 hastanın tümöral dokusunu biyokimyasal olarak analiz ederek hem erkek hem de kadınlarda AR pozitifliği gözlemlemişlerdir. Ek olarak, erkek hastalardan alınan doku ile karşılaştırıldığında, kadın hastaların örneklerinde AR seviyesinin önemli ölçüde artmış olduğu görülmüştür. Larinks kanseri olan hastalarda ayrıca serum testosteron düzeyinin arttığı da bulunmuştur (153).

Bu sonuçların aksine, larinks karsinomu tanılı 18 erkek hastayı analiz eden Tuohima ve arkadaşları 13 hastanın dokusunda dihidrotestosteron reseptörü tespit etmemiş, geri kalan beş vakada ise 1,6 ila 4,2 fmol/mg AR protein değerleri saptamışlardır. Bu gözlemlerden, larinks karsinomu tanılı hastaların tümöral dokularında AR ekspresyonunda anlamlı bir artış veya azalma olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada larinksin benign lezyon örneklerinin neredeyse tamamında AR ekspresyonu gösterilmesine rağmen malign lezyon örneklerinin sadece dörtte birinde bu reseptör ekspresyonu saptanmıştır (151). Bu nedenle, normal larinks dokusu androjenler için bir hedef organ gibi görünmektedir, ancak malign dejenerasyon meydana geldiğinde bu doku, AR reseptörlerini kaybetmektedir. Meme kanserinde de buna benzer bir fenomene rastlanmıştır (154).

Atef ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada larinks SHK tanısı almış 50 hastanın parafin bloklarından immunohistokimyasal AR ekspresyonu çalışılmış, olguların klinikopatolojik parametreleri arasındaki ilişkinin istatistiksel analizi sonucu AR ekspresyonunun iyi diferansiye vakalarda anlamlı derecede daha yüksek ve lenfatik invazyonlu vakalarda daha düşük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca larinks SHK hastalarında AR pozitifliği erkeklerin %53'ünde görülmüş, kadınların ise hiçbirinde görülmemiştir (87).

Bianchini ve ark.nın yaptığı bir çalışmada larinks karsinomunda androjen reseptör pozitifliği görülmemiştir (145). Ayrıca Itoh ve ark. nın çalışmasında da larinks karsinomunda AR'lerin hiç bulunmadığını veya çok az miktarda bulunduğunu göstermiştir (155).

Bizim çalışmamızda da kadın hastaların hiçbirinde AR immünohistokimyasal boyanması olmamış, erkek hastaların %4,3'ünde pozitif boyanma saptanmıştır. Ayrıca ER-alfa ve AR boyanması normal mukozada izlenmeyip yalnızca tümöral dokuda görülmüştür. Ayrıca AR boyanma durumu ile sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Pozitif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 173,6 ay, negatif boyanan hastaların ortalama yaşam süresi 166,3 ay bulunmuştur. AR ile pozitif boyanan hastalarda yaşam süresi daha yüksek bulunmakla birlikte anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,89$).

Larinks karsinomundaki erkek hakimiyeti, androjenlerin larinks karsinomu için büyümeyi teşvik eden faktörler olarak değerlendirilebileceği gerçeğini destekleyebilir. Normal durumda, larinks gelişimi cinsiyet hormonuna bağımlı olduğundan AR'ler özellikle erkeklerde farklılaşma, gelişme ve normal işleyişte rol oynar. Daha sonra, yüksek dereceli larinks karsinomu gelişmesiyle birlikte bu reseptörlerin azalması beklenir (100).

Marugo ve ark. nın yaptığı bir çalışmada da 24 larinks skuamöz karsinomlu erkek hastanın bloklarına immünohistokimyasal olarak ER, AR, PR uygulanmıştır. Ancak bu reseptörlerin ekspresyonu ile larinks skuamöz karsinomlarının prognozu, sağ kalımı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (117). Marsigliante ve ark.nın yaptığı bir çalışmada cinsiyet hormonu reseptörleri ile lenf nodu metastazları arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir (156).

Yine aynı şekilde Scambia ve ark. ER, PR ve AR ekspresyonları ile patolojik bulgular arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır (150).

Bizim çalışmamızda da larinks SHK hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Larinks karsinomunda doğru tedavinin uygulanması için doğru bir şekilde histopatolojik tanı konması, doğru TNM evrelemesi yapılması oldukça önemlidir.

Günümüzde larinks karsinomunun tedavisi için oldukça çok yol kat edilmiştir. Ancak prognozu öngörmede literatürdeki veriler oldukça kısıtlıdır. Aynı TNM evresine sahip ve aynı tedavi uygulanan larinks karsinomlu hastaların prognozları oldukça farklı olabilmektedir. Bunun sebepleri hala net olarak bilinmemektedir.

Cerrahi girişimler, konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü ve hastalar için istenmeyen kalıcı trakeostomi gibi önemli morbiditeler yaratmaktadır.

RT, ses kısıklığıyla birlikte laringeal ödem, nefes darlığı ve bronkoaspirasyon, radyodermatit, cilt nekrozu gibi sonuçlara neden olabilmektedir (157). KT ise bulantı, kusma, miyelosüpresyon ve uzun vadede sekonder malignitelere neden olabilir ve hematopoietik, cilt, gastrointestinal sistem, kalp, akciğer, böbrek, vasküler, göz ve gonadlar gibi spesifik organlarda toksisiteye neden olabilir (158). Tüm bu durumlar larinks karsinomunda alternatif tedavi yöntemi arayışlarına sebep olmuştur.

Son yıllarda literatürde larinks karsinomu için adjuvan tedavi olarak antiandrojen veya antiöstrojen tedaviler önerilmektedir. Bizim çalışmamız, larinksin skuamöz karsinomunda ER, PR ve AR ekspresyon varlığını immünohistokimyasal yöntemler kullanarak değerlendirmek ve bu hormon reseptörlerinin karsinogenez ile ilişkisi ortaya konmak için yapılmıştır. Özellikle adjuvan tedavi olarak antihormonal tedavi seçeneği bu çalışmayı değerli kılmaktadır.

Cinsiyet hormonuna bağlı olan karsinomlarda, eksprese edilen cinsiyet hormonu reseptörlerinin varlığı bir prognostik faktör olarak görülmüştür. Bu reseptörlerin varlığı karsinomların antiandrojen veya antiöstrojen ilaçlarla tedavisini mümkün kılmaktadır. Seks hormonu reseptörlerinin larinks karsinomlarındaki rolü henüz anlaşılmamış olsa da, bir antiöstrojen (Tamoxifen) veya bir antiandrojen tedavisi (Flutamide) test edilmiştir Fakat klinik çalışmalar henüz olumlu yönde sonuç vermemişlerdir (159).

Çalışmamızda larinks skuamöz karsinom hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemesi, larinks karsinomunda antihormonal tedavinin herhangi bir antiproliferatif etkisinin olmamasını açıklamaktadır. Çalışmamızın sonuçları, şu an için böyle bir antihormonal tedaviyi destekler nitelikte çıkmamakla birlikte bu konu ile ilgili daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Ayrıca, ER, PR ve AR reseptör ekspresyonunun larinks skuamöz karsinomunda prognoz ve karsinogenez ile ilişkisini göstermek için yaptığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlarımız, bu konu hakkında başka teorilere de başvurulmasını gerektiğini göstermektedir.



6. SONUÇLAR

Larinks karsinomu, respiratuar sistemin en sık görülen 2. malignitesidir (2) ve baş boyun malignitelerinin %25'ini oluşturmaktadır (3).

Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ER, PR ve AR ekspresyonu ile larinks SHK arasında prognostik açıdan anlamlı sonuçlar bulunması, hormon reseptörlerinin tıpkı diğer bazı karsinomlarda (prostat, meme karsinomları) olduğu gibi larinks SHK'nin da prognozu ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği konusunda tartışma başlatmıştır (2).

Bizim çalışmamızda larinks SHK olgularının parafin bloklarından alınan kesitlerine, immunohistokimyasal olarak ER, PR, AR boyaları uygulanarak değerlendirme yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, hastaların tüm verileri, histopatolojik özellikleri, evreleri, klinik verileri ve prognozları ile karşılaştırılmıştır. Planladığımız çalışmaya 103 hasta dahil edilmiştir ve %89,4'ü erkek hastadır. Hastaların ortalama yaşı $60,66 \pm 9,96$ 'dır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan %77,7'si total larenjektomili, %22,3'ü parsiyel larenjektomili idi.

İmmünohisokimyasal olarak uygulanan ER-alfa ile tümör hücrelerinde 1 hastada +3, 3 hastada +2 boyanma, 9 hastada +1 boyanma görülmüş olup 90 hastada pozitif boyanma görülmemiştir.

PR immunohistokimyasal boya ile hastaların hiçbirinde pozitif boyanma saptanmamıştır. AR immunohisokimyasal boya ile ise 4 hastada +1 boyanma izlenmiş olup 99 hastada hiç boyanma izlenmemiştir.

ER-alfa boyanma durumu sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,17$).

PR ile hiçbir hastada boyanma olmadığı için istatistiksel sonuca ulaşamamıştır.

AR boyanma durumu sağkalım ilişkisi karşılaştırılmıştır. Ancak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,89$).

Çalışmamızda larinks skuamöz karsinom hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Bu çalışmadan elde edilen verilere dayanarak, larinks karsinomu gelişiminde ER, PR ve AR etkisini daha iyi ortaya koyabilmek için daha çok hasta sayısı içeren, daha uzun ve detaylandırılmış takibi yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuc olarak, larinks skuamöz karsinomu hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş olması larinks karsinomunun hormonal bağımsız tümör olarak kabul edilmesi gerektiğini düşündürmekle birlikte kesin ve doğru çıkarımlar yapabilmek için daha geniş serilerde yapılacak çalışmaların literatüre katkı sağlayacağı görüşünde yiz.

7. ÖZET

LARİNK SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN (E), PROGESTERON (P) VE ANDROJEN (A) RESEPTÖR VARLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Larinks karsinomu, bronkojenik karsinomdan sonra respiratuar sistemin en sık görülen 2. Malignitesidir. Larinksin pubertede fizyolojik değişiklikler gösteren ikincil seks organı olması, östrojen reseptörleri (ER), progesteron reseptörleri (PR), androjen reseptörleri (AR) gibi seks hormon reseptörleri ile larinks karsinomu gelişimi arasında ilişki olup olmadığı konusunu gündeme getirmiştir. Yapılan sınırlı sayıda çalışmada ER, PR ve AR ekspresyonu ile larinks SHK arasında prognostik açıdan anlamlı sonuçlar bulunması, hormon reseptörlerinin larinks SHK'nin prognozu ve tedavisinde önemli rol oynayabileceği konusunda tartışma başlatmıştır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış larinks SHK hastalarında, ER, PR ve AR ekspresyon varlığı ile progresyon ve rekürrens tahmini, seçilecek tedavi modaliteleri açısından farklılık olup olmadığını değerlendirmektir. Literatürde bu konuda yapılmış az sayıda vakada sınırlı sayıda çalışma mevcut olup bu çalışmayla literatüre katkı sağlanması amaçlanmaktadır.

Çalışmamızda 103 larinks SHK olgusu demografik, klinik ve histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi. Ayrıca her olgudan seçilen ikişer parafin bloğa immünohistokimyasal olarak ER, PR ve AR uygulandı. Tümör boyutu, tanı evresi, tümör lokalizasyonu, LV invazyonu, PN invazyon, larenjektomi prosedürü ve immünohistokimyasal ER, PR ve AR ana değişkenlerimiz olup bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Çalışmamızda larinks skuamöz karsinom hastalarında ER, PR ve AR ekspresyonunun histopatolojik, klinik ve sağkalım parametreleri ile arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çalışmamızın sonuçları, larinks skuamöz karsinomunda şu an için antihormonal tedavinin gerekliliğini destekler nitelikte değildir. ER, PR ve AR reseptör ekspresyonunun larinks skuamöz karsinomunda prognoz ve karsinogenez ile ilişkisini göstermek için elde ettiğimiz sonuçlarımız, bu konu hakkında başka teorilere de başvurulmasını gerektiğini göstermektedir. Bu amaçla daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.



8. ABSTRACT

EVALUATION OF THE PRESENCE OF ESTROGEN (E), PROGESTERONE (P) AND ANDROGEN (A) RECEPTORS IN LARYNX SQUAMOUS CELL CARCINOMAS

Laryngeal carcinoma is the 2nd most common malignancy of the respiratory system after bronchogenic carcinoma. The fact that the larynx is a secondary sex organ that shows physiological changes in puberty has brought to the agenda the issue of whether there is a relationship between sex hormone receptors such as estrogen receptors (ER), progesterone receptors (PR), androgen receptors (AR) and the development of laryngeal carcinoma. The finding of prognostically significant results between ER, PR and AR expression and laryngeal SCC in a limited number of studies has initiated a debate on whether hormone receptors may play an important role in the prognosis and treatment of laryngeal SCC.

Our aim in this study is to evaluate whether there are differences in terms of the presence of ER, PR and AR expression, prediction of progression and recurrence, and the treatment modalities to be chosen in laryngeal SCC patients diagnosed at Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology. There are a limited number of studies on this subject in the literature, and this study aims to contribute to the literature.

In our study, 103 laryngeal SCC cases were re-evaluated demographically, clinically and histopathologically. In addition, ER, PR and AR were applied immunohistochemically to two paraffin blocks selected from each case. Tumor size, stage at diagnosis, tumor localization, LV invasion, PN invasion, laryngectomy procedure and immunohistochemical ER, PR and AR were our main variables and the relationships between them were evaluated.

In our study, no significant relationship was observed between ER, PR and AR expression and histopathological, clinical and survival parameters in laryngeal squamous carcinoma patients.

The results of our study do not support the necessity of antihormonal treatment in laryngeal squamous carcinoma. Our results obtained to show the relationship of ER, PR and AR receptor expression with prognosis and carcinogenesis in laryngeal squamous carcinoma indicate that other theories should be considered on this subject. We believe that more comprehensive studies are needed for this purpose.



9. KAYNAKLAR

1. Zidar N, Gale N. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol.* 2022 Mar 1;16(1):31–9.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan;70(1):7–30.
3. Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: An update. *Curr Opin Oncol.* 2020 May 1;32(3):178–86.
4. Nocini R, Molteni G, Mattiuzzi C, Lippi G. Updates on larynx cancer epidemiology. *Chinese Journal of Cancer Research.* 2020;32(1):18–25.
5. Lee, S. S., Ro, J. Y., Luna, M. A., & Batsakis, J. G. (1987). Squamous cell carcinoma of the larynx in young adults. *Seminars in diagnostic pathology*, 4(2), 150–152.
6. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2001;26(6):442–6.
7. Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. *Advances in protein chemistry and structural biology*, 116, 135–170.
8. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777–89.
9. Moses, K. P. (2007). *Atlas of clinical gross anatomy.* (No Title).
10. Wenig, B. M. (2015). *Atlas of head and neck pathology.* Elsevier Health Sciences.

11. McCullagh, K. L., Shah, R. N., & Huang, B. Y. (2022). Anatomy of the larynx and cervical trachea. *Neuroimaging Clinics*, 32(4), 809-829.
12. Bocca E, Pignataro O, Mosciaro O. LXXXIII Supraglottic surgery of the larynx. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1968;77(6):1005–26.
13. Mills, S. (2019). *Histology for pathologists*. Lippincott Williams & Wilkins.
14. Flint, P. W., Haughey, B. H., Lund, V. J., Niparko, J. K., Robbins, K. T., Thomas, J. R., & Lesperance, M. M. (2014). *Cummings otolaryngology-head and neck surgery e-book: head and neck surgery, 3-volume set*. Elsevier Health Sciences.
15. Barnes, L. (2000). *Surgical pathology of the head and neck (Vol. 2)*. CRC press.
16. Ohlms LA, McGill T, Healy GB. Malignant laryngeal tumors in children: A 15-year experience with four patients. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. 1994;103(9):686–92.
17. Cattaruzza, M. S., Maisonneuve, P., & Boyle, P. (1996). Epidemiology of laryngeal cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*, 32(5), 293-305.
18. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26(6):442–6.
19. Gültekin, M., & Boztaş, G. (2014). Türkiye kanser istatistikleri. *Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu*, 43, 12-32.
20. Santoro R, Turelli M, Polli G. Primary carcinoma of the subglottic larynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2000;257(10):548–51.
21. Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A bivariate spline model approach. *Oral Oncol*. 2019 Jul 1;94:47–57.

22. Kumar, V. (2023). Inception and evolution of Robbins Pathology: A personal perspective. National Medical Journal of India.
23. De Stefani, E., Correa, P., Oreggia, F., Leiva, J., Rivero, S., Fernandez, G& Fontham, E. (1987). Risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*, 60(12), 3087-3091.
24. Kumar, V., Murthy, A. K., & Suresh, K. P. (2011). Glutathione S-transferase M1 and T1 status and the risk of laryngeal cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(9), 2221-2226.
25. Zhang, F., Wu, X., Niu, J., Kang, X., Cheng, L., Lv, Y., & Wu, M. (2017). GSTM1 polymorphism is related to risks of nasopharyngeal cancer and laryngeal cancer: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 1433-1440.
26. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: An update. *European Journal of Cancer Prevention*. 2008 Apr;17(2):116–24.
27. Özekinci, S. (2007). Patoloji arşivindeki 10 yıllık kanser (1991-2000) olgularının genel değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 34(3), 164-169.
28. De Stefani, E., Correa, P., Oreggia, F., Leiva, J., Rivero, S., Fernandez, et al. (1987). Risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*, 60(12), 3087-3091.
29. Koufman, J. A., & Burke, A. J. (1997). The etiology and pathogenesis of laryngeal carcinoma. *Otolaryngologic Clinics of North America*, 30(1), 1-19.
30. Muscat, J. E., & Wynder, E. L. (1992). Tobacco, alcohol, asbestos, and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer*, 69(9), 2244-2251.
31. Teppo, H., Koivunen, P., Hyrynkangas, K., & Alho, O. P. (2003). Diagnostic delays in laryngeal carcinoma: professional diagnostic delay is a strong independent predictor of survival. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 25(5), 389-394.

32. Elci, O. C., Akpınar-Elci, M., Blair, A., & Dosemeci, M. (2003). Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. *Journal of occupational and environmental medicine*, 45(10), 1100-1106.
33. Elci, O. C., Akpınar-Elci, M., Blair, A., & Dosemeci, M. (2002). Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 278-284.
34. Tobias, J. S. (1994). Current issues in cancer: Cancer of the head and neck. *Bmj*, 308(6934), 961-966.
35. Parsons, J. T., Mendenhall, W. M., Stringer, S. P., Amdur, R. J., Hinerman, R. W., Villaret, D. B., et al. (2002). Squamous cell carcinoma of the oropharynx: surgery, radiation therapy, or both. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 94(11), 2967-2980.
36. Pelucchi, C., Talamini, R., Levi, F., Bosetti, C., La Vecchia, C., Negri, et al. (2003). Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Annals of oncology*, 14(1), 162-167.
37. Slavin, J. L., Martini, M. C., Jacobs Jr, D. R., & Marquart, L. (1999). Plausible mechanisms for the protectiveness of whole grains. *The American journal of clinical nutrition*, 70(3), 459S-463S.
38. ÖZBEK, E. *Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi*.
39. Phillips DH. Mutational spectra and mutational signatures: Insights into cancer aetiology and mechanisms of DNA damage and repair. *DNA Repair (Amst)*. 2018 Nov 1;71:6–11.
40. Çelik, O., & MB, Ş. (2002). *Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi*. Turgut Yayıncılık İstanbul, 1, 29.
41. Smith EM, Summersgill KF, Allen J, Hoffman HT, McCulloch T, Turek LP, et al. Human papillomavirus and risk of laryngeal cancer. *Annals of Otology, Rhinology and Laryngology*. 2000;109(11):1069–76.

42. Mutiu A, Alexiu I, Chivu M, Petica M, Anton G, Bleotu C, et al. (2001). Detection of human papillomavirus gene sequences in cell lines derived from laryngeal tumors. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 5(1), 49-59.
43. Almadori, G., Cadoni, G., Cattani, P., Galli, J., Bussu, F., Ferrandina, G., et al. (2001). Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research*, 7(12), 3988-3993.
44. Yalçın, Ö. M. E. R., Bilgi, S., Candan, L., Kutlu, A. K., & Adalı, M. (1998). Larinksin Papillomaları, Prekanseröz Lezyonları ve Kanserlerinde, In Sıtu Hibridizasyon Tekniğiyle HPV DNA pozitifliğinin saptanması. *Ankara Patoloji Bülteni*, (15 (2)).
45. Helliwell TR. Evidence based pathology: Squamous carcinoma of the hypopharynx. *J Clin Pathol*. 2003 Feb 1;56(2):81-5.
46. Galli J, Cammarota G, Calò L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002 Oct 1;112(10):1861-5.
47. Öktem, F., Toprak, M., Ada, M., & Öztürk, Ö. (2000). Larinks kanseri etyolojisinde laringofaringeal reflünün yeri. *Türk ORL Arşivi*, 38, 28-32.
48. Glavač, D., Volavšek, M., Potočnik, U., Ravnik-Glavač, M., & Gale, N. (2003). Low microsatellite instability and high loss of heterozygosity rates indicate dominant role of the suppressor pathway in squamous cell carcinoma of head and neck and loss of heterozygosity of 11q14. 3 correlates with tumor grade. *Cancer genetics and cytogenetics*, 146(1), 27-32.
49. Conde, L., Moyano, S., Vilaseca, I., Moragas, M., Cardesa, A., & Nadal, A. (2011). Role of microsatellite instability in young patients with laryngeal carcinoma. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, 33(2), 111-118.
50. Poeta ML, Manola J, Goldwasser MA, Forastiere A, Benoit N, Califano JA, et al. TP53 Mutations and Survival in Squamous-Cell

Carcinoma of the Head and Neck . New England Journal of Medicine. 2007 Dec 20;357(25):2552–61.

51. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789–858.

52. Ferlito A, Rinaldo A. The pathology and management of subglottic cancer. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2000;257(3):168–73.

53. Webb BD, Walsh GL, Roberts DB, Sturgis EM. Primary tracheal malignant neoplasms: The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *J Am Coll Surg*. 2006;202(2):237–46.

54. Zhengjaiang, L., Pingzhang, T., Dechao, Z., Reddy-Kolanu, G., & Ilankovan, V. (2008). Primary tracheal tumours: 21 years of experience at Peking Union Medical College, Beijing, China. *The Journal of Laryngology & Otology*, 122(11), 1235-1240.

55. Escribano Uzcudun A, Bravo Fernández P, Sánchez JJ, García Grande A, Rabanal Retolaza I, González Barón M, et al. Clinical features of pharyngeal cancer: A retrospective study of 258 consecutive patients. *Journal of Laryngology and Otology*. 2001;115(2):112–8.

56. Rosai, J. (2011). *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*. Elsevier Health Sciences.

57. Ferlito, A., & Recher, G. (1980). Ackerman's tumor (verrucous carcinoma) of the larynx. A clinicopathologic study of 77 cases. *Cancer*, 46(7), 1617-1630.

58. Echanique, K. A., Desai, S. V., Marchiano, E., Spinazzi, E. F., Strojan, P., Baredes, S., & Eloy, J. A. (2017). Laryngeal verrucous carcinoma: a systematic review. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 156(1), 38-45.

59. Slootweg, P. J., Grandis, J. R., Zidar, N., Cardesa, A., Gillison, M., Helliwell, et al. (2017). Tumours of the hypopharynx, larynx,

trachea and parapharyngeal space. WHO classification of head and neck tumours. Lyon: IARC, 77-104.

60. Cobo, F., Talavera, P., & Concha, Á. (2008). Relationship of human papillomavirus with papillary squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: a review. *International Journal of Surgical Pathology*, 16(2), 127-136.

61. Zidar, N., Boštjančič, E., Gale, N., Kojc, N., Poljak, M., Glavač, D., & Cardesa, A. (2011). Down-regulation of microRNAs of the miR-200 family and miR-205, and an altered expression of classic and desmosomal cadherins in spindle cell carcinoma of the head and neck—hallmark of epithelial-mesenchymal transition. *Human pathology*, 42(4), 482-488.

62. Dubal, P. M., Unsal, A. A., Echanique, K. A., Vazquez, A., Reder, L. S., Baredes, S., & Eloy, J. A. (2016). Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective. *The Laryngoscope*, 126(4), 858-863.

63. Chan, J. Y., Wong, E. W., Ng, S. K., & Vlantis, A. C. (2016). Non-nasopharyngeal head and neck lymphoepithelioma-like carcinoma in the United States: A population-based study. *Head & neck*, 38(S1), E1294-E1300.

64. Bradford CR, Ferlito A, Kenneth |, Devaney O, Antti |, Mäkitie A, et al. (2020). Prognostic factors in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*, 5(1), 74-81.

65. Lacy, P. D., Piccirillo, J. F., Merritt, M. G., & Zequeira, M. R. (2000). Head and neck squamous cell carcinoma: better to be young. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 122(2), 253-258.

66. Misono, S., Marmor, S., Yueh, B., & Virnig, B. A. (2014). Treatment and survival in 10,429 patients with localized laryngeal cancer: a population-based analysis. *Cancer*, 120(12), 1810-1817.

67. Brandstorp-Boesen J, Falk RS, Evensen JF, Boysen M, Brøndbo K. Risk of recurrence in laryngeal cancer. *PLoS One*. 2016 Oct 1;11(10).

68. Stephenson, W. T., Barnes, D. E., & Holmes, F. F. (1991). Gender influences subsite of origin of laryngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 117(7), 774-778.
69. Tumour stage and gender predict recurrence and second primary malignancies in head and neck cancer: A multicentre study within the inchanse consortium. *Eur J Epidemiol*. 2018 Dec 1;33(12):1205–18.
70. Johansen L V., Grau C, Overgaard J. Laryngeal Carcinoma: Multivariate Analysis of Prognostic Factors in 1 252 Consecutive Patients Treated with Primary Radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2003;42(7):771–8.
71. Li, Z. Q., Zou, L., Liu, T. R., & Yang, A. K. (2015). Prognostic value of body mass index before treatment for laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, 12(4), 394.
72. Stell, P. M. (1988). REVIEW Prognostic factors in laryngeal carcinoma. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*, 13(5), 399-409.
73. Rowan, N. R., Johnson, J. T., Fratangelo, C. E., Smith, B. K., Kemerer, P. A., & Ferris, R. L. (2016). Utility of a perioperative nutritional intervention on postoperative outcomes in high-risk head & neck cancer patients. *Oral oncology*, 54, 42-46.
74. Bøje, C. R. (2014). Impact of comorbidity on treatment outcome in head and neck squamous cell carcinoma—a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 110(1), 81-90.
75. Piccirillo, J. F., & Feinstein, A. R. (1996). Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 77(5), 834-842.
76. Liu, C. T., Chiu, T. J., Huang, T. L., Chien, C. Y., & Fang, F. M. (2010). Impact of comorbidity on survival for locally advanced head and neck cancer patients treated by radiotherapy or radiotherapy plus chemotherapy. *Chang Gung Med J*, 33(3), 283-291.
77. Nao EEM, Dassonville O, Chamorey E, Poissonnet G, Pierre CS, Riss JC, et al. Head and neck free-flap reconstruction in the elderly. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011 Apr;128(2):47–51.

78. Huang, Z., Han, D., & Bian, Y. (1996). The cellular immunologic status of the laryngeal cancer patients. *Zhonghua er bi yan hou ke za zhi*, 31(2), 107-109.
79. Rabinovics, N., Mizrachi, A., Hadar, T., Ad-El, D., Feinmesser, R., Guttman, D., et al. (2014). Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients. *Head & neck*, 36(2), 181-186.
80. Lyhne, N. M., Johansen, J., Kristensen, C. A., Andersen, E., Primdahl, H., Andersen, L. J., et al. (2016). Pattern of failure in 5001 patients treated for glottic squamous cell carcinoma with curative intent—a population based study from the DAHANCA group. *Radiotherapy and Oncology*, 118(2), 257-266.
81. Fried, M. P., & Ferlito, A. (2009). *The larynx* (Vol. 2). Plural Publishing.
82. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of clinical Oncology*, 24(22), 3693-3704.
83. Cohen, J. I., & Clayman, G. L. (2011). *Atlas of Head and Neck Surgery: Expert Consult-Online and Print*. Elsevier Health Sciences.
84. Forastiere, A. A., Ismaila, N., Lewin, J. S., Nathan, C. A., Adelstein, D. J., Eisbruch, A., et al. (2018). Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(11), 1143-1169.
85. Obid R, Redlich M, Tomeh C. The Treatment of Laryngeal Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2019 Feb 1;31(1):1–11.
86. Brodnitz, F. S. (1979). Menstrual cycle and voice quality. *Archives of Otolaryngology*, 105(5), 300-300.
87. Atef, A., El-Rashidy, M. A., Elzayat, S., & Kabel, A. M. (2019). The prognostic value of sex hormone receptors expression in laryngeal carcinoma. *Tissue and Cell*, 57, 84-89.

88. Pakdel F. Molecular pathways of estrogen receptor action. *Int J Mol Sci.* 2018 Sep 1;19(9).
89. Safe S, Kim K. Non-classical genomic estrogen receptor (ER)/specificity protein and ER/activating protein-1 signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2008 Nov;41(5–6):263–75.
90. Heldring N, Pike A, Andersson S, Matthews J, Cheng G, Hartman J, et al. Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.* 2007 Jul;87(3):905–31.
91. Leo, A. D., Messa, C., Cavallini, A., & Linsalata, M. (2001). Estrogens and colorectal cancer. *Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 1(1), 1-12.
92. HO, S. M., LEUNG, Y. K., & Chung, I. (2006). Estrogens and antiestrogens as etiological factors and therapeutics for prostate cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1089(1), 177-193.
93. Liu, M. M., Albanese, C., Anderson, C. M., Hilty, K., Webb, P., Uht, R. M., et al. (2002). Opposing action of estrogen receptors α and β on cyclin D1 gene expression. *Journal of Biological Chemistry*, 277(27), 24353-24360.
94. Helguero, L. A., Lindberg, K., Gardmo, C., Schwend, T., Gustafsson, J. A., & Haldosén, L. A. (2008). Different roles of estrogen receptors α and β in the regulation of E-cadherin protein levels in a mouse mammary epithelial cell line. *Cancer research*, 68(21), 8695-8704.
95. Ali S, Coombes RC. Estrogen receptor alpha in human breast cancer: Occurrence and significance. *J Mammary Gland Biol Neoplasia.* 2000;5(3):271–81.
96. Koehler, K. F., Helguero, L. A., Haldosén, L. A., Warner, M., & Gustafsson, J. A. (2005). Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β . *Endocrine reviews*, 26(3), 465-478.
97. Järvinen, T. A., Peltö-Huikko, M., Holli, K., & Isola, J. (2000). Estrogen receptor β is coexpressed with ER α and PR and associated with nodal status, grade, and proliferation rate in breast cancer. *The American journal of pathology*, 156(1), 29-35.

98. Lazennec, G. (2006). Estrogen receptor beta, a possible tumor suppressor involved in ovarian carcinogenesis. *Cancer letters*, 231(2), 151-157.
99. Konstantinopoulos, P. A., Kominea, A., VANDOROS, G., Sykiotis, G. P., Andricopoulos, P., Varakis, I., et al. (2003). Oestrogen receptor beta (ER β) is abundantly expressed in normal colonic mucosa, but declines in colon adenocarcinoma paralleling the tumour's dedifferentiation. *European journal of cancer*, 39(9), 1251-1258.
100. Fei, M. J., Xu, Y. N., & Wang, J. D. (2018). The expression and clinical progression of androgen, estrogen and prolactin receptor in laryngeal squamous cell carcinoma. *Lin Chuang er bi yan hou tou Jing wai ke za zhi= Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*, 32(3), 190-195.
101. Luo, S. D., Su, C. Y., Chuang, H. C., Huang, C. C., Chen, C. M., & Chien, C. Y. (2009). Estrogen receptor overexpression in malignant minor salivary gland tumors of the sinonasal tract. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 141(1), 108-113.
102. Stumpf, W. E. (1998). Receptor localization of steroid hormones and drugs: discoveries through the use of thaw-mount and dry-mount autoradiography. *Brazilian journal of medical and biological research*, 31, 197-206.
103. Kim, J. J., Kurita, T., & Bulun, S. E. (2013). Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. *Endocrine reviews*, 34(1), 130-162.
104. Check JH. The role of progesterone and the progesterone receptor in cancer. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2017 May 4;12(3):187–97.
105. Sukocheva, O. A., Li, B., Due, S. L., Hussey, D. J., & Watson, D. I. (2015). Androgens and esophageal cancer: What do we know?. *World journal of gastroenterology: WJG*, 21(20), 6146.
106. Culig Z, Santer FR. Androgen receptor signaling in prostate cancer. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2014;33(2–3):413–27.

107. Mohamed H, Aro K, Jouhi L, Mäkitie A, Remes S, Haglund C, et al. Expression of hormone receptors in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018 May 1;275(5):1289–300.
108. Nasser, S. M., Faquin, W. C., & Dayal, Y. (2003). Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors: frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *American journal of clinical pathology*, 119(6), 801-806.
109. Tarakji, B., & Kujan, O. (2011). An immunohistochemical study of androgen receptor in carcinoma arising in pleomorphic salivary adenoma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 16(3), e330-4.
110. Chen, B., Wang, J., Li, W., & Ji, W. (2006). Expression of androgen receptor and estrogen receptor in carcinoma of larynx. *Lin Chuang er bi yan hou ke za zhi= Journal of Clinical Otorhinolaryngology*, 20(14), 649-651.
111. Wang, J. Q., Dong, Z., Zhu, J. G., Bu, G. X., & Guo, X. F. (1991). Androgen receptors in laryngeal carcinoma and their clinical significance. *Chinese Medical Journal*, 104(12), 992-994.
112. Goulioumis, A. K., Fuxe, J., Varakis, J., Repanti, M., Goumas, P., & Papadaki, H. (2009). Estrogen receptor- β expression in human laryngeal carcinoma: correlation with the expression of epithelial-mesenchymal transition specific biomarkers. *Oncology reports*, 22(5), 1063-1068.
113. Bakanlığı, T. S. (2011). TC Sağlık Bakanlığı sağlık istatistikleri yillığı 2010. TC Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Merkezi Mıdırlığı.
114. Tosakoon S, Lawrence WR, Shiels MS, Jackson SS. Sex Differences in Cancer Incidence Rates by Race and Ethnicity: Results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (2000–2019). *Cancers (Basel)*. 2024 Mar 1;16(5).

115. Hagedorn HG, Nerlich AG. Analysis of sex-hormone-receptor expression in laryngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2002;259(4):205–10.
116. Lukits J, Remenár É, Rásó E, Ladányi A, Kásler M, Tímár J. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- And progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol*. 2007;30(1):155–60.
117. Marugo M, Cordone G, Fazzuoli L, Rocchetti O, Bernasconi D, Laviosa C, et al. Cytosolic and nuclear androgen receptor activity in the cancer of the larynx. *J Endocrinol Invest*. 1987;10(5):465–70.
118. Schwartz N, Chaudhri RA, Hadadi A, Schwartz Z, Boyan BD. 17Beta-Estradiol Promotes Aggressive Laryngeal Cancer Through Membrane-Associated Estrogen Receptor-Alpha 36. *Horm Cancer*. 2014 Feb 1;5(1):22–32.
119. Reiner Z, Cvrtila D, Petric V. Cytoplasmic steroid receptors in cancer of the larynx. *Arch Otorhinolaryngol*. 1988 Mar;245(1):47–9.
120. Menach, P., Oburra, H. O., & Patel, A. (2012). Cigarette smoking and alcohol ingestion as risk factors for laryngeal squamous cell carcinoma at Kenyatta National Hospital, Kenya. *Clinical Medicine Insights: Ear, Nose and Throat*, 5, CMENT-S8610
121. Fletcher KT, Gal TJ, Ebelhar AJ, Valentino J, Brill YM, Dressler E V, et al. (2017). Prognostic indicators and survival in salvage surgery for laryngeal cancer. *Head & Neck*, 39(10), 2021-2026.122. Shin H Il, Bang JI, Kim GJ, Sun D Il, Kim SY. Perineural Invasion Predicts Local Recurrence and Poor Survival in Laryngeal Cancer. *J Clin Med*. 2023 Jan 1;12(2).
123. Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 1986;96(10):1145–8.
124. Tsai MH, Chuang HC, Lin YT, Huang TL, Fang FM, Lu H, et al. Survival outcomes and predictors for patients who failed

chemoradiotherapy/radiotherapy and underwent salvage total laryngectomy. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 2;18(2):1–9.

125. Abakay, M. A., Güneş, S., & Gülüstan, F. (2021). Prognostic importance of harvested lymph node number, metastatic lymph node number, and lymph node ratio in surgically managed laryngeal squamous cell carcinoma. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 87, 416-421.

126. Tassone P, Savard C, Topf MC, Keane W, Luginbuhl A, Curry J, et al. Association of positive initial margins with survival among patients with squamous cell carcinoma treated with total laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Nov 1;144(11):1030–6.

127. Hawkins N V. Panel discussion on glottic tumors.VIII. The treatment of glottic carcinoma: An analysis of 800 cases. *Laryngoscope*. 1975;85(9):1485–93.

128. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1991 Jun 13;324(24):1685–90.

129. Forastiere, A. A., Weber, R. S., & Trotti, A. (2015). Organ preservation for advanced larynx cancer: issues and outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, 33(29), 3262.

130. Maddox PT, Davies L. Trends in total laryngectomy in the era of organ preservation: A population-based study. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2012 Jul;147(1):85–90.

131. Davidson, J., Keane, T., Brown, D., Freeman, J., Gullane, P., Irish, J., ... & Cummings, B. (1997). Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 123(4), 420-424.

132. Motamed, M., Laccourreye, O., & Bradley, P. J. (2006). Salvage conservation laryngeal surgery after irradiation failure for early laryngeal cancer. *The Laryngoscope*, 116(3), 451-455.

133. Shapira U, Warshavsky A, Muhanna N, Oestreicher-Kedem Y, Nachalon Y, Ungar OJ, et al. Laryngectomy-free survival after salvage

partial laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022 Jun 1;279(6):3021–7.

134. Lee, M. Y., Belfiglio, M., Zeng, J., Fleming, C. W., Koyfman, S., Joshi, N. P., et al. (2023). Primary total laryngectomy versus organ preservation for locally advanced T3/T4a laryngeal cancer. *The Laryngoscope*, 133(5), 1122-1131.

135. Holsinger, F. C., Funk, E., Roberts, D. B., & Diaz Jr, E. M. (2006). Conservation laryngeal surgery versus total laryngectomy for radiation failure in laryngeal cancer. *Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*, 28(9), 779-784.

136. Deng K, Yao J, Zeng S, Wen M, Huang J, Zhu T, et al. The effect of surgery plus intensity-modulated radiotherapy on treatment in laryngeal cancer: A clinical retrospective study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Feb 1;148(2):517–25.

137. Caruntu C, Mirica A, Roșca AE, Mirica R, Caruntu A, Tampa M, et al. (2016). The role of estrogens and estrogen receptors in melanoma development and progression. *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, 12(2), 234.

138. Dawson, P. M., Shousha, S., Blair, S. D., Carter, G. D., Jones, J., Alaghband-Zadeh, J., & Theodorou, N. A. (1990). Oestrogen receptors in colorectal carcinoma. *Journal of clinical pathology*, 43(2), 149-151.

139. Keshgegian, A. A., & Wheeler, J. E. (1980). Estrogen receptor protein in malignant carcinoid tumor a report of 2 cases. *Cancer*, 45(2), 293-296.

140. Newman SR, Butler J, Hammond EH, Gray SD. Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold. *Journal of Voice*. 2000;14(1):72–81.

141. Kirgezen T, Sunter AV, Yigit O, Huq GE. Sex Hormone Receptor Expression in the Human Vocal Fold Subunits. *Journal of Voice*. 2017 Jul 1;31(4):476–82.

142. Nacci A, Fattori B, Basolo F, Filice ME, De Jeso K, Giovannini L, et al. Sex hormone receptors in vocal fold tissue: A theory

about the influence of sex hormones in the larynx. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2011 Feb;63(2):77–82.

143. Cohen E, Kolbus A, Van Trotsenburg M, Rudas M, Horvat R, Schneider B. Immunohistochemical examinations of sex hormone receptors in benign vocal fold lesions. *Folia Phoniatrica et Logopaedica*. 2009 Nov;61(5):259–62.

144. Schneider B, Cohen E, Stani J, Kolbus A, Rudas M, Horvat R, et al. Towards the Expression of Sex Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. *Journal of Voice*. 2007 Jul;21(4):502–7.

145. Bianchini C, Pastore A, Pelucchi S, Torreggiani E, Lambertini E, Marchesi E, et al. Sex hormone receptor levels in laryngeal carcinoma: A comparison between protein and RNA evaluations. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2008 Sep;265(9):1089–94.

146. Verma, A., Schwartz, N., Cohen, D. J., Boyan, B. D., & Schwartz, Z. (2019). Estrogen signaling and estrogen receptors as prognostic indicators in laryngeal cancer. *Steroids*, 152, 108498.

147. Verma, A., Schwartz, N., Cohen, D. J., Patel, V., Nageris, B., Bachar, G., et al. (2020). Loss of estrogen receptors is associated with increased tumor aggression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Scientific Reports*, 10(1), 4227.

148. Schuller DE, Abou Issa H, Parrish R. Estrogen and Progesterone Receptors in Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol*. 1984;110(11):725–7.

149. Ferguson BJ, Hudson WR, Mccarty KS. Sex Steroid Receptor Distribution in the Human Larynx and Laryngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113(12):1311–5.

150. Scambia G, Panici PB, Battaglia F, Ferrandina G, Almadori G, Paludetti G, et al. (1991). Receptors for epidermal growth factor and steroid hormones in primary laryngeal tumors. *Cancer*, 67(5), 1347-1351.

151. Tuohimaa PT, Kallio S, Heinijoki J, Aitasalo K, Virolainen E, Karma P, et al. Androgen receptors in laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol*. 1981;91(1–6):149–54.

152. Saez S, Sakai F. Androgen receptors in human pharyngo-laryngeal mucosa and pharyngo-laryngeal epithelioma. *J Steroid Biochem.* 1976;7(11–12):919–21.
153. Toral I, Ciliv G, Gürsel B, Özdem C. Androgen receptors in laryngeal carcinoma. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 1990 Jun 1;247(4):244–6.
154. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The lancet*, 378(9793), 771-784
155. ITOH, M., YOSHIDA, J., MATSUNAGA, T., & SAKAI, S. (1982). Androgen binding protein in laryngeal cancer. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*, 85(8), 912-917.
156. Marsigliante, S., Leo, G., Resta, L., & Storelli, C. (1992). Steroid receptor status in malignant and non-malignant larynx. *Annals of oncology*, 3(5), 387-392.
157. Melo GM, Souza PD, Bastos Filho LC, Neves MC, Santo KS do E, Cervantes O, et al. Condromatose de laringe após radioterapia. *Rev Col Bras Cir.* 2017 Jul 1;44(4):374–82.
158. Dilek, İ. (2010). Kemoterapide toksisite değerlendirmesi. XXXVI. Ulusal Hematoloji Kongresi, 63-70.
159. Urban, S. G., Carey, T. E., Kudla-Hatch, V., Wolf, G. T., & Forastiere, A. A. (1990). Tamoxifen therapy in patients with recurrent laryngeal squamous carcinoma. *The Laryngoscope*, 100(1), 76-78.