

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**LARİNGSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA EPİTELYAL MEZENKİMAL
GEÇİŞ BELİRTEÇLERİ OLAN E-KADERİN VE
β-KATENİN'İN PROGNOSTİK ROLÜ**

DR. FATİH KULA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GAMZE YURDAKAN

ZONGULDAK
2020

T.C
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**LARİNGSİN SKUAMÖZ HÜCRELİ
KARSİNOMLARINDA EPİTELYAL MEZENKİMAL
GEÇİŞ BELİRTEÇLERİ OLAN E-KADERİN VE
β-KATENİN'İN PROGNOSTİK ROLÜ**

DR. FATİH KULA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GAMZE YURDAKAN

ZONGULDAK
2020

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bana verdiği emekten ve bana karşı olan güveninden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. Gamze YURDAKAN'a, mesleki hayatımda destek ve anlayışlarını hissetmekten mutluluk duyduğum değerli hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Figen BARUT, Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN, Prof. Dr. Burak BAHADIR, Dr. Öğr. Üyesi Esin KAYMAZ ve Prof. Dr. Şükrü Oğuz ÖZDAMAR'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel yönden değerlendirilmesindeki yardımları için Öğr. Gör. Çağatay BÜYÜKUYSAL'a ve tıp eğitiminin temellerini aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki hocalarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışmanın gerçekleşmesine katkıda bulunan Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimine (Proje no: 2019-65051751-01) verdiği destekten dolayı teşekkür ederim.

Dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. İsmail Eren BİROL, Dr. Emre IŞIK, Dr. Barkın MALKOÇ, Dr. Elif TUNCEL, Dr. Berna ÖRS, Dr. Sıla SERİN başta olmak üzere tüm anabilim dalımız laboratuvarları teknisyenlerine ve sekreterlerine teşekkür ederim.

Son olarak üzerimdeki emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem Hidayet KULA, babam Mehmet KULA ve teyzem Hikmet BAŞTÜRK'e sonsuz teşekkür ederim.

ZONGULDAK, 2020

Dr. Fatih KULA

ÖZET

Fatih KULA, Larinksin Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Epitelyal Mezenkimal Geçiş Belirteçleri Olan E-kaderin ve β -katenin'in Prognostik Rolü, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Zonguldak, 2020.

Larinks kanserleri, üst hava yolu traktında oral kavite kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci neoplazmdır. Larinks kanserlerinin çoğunluğunu, %85 ile %95 oranında skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan kanıtlar, EMT'nin kanser progresyonu ve metastazında da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Hücre membranı üzerindeki E-kaderin ve β -katenin bağlantısı; EMT, hücre motilitesi ve tümör metastazını engellemek için hücresel adezyonu koruyarak tümör progresyonunu önlemektedir. Bu çalışmaya, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2011-2019 yılları arasında, skuamöz hücreli karsinom tanısı almış olan 35 adet olgu ve 35 adet non-neoplastik larinks biyopsi örnekleri dâhil edilmiştir. Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında E-kaderin ve β -katenin'in immünohistokimyasal ekspresyonları araştırılmıştır. Çalışmamızda E-kaderin skoru ile lokalizasyon, grade, T evresi, TNM evresi ve perinöral invazyon varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. N1-2 olgular ve lenf nodu metastazı olan olgularda daha düşük membranöz E-kaderin ekspresyonu görülmüş olup bu değişim istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. β -katenin skoru en yüksek supraglottik, en düşük transglottik olgularda görülmüş, β -katenin skoru ile lokalizasyon arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. β -katenin skoru yüksek histolojik grade, ileri T evresi, ileri N evresi, ileri TNM evresi, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon varlığı olan olgularda daha yüksek bulunmuştur. Bu parametreler arasında ise yüksek histolojik grade ve perinöral invazyon varlığı ile artmış sitoplazmik β -katenin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0,006$ - $p=0,040$). Sonuç olarak bu çalışmada artmış sitoplazmik β -katenin ekspresyonunun negatif prognostik faktörler ile benzer özellik gösterdiği, düşük membranöz E-kaderin ekspresyonunun ise yüksek N evresi ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olabileceği ifade edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: β -katenin, E-kaderin, EMT, Larinks kanseri

ABSTRACT

Fatih KULA, Prognostic Role of E-cadherin and β -catenin which is Epithelial Mesenchymal Transition Markers in Squamous Cell Carcinomas of the Larynx, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Pathology Thesis, Zonguldak, 2020.

Larynx cancers are the second most common neoplasm in the upper respiratory tract after oral cavity cancers. The majority of laryngeal cancers comprise 85% to 95% squamous cell carcinomas. Evidence from recent years shows that EMT also plays an important role in cancer progression and metastasis. The connection of E-cadherin and β -catenin on the cell membrane prevents tumour progression by preserving cellular adhesion to inhibit EMT, cell motility and tumour metastasis. In this study, 35 cases diagnosed with squamous cell carcinoma and 35 non-neoplastic larynx biopsy samples were included in Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pathology between 2011-2019. Immunohistochemical expressions of E-cadherin and β -catenin in laryngeal squamous cell carcinoma cases were investigated. In our study, no significant correlation was found between E-cadherin score and localization, grade, T stage, TNM stage and presence of perineural invasion. In N1-2 cases and cases with lymph node metastasis, reduced membranous E-cadherin expression was observed and this change did not reach a statistically significant level. β -catenin score was seen in the highest supraglottic and lowest transglottic cases, but no significant relationship was observed between β -catenin score and localization. β -catenin score was higher in patients with high histological grade, advanced T stage, advanced N stage, advanced TNM stage, presence of lymph node metastasis and perineural invasion. Among these parameters, increased cytoplasmic β -catenin expression was found statistically significant relationship between the high histological grade and presence of perineural invasion ($p=0,006$ - $p=0,040$, respectively). As a result, in this study it was stated that increased cytoplasmic β -catenin expression has similar characteristic with negative prognostic factors and expression of reduced membranous E-cadherin may be associated with high N stage and lymph node metastasis.

Keywords: *β -catenin, E-cadherin, EMT, Larynx cancer*

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa No
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Larinks Embriyolojisi	2
2.2. Larinks Anatomisi	4
2.3. Larinks Histolojisi	7
2.4. Larinks Kanseri	8
2.4.1. Giriş	8
2.4.2. Larinks kanseri risk faktörleri	8
2.4.2.1. Sigara	8
2.4.2.2. Etanol	9
2.4.2.3. Maruz kalınan risk faktörleri	9
2.4.2.4. Diyet	10
2.4.2.5. Viral risk faktörleri	10
2.4.2.6. Gastroözofageal reflü	11
2.4.3. Skuamöz intraepitelyal lezyonlar	12
2.4.3.1. Keratozis	12
2.4.3.2. Displazi/karsinoma in-situ	12
2.4.4. Larinks kanseri tipleri	14
2.4.4.1. Glottik	14
2.4.4.2. Supraglottik	14
2.4.4.3. Transglottik	15
2.4.4.4. Subglottik	15
2.4.5. Larinks kanseri patolojisi	16
2.4.5.1. Skuamöz hücreli karsinom	16
2.4.5.2. Skuamöz hücreli karsinom varyantları	17
2.4.5.3. Tükrük bezi tipinde malign tümörler	19
2.4.5.4. Nöroendokrin Tümörler	20
2.4.5.5. Lenfoepitelyal karsinom	21
2.4.5.6. Diğerleri	21
2.4.6. Prognostik faktörler	22
2.4.7. Evreleme	23
2.4.7.1. Primer Tümör	23
2.4.7.2. Bölgesel lenf bezleri	25
2.4.7.3. Uzak metastaz	25
2.4.7.4. Prognostik gruplar	25

2.5. Epitelyal Mezenkimal Geçiş	26
2.6. E-Kaderin	29
2.7. β -Katenin	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması	33
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	33
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	33
3.4. İstatistiksel Analizler	35
4. BULGULAR	36
4.1. Lokalizasyona göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	39
4.2. Grade'lerine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	40
4.3. T Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	41
4.4. N Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	41
4.5. TNM Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	42
4.6. Lenf Nodu Metastazı Varlığına göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	42
4.7. Perinöral İnvazyon Varlığına göre E-kaderin ve β -katenin Skorları	43
5. TARTIŞMA	44
5.1. E-kaderin ve Klinikopatolojik Parametreler İlişkisi	46
5.1.1. E-kaderin ve lokalizasyon ilişkisi	46
5.1.2. E-kaderin ve grade ilişkisi	46
5.1.3. E-kaderin ve T evresi ilişkisi	47
5.1.4. E-kaderin ve TNM evresi ilişkisi	47
5.1.5. E-kaderin ile lenf nodu metastazı ve N evresi ilişkisi	48
5.1.6. E-kaderin ve perinöral invazyon ilişkisi	48
5.2. β -katenin ve Klinikopatolojik Parametreler İlişkisi	49
5.2.1. β -katenin ve lokalizasyon ilişkisi	49
5.2.2. β -katenin ve grade ilişkisi	49
5.2.3. β -katenin ve T evresi ilişkisi	50
5.2.4. β -katenin ve TNM evresi ilişkisi	51
5.2.5. β -katenin ile lenf nodu metastazı ve N evresi ilişkisi	51
5.2.6. β -katenin ve perinöral invazyon ilişkisi	52
6. SONUÇLAR	53
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	67
EK 1. Etik Kurul Kararı	67
EK 2. Fakülte Yönetim Kurulu Kararı	68
EK 3. Çalışmaya Alınan Olgular ve Klinikopatolojik Özellikleri	69

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
BT	Bilgisayarlı Tomografi
C	Servikal
CDH1	Cadherin 1
CEA	Karsinoembriyogenik Antijen
CIS	Karsinoma in-situ
CK	Sitokeratin
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EBV	Epstein Barr Virus
EMA	Epitelyal Membran Antijeni
EMT	Epitelyal Mezenkimal Geçiş
HIF	Hipoksi indükleyici faktör
HPV	Human Papilloma Virus
IRS	İmmünreaktif Skor
KDA	Kilo Dalton
LEF	Lenfoid uyarıcı faktör
M	Metastaz
MET	Mezenkimal Epitelyal Geçiş
MİR	Mikro RNA
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Bölgesel Lenf Nodu
NSE	Nöron Spesifik Enolaz
PDGF	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PNİ	Perinöral invazyon
RNA	Ribonükleik Asit
T	Primer Tümör
TCF	T Hücre Faktörü
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	Lokalizasyona göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi	40
2	Grade'lerine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi	40
3	T evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi	41
4	N evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi	42
5	TNM evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi	42
6	Lenf nodu metastazı varlığına göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi	43
7	Perinöral invazyon varlığına göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şeklin Başlığı	Sayfa No
1	Alt respiratuar traktın embriyolojik gelişimi: Larinks ve trakea	3
2	Larinksin kıkırdakları ve ligamentleri	6
3	Larinksin kasları	6
4	Vokal kord kesitinde respiratuar epitel ve skuamöz epitel geçişi	7
5	Epitel hücrelerinin özelliklerini kaybederek mezenkimal hücrelere dönüşümü	27
6	Epitelyal mezenkimal geçişin şematik gösterimi	28
7	Hücre içi ve hücre dışı bağlantı kompleksleri	30
8	İnaktif Wnt sinyal yolağında β -katenin'in sitoplazmik degradasyonu ve aktif sinyal yolağında hedef gen transkripsiyonu	32
9	Non-neoplastik larinks biyopsilerinde membranöz E-kaderin (A, x200) ve β -katenin (B, x200) ekspresyonu	34
10	Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 1 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x400) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu	34
11	Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x200) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu	35
12	Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x400) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu	35
13	Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları	36
14	Olguların lokalizasyon ve grade dağılımları	37
15	Olguların lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon dağılımları	37
16	Olguların metastatik lenf nodu varlığı ve T evresi dağılımları	38
17	Olguların N evresi ve TNM evresi dağılımları	38

1. GİRİŞ

Larinks kanserleri, üst hava yolu traktında oral kavite kanserlerinden sonra en sık görülen ikinci neoplazmdır. Dünya genelinde yılda ortalama 110.000 ile 130.000 arasında değişen sayıda yeni olgu tanı almaktadır (1). Larinks kanserlerinin çoğunluğunu, %85 ile %95 oranında skuamöz hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (2). Alkol ve sigara kullanımı iki ana risk faktörü olup, risk oranı kullanım sıklığı ve süresi ile ilişkilidir (3). İnsan papilloma virüsü (HPV)'nün larinks kanserleri üzerindeki etkisi en sık HPV tip 16 ve 18 ile ilişkilidir. İleri larinks kanserlerinin %21'inde tespit edilmiş olup, kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmıştır (4).

İlk olarak 1980 yılında Betty Hay tarafından tanımlanan epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) ile epitel hücrelerinin morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler sonucu mezenkimal özellik kazanmalarının embriyogenezis, yara iyileşmesi, kanser progresyonu ve metastazdan sorumlu olduğu ifade edilmiştir (5). Bir hücre adezyon molekülü olan E-kaderin'in kaybı EMT'nin ana yolağını oluşturmakta olup bu yolak hücre iskelet proteinleri, hücre içi sinyal ileti sistemi ve transkripsiyon faktörleri ile kontrol edilmektedir (6).

Çalışmamızda larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında epitelyal mezenkimal geçiş belirteçlerinden E-kaderin ve β -katenin'in immünohistokimyasal ekspresyonları değerlendirilecek ve prognostik faktörlerle karşılaştırması yapılacaktır.

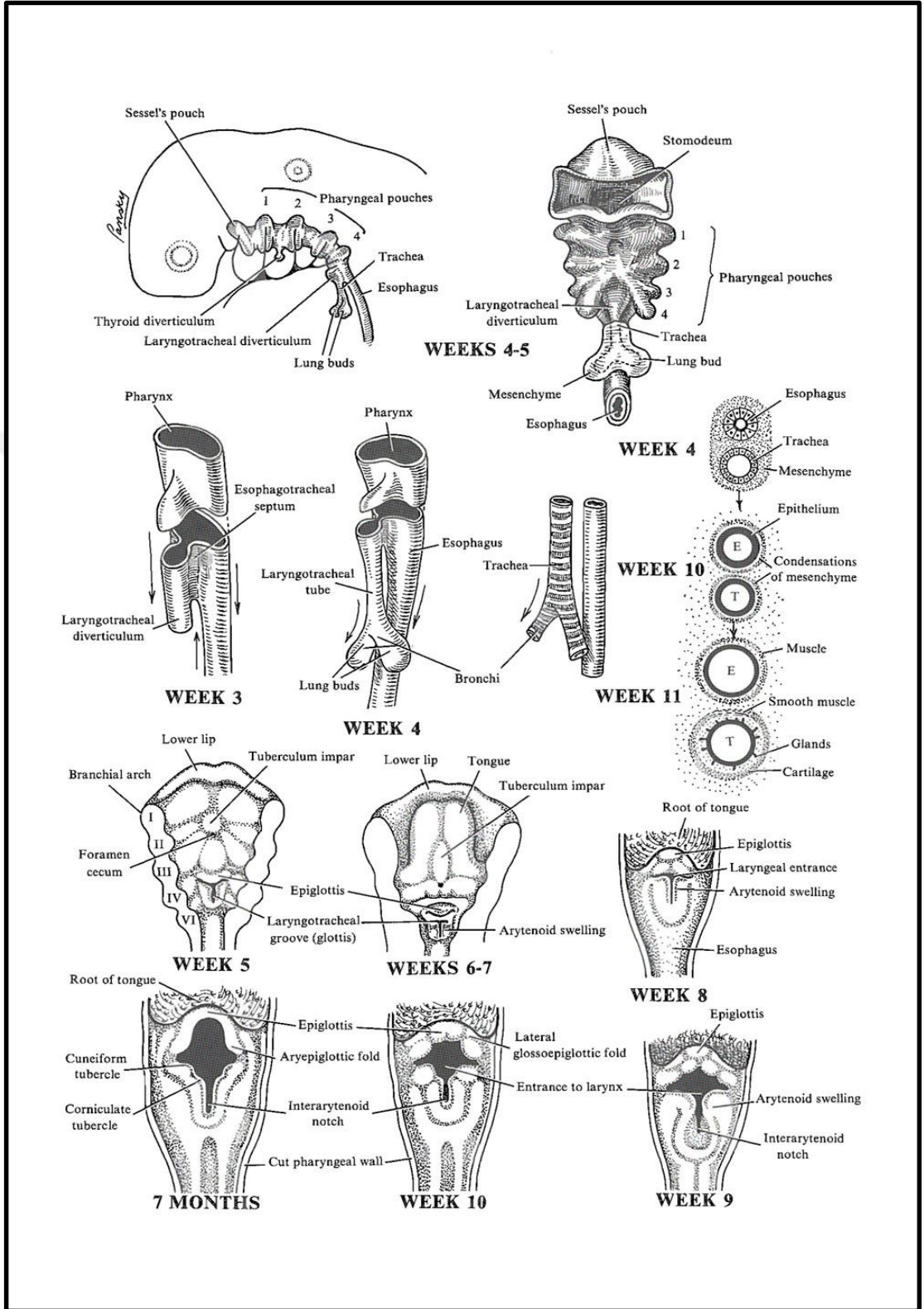
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larinks Embriyolojisi

Larinksin embriyolojik gelişimi ile ilgili ilk teoriler trakeaözofageal septum kavramına dayanmaktadır. Tarihteki çalışmalar incelendiğinde 19. yüzyılda His'in ileri sürdüğü teori dikkat çekmektedir (7). His'in teorisine göre, üçüncü gestasyonel hafta içerisinde gastrointestinal sistem ve faringeal arkusların gelişimi esnasında farinksin dışarı doğru gelişen kısmından respiratuar primordiyum meydana gelmektedir. Aynı dönemde trakeaözofageal septum da gelişim göstermektedir. Trakeaözofageal septum respiratuar primordiyumun posteriorunda bir oluk olarak oluşur ve süperiora doğru dördüncü faringeal arkus seviyesine yükselir. Bunun sonucunda ventral foregut anteriorda trakea ve posteriorda özofagus olarak ikiye ayrılır (8).

Prenatal gelişime bakıldığında kardiyovasküler sistem ve sinir sisteminden sonra dördüncü haftada larinks ortaya çıkar. Üçüncü, dördüncü ve altıncı brankial arkuslar larinksin gelişimini sağlamaktadır. Arkusların endoderminden bronşlar, alveoller, trakea, larinks ve farinks oluşmakta; mezoderminden ise lenfatik ve vasküler yapılar ile birlikte kaslar gelişmektedir. Fetal hayatın üçüncü haftasında respiratuar primordiyumun süperiorundan infraglottis, inferiorundan trakea; üçüncü haftanın sonlarında ise laringotrakeal sulkus gelişim gösterir. Laringotrakeal sulkusun kaudalinden ise önce larinks, ardından akciğerler olmak üzere respiratuar sistem gelişir. Dördüncü haftanın başında respiratuar primordiyum sağ ve sol olarak iki bölgeye ayrılmaktadır (7). Daha sonra trakeaözofageal ayrılmanın başlaması ile anteriorda larinks, posteriorda özofagus şekillenir (Şekil 1).

Larinks epiteli ilk olarak beşinci haftada görülür. Larinks tüp şeklindedir ve daha sonra lateralde aritenoid ve ariepiglottik foldlar tarafından sarılacak laringeal fissür ile farinkse bağlanır. Larinksin en son gelişim gösteren kıkırdağı olan epiglot 4. brankial arkusun anteriorundan, hyoid kemik ikinci ve üçüncü brankial arkuslardan gelişir. Korpusun süperior parçası ve küçük kornular ikinci arkustan, korpusun inferior parçası ve büyük kornular ise üçüncü arkustan gelişmektedir. Aritenoid ve krikoid kıkırdaklar ise altıncı arkustan oluşmaktadır (7).



Şekil 1. Alt respiratuar traktın embriyolojik gelişimi: Larinks ve trakea

Altıncı hafta içerisinde krikoid kıkırdak anterior ve posteriordan birleşerek halka şekline gelir. Vokal kordlar sekizinci haftada oluşmaya başlar ve onuncu haftada birbirinden tamamen ayrılmış olurlar. Laringeal ventriküller oluşumlarına yedinci haftada başladıktan sonra gelişimlerini on ikinci haftada tamamlar. Laringeal kaslar ve kıkırdaklar sekizinci hafta ile birlikte belirginleşmekte olup en son gelişim gösteren kıkırdak epiglot ise on beşinci hafta içerisinde oluşur (9).

Laringeal kaslar intrinsek mezenkimal dokudan gelişir. Krikotiroid kas dördüncü brankial arkustan kaynaklanır ve innervasyonu yine bu arkustan gelişen süperior laringeal sinirin eksternal dalı tarafından sağlanır. Larinksin diğer kasları altıncı brankial arkus kökenlidir ve innervasyonları laringeal sinirin inferior dalı tarafından gerçekleştirilir (7).

Larinksin kıkırdaklarının gelişimi beşinci haftada başlar ve on beşinci hafta itibariyle biter. Krikoid kıkırdak yedinci hafta, aritenoid kıkırdaklar dokuzuncu hafta, tiroid kıkırdak ise on ikinci haftada gelişimlerini tamamlar (7).

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

2.2. Larinks Anatomisi

Larinks erişkinlerde C4-6. vertebra seviyesinde yerleşimli; nefes alıp verme, yutkunma, öksürme ve konuşmanın gerçekleşmesinde önemli fonksiyonları olan bir organdır. Aynı zamanda besinlerin alt solunum yollarına geçmesini engelleyen aktif sfinkter rolü de mevcuttur. (10,11,12). Vokal kordların süperiorunda kalan supraglottis, vokal kordları içeren glottis ve vokal kordların inferiorundan başlayıp krikoid kıkırdağın alt sınırına uzanan subglottis olarak 3 bölümden oluşur (12).

Larinksin iskeleti hyoid kemik, epiglot, krikoid kıkırdak, tiroid kıkırdak, kornikulat kıkırdak, aritenoid kıkırdaklar ve kuneiform kıkırdaklardan meydana gelir (12). Larinksin üzerinde yerleşimli hyoid kemik, C3. vertebra düzeyinde yutkunmanın ve konuşmanın gerçekleşmesi esnasında larinksin hareketini sağlayan bir kemiktir (12). Epiglot yutkunma esnasında larinksin giriş kısmını örtmekte olup

larinks girişi ve dil kökü arasında bulunur. Larinks üçü tek, üçü de çift olan dokuz kıkırdaktan oluşur (12). Aritenoid, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklar ikişer tane diğerleri ise birer tanedir (Şekil 2).

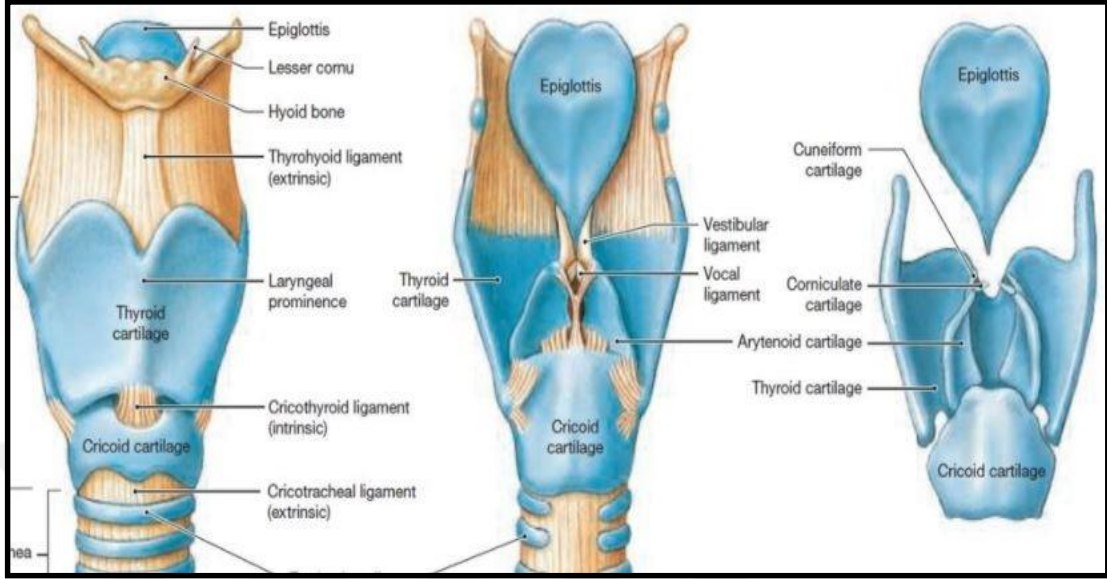
Tiroid kıkırdak en belirgini ve en büyüğüdür. Erkeklerde larinks anterior ve lateral duvarlarının büyük bölümünü oluşturan, belirgin görünümdeki çıkıntı vertikal prominens olarak isimlendirilir. Krikoid kıkırdak respiratuar sistemdeki tek tam kıkırdak halka olup inferiorunda trakea halkaları bulunur (12). Aritenoid kıkırdakların şekli üçgen prizmadır. Bu prizmanın tepesi kornikulat kıkırdaklarla eklem yaparken krikoid kıkırdak ise prizmanın tabanı üzerine oturur. Kuneiform kıkırdaklar aritenoid ile epiglot arasında, kornikulat kıkırdaklar ise aritenoid kıkırdakların üzerinde yer alır (12).

Krikotiroid eklem krikoid kıkırdak ile tiroid kıkırdak arasında yer alan küçük bir eklemdir. Krikotiroid kasın kontraksiyonu sonucu krikoid kıkırdağın süperior ve posteriora doğru hareketiyle vokal kordların gerilmesi ve boylarının uzaması nedeniyle sesin frekansı artış gösterir (12). Krikoaritenoid eklem aritenoid kıkırdak ile tiroid kıkırdak arasındadır. Aritenoid kıkırdakların krikoid üzerinde laterale ve mediale doğru hareketi ile vokal kordların abdüksiyon ve addüksiyonu sağlanır (12).

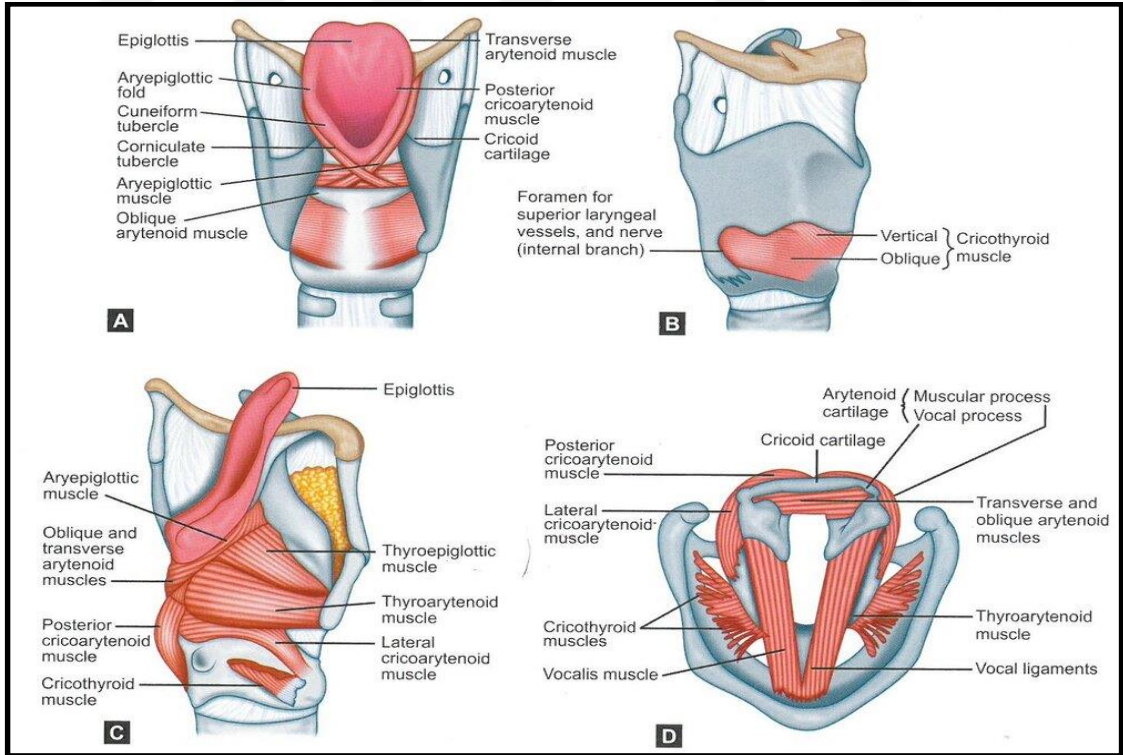
Ekstremsel kaslar larinksin boyundaki lokalizasyonunu değiştirmekle birlikte hareketin bir bütün olarak yapılmasını gerçekleştirirler (12). Hyoid kemik süperiorunda yer alan stilohyoid, tirohyoid, geniohyoid, digastrik ve stilofaringeus kaslar larinksin süperiora hareketini gerçekleştiren yardımcı çiğneme kaslarıdır. Hyoid kemik inferiorunda bulunan omohyoid, sternohyoid ve sternotiroid kaslar ise larinksin inferiora hareketini gerçekleştiren yardımcı solunum kaslarıdır (12).

Vokal kordların gerginliğı ve pozisyonu intrinsik kaslar tarafından düzenlenir. Addüksiyon, abdüksiyon ve tensör işlevlerini gerçekleştirenler olmak üzere 3 grupta incelenebilirler. Addüktör kaslar (lateral krikoaritenoid kas, intraaritenoid kas, eksternal tiroaritenoid kas) vokal kordların içe doğru hareketi ile glottisin kapanmasını sağlar (Şekil 3). Abdüktör kas (posterior krikoaritenoid kas) solunum sırasında glottisin açılmasını sağlar ve larinksin tek açıcı kasıdır. Vokal kordun iç tensörü tiroaritenoid kastır ve vokal kord izometrik olarak gerilir. Vokal kordun dış tensörü ise krikotiroid kastır. Krikotiroid kasın kontraksiyonu sonucu krikoid kıkırdak

krikoaritenoid eklem üzerinde süperior ve posteriora doğru hareketle vokal kordun boyunu uzatarak izotonik olarak gerilmesini sağlar (12).



Şekil 2. Larinksin kıkırdakları ve ligamentleri

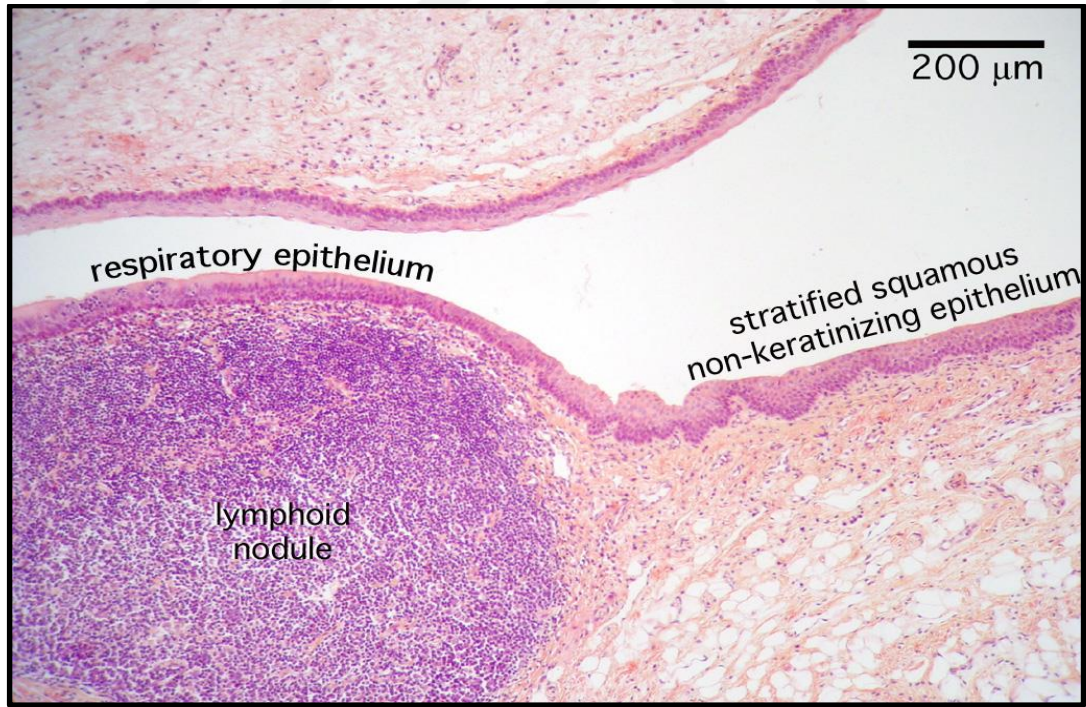


Şekil 3. Larinksin kasları

2.3. Larinks Histolojisi

Vokal kordlar epitel, lamina propria ve kas tabakası olmak üzere üç tabakadan oluşur. Vokal kordlarda iki farklı epitel bulunmaktadır. Supraglottik ve infraglottik kısım müköz sekresyon yapan goblet hücreleri içeren psödostratifiye silyalı kolumnar epitel ile glottik kısım ise keratinize olmayan stratifiye skuamöz epitel ile örtülüdür (Şekil 4). İnce ve kaygan epitelyal yüzey vokal kordların birbirleriyle temasta bulunan yüzeylerini örter ve vokal kordların teması sonrası meydana gelebilecek hasarın önlenmesinde rol alır (12).

Lamina proprianın süperfisiyel tabakası Reinke aralığı olarak adlandırılır (12). Gevşek fibröz komponent ve matriksten oluşur. Lamina proprianın orta tabakası elastik lifler ve fibroblastlardan, derin tabaka ise kollajenöz liflerden zengindir. Larinksin intrinsek kaslarından olan vokal kaslar ise vokal kordların gövdesini oluşturur (12).



Şekil 4. Vokal kord kesitinde respiratuar epitel ve skuamöz epitel geçişi

2.4. Larinks Kanseri

2.4.1. Giriş

Larinks kanseri üst hava yolu sisteminde oral kavite karsinomlarından sonra ikinci en sık görülen neoplazmdır. Dünyada her yıl yaklaşık 110.000 ile 130.000 yeni olgu tanı almaktadır (1). Larinkste görülen bu neoplazmların % 85- 95'i skuamöz hücreli karsinomdur (2). Larinks kanseri erkeklerde görülen tüm kanserlerin %2,2'sini, kadınlarda ise %0,4'ünü oluşturmaktadır. Hastaların büyük çoğunluğu yaşamlarının beşinci ve üzerindeki dekadlardadır. Bununla birlikte genç olgular da mevcuttur. Hastaların %96'sını erkekler oluşturmaktadır.

Sigaranın ana risk faktörü olması yanı sıra ağır alkol tüketimi de riski arttırmaktadır (13). Laringeal skuamöz hücreli karsinomların yaklaşık %25'i HPV içermektedir. Sıklıkla HPV 16, daha az oranda HPV 18 izlenir. Yüksek risk HPV laringeal karsinogenez ile biyolojik olarak ilişkili gözükmemektedir. Bu görüş kanser hücre genomunda viral integrasyon ve p16 proteininde artmış ekspresyon kanıtları ile açıklanmaktadır. HPV ilişkili kanserler daha çok sigara içmeyen genç hastalarda gelişme eğilimindedir (13).

Larinks kanseri hastalarının akciğerde veya üst solunum-sindirim traktında ikinci bir tümör gelişimi riski artmıştır (13).

Tedavide birçok yöntem bulunmakta olup başarılı tedavi için kişiye uygun tedavi yöntemi seçilmelidir.

2.4.2. Larinks Kanseri Risk Faktörleri

2.4.2.1. Sigara

Sigara larinksin skuamöz hücreli karsinomlarında olduğu kadar, özellikle özofagus ve akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında da en çok suçlanan karsinogenik etkidir (14). Maier ve ark. larinks kanserli hastaların %96,5'inin sigara içtiğini tespit etmiştir (15). DeStefani ve ark. ise bu oranı %97,2 olarak saptamıştır (16). Sigara kullanımı öyküsü olan ve olmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada ise Wynder ve ark. 10 yıl süresince en az bir ya da yarım paket sigara içenlerde 30 kat daha fazla laringeal skuamöz hücreli karsinom gelişmiş olduğunu bildirmişlerdir (17).

Gerçekleştirilen bir diğer çalışmada sigara kullanım öyküsü olanlar arasında doza bağlı olarak riskin arttığı görülmüş olup; günde yarım paket içenlerde 4,4 kat, günde 2 paketten fazla içenlerde 10,4 kat risk olduğu tespit edilmiştir. (18). Rothman ve ark. sigara ile larinks skuamöz hücreli kanseri arasında lineer bir ilişki olduğunu tespit etmiş ve ek olarak alkol alımı olanlarda günde 35 sigara ve daha fazla içenlerde riskin 40 kat arttığını bildirmişlerdir (19).

Sigara kullanımına devam edilmesi halinde risk oranı artmakta olup, sigara kullanımını bırakanlarda risk oranının azaldığı gözlenmiştir. Sigara bırakma periyodu on yıla ulaştığında bu oranın 13,4 kattan 3 kata indiği; 16 yıllık bırakma periyodunda ise oranın 2,5 kata kadar düştüğü tespit edilmiştir (18,20).

2.4.2.2. Etanol

Gerçekleştirilen çalışmalar yaş, ırk ve sigara ile birlikte etanol (alkol) tüketiminin de laringeal skuamöz hücreli kanser riskini artırdığını saptamıştır. Jensen ve ark. normal erkek popülasyonuna göre 4 kat daha fazla alkol tüketenlerde larinks kanseri insidansını daha yüksek tespit etmiştir (21). Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilen ulusal kanser toplantısındaki verilere göre, larinks kanseri gelişim riski alkol kullananlarda kullanmayanlara göre 22 kat fazladır (18). Kontrollü olarak gerçekleştirilen bazı çalışmalarda ise supraglottik larinks kanserinin sigara kullananlarla karşılaştırıldığında alkol kullananlarda daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (19,22).

Weaver ve ark. alkol içeren diğer maddeler ile üst hava yollarında görülen skuamöz hücreli kanser arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Baş-boyun kanserli 200 hastadan 11'inin alkol ve sigara öyküsü bulunmadığı fakat 10 hastanın ağız yıkamada kullanılan alkol içeren solüsyonlar kullandıklarını tespit etmişlerdir (23).

2.4.2.3. Maruz kalınan risk faktörleri

Günlük çalışmalarda maruz kalınan etkenlerin larinks kanseri oluşumundaki etkilerinden söz edilmekle birlikte bu etkenler çok da net değildir (20). Odun işinde çalışan ve odun tozunu nefeslerine çekmek zorunda kalanlarda sinonazal adenokarsinom sık görülmektedir (24). Gerçekleştirilen bazı çalışmalarda tarım

işçilerinin ve fabrika işçilerinin daha fazla larinks kanserine yakalandıkları ifade edilmiştir (15).

Spesifik olarak maruz kalınan çimento tozu, odun tozu, asbest gibi maddelerin laringeal skuamöz hücreli kanser oluşumunda riski 1,5-5,1 kat artırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (25,26). Odun tozuna maruz kalan işçilerde skuamöz hücreli larinks kanseri gelişme riskinin araştırıldığı İspanya’da gerçekleştirilen bir çalışmada, işçilerde riskin 5,6 kat artmasının yanı sıra bu durumun süre ile ilgili olarak yükseldiği ve maruziyetin azalmasıyla risk oranının düştüğü bildirilmiştir (27).

Bu alanda gerçekleştirilmiş birçok çalışma; tekstil lifleri, kirli hava, sülfürik asit, isopropil alkol, hardal gazı, nikel ve kömür tozu gibi maddelerin bunlara maruz kalan kişilerde larinks karsinomu gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak rol oynayabileceğini ileri sürmektedir (24,28).

2.4.2.4. Diyet

Meyve, sebze ve süt ürünleri tüketiminin baş ve boyunda görülen skuamöz hücreli karsinoma karşı koruyucu bir rol oynadığı bilinmektedir. A vitamini epitelyal tümör gelişimi üzerine inhibitör etkilidir (20). A vitamininin provitamini olan retinoidlerin kimyasal karsinojenlere ve radyasyona etkisi in vitro deneyler ile çalışılmıştır (29). Retinoik asit tedavisi ile Bollag ve ark. lökoplaki regresyonunu, Hong ve ark. ise ikinci primer tümör gelişiminin azaldığını bildirmişlerdir (30,31). Graham ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada A ve C vitamini eksikliğinde baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerinin gelişiminde 2,5-3 kat artış olduğu tespit edilmiştir. Lahana ve karnabahar türü sebzelerin içerdiği inol ve flavinol maddelerinin kimyasal ajanlardan kaynaklanan kanserleri inhibe ettiği ifade edilmiş ancak fazla tüketimin larinks kanseri insidansını azaltmadığı saptanmıştır (32).

2.4.2.5. Viral risk faktörleri

Deri ve mukozada proliferatif lezyonlar oluşturan, kanser gelişiminde rol oynadığı bilinen Human Papilloma Viruslar (HPV)'ın yaklaşık 60 adet alt tipi bulunmaktadır. Klinik ve histolojik olarak kondiloma aküminatum’a benzerlik gösteren laringeal papillom olgularının yalnızca %10’unda virüs tespit edilebilmiştir (33). Son yıllarda

virüs tespit yöntemlerinin gelişmesiyle larinks kanserli olgularda %40'a varan oranda HPV DNA'ları saptanmıştır (34).

Laringeal papillomlar genellikle benign davranışlıdır. Ancak bazı olgularda lezyonlar malign özellik kazanabilmektedir. Laringeal papillomlu hastaların 10 yıllık takipleri sonunda Cummings ve Kaufman hastaların %21'inde larinks veya üst hava yolunun bir başka lokalizasyonunda skuamöz hücreli karsinom geliştiğini bildirmiştir (20). Gerçekleştirilen çalışmalarda HPV tip 16,18,30 ve 33'ün laringeal papillom gelişiminde daha etkili olduğu saptanmıştır (35). HPV'nin karsinogenezdeki etkisi ise E6 proteini ile bir tümör süpresör gen olan p53'ün fonksiyonunun engellemesi olarak ifade edilmiştir (36).

2.4.2.6. Gastroözofageal reflü

İlk defa 1968 yılında Cherry ve Margulies tarafından, gastroözofageal reflü nedeniyle ortaya çıkan laringeal kontakt ülser ve granülom olguları yayınlanmıştır (37). Bu tarihten sonra da gastroözofageal reflünün laringeal karsinogenezi artıran yardımcı faktör olabileceğine inanılmıştır.

Gastroözofageal reflü ile laringeal kanser arasında kesin ilişki olabileceğine dair çalışmalar Morrison, Ward ve Hanson tarafından gerçekleştirilmiştir (38,39). Özofagus alt ucu ve laringeal bölgenin monitörizasyonun gerçekleştirildiği, çift prob kullanılarak yapılan çalışmalarda larinks kanserli olgularda hipofarinkste asit gösterilmiştir. Koufman ve Cummings ise yaptıkları araştırmada erken yaşta görülen larinks kanserli olguların %72'sinde reflü tespit etmiştir (20).

Larinkste görülen akut ve kronik inflamatuvar süreç gelişiminde gastroözofageal reflünün rol oynadığı birçok çalışmada ifade edilmiştir. Gastroözofageal reflünün larinks kanseri gelişimindeki etkisi tam anlamıyla aydınlatılamamış olmasına rağmen sigara ve inflamasyon ile birlikte larinks kanseri gelişiminde birlikte etki yapabileceği veya birbirlerine yardımcı faktörler olabilecekleri düşünülmektedir. (20).

2.4.3. Larinksin Skuamöz İntraepitelyal Lezyonları

2.4.3.1. Keratozis

Larinkste sıklıkla gerçek vokal kordları ve intraaritenoid alanı tutar. Basit hiperplazi, epitelyal hiperplazi, skuamöz hiperplazi ve lökoplaki olarak da isimlendirilir. Sıklıkla sigara içerenlerde, şarkıcılarda ve seslerini yoğun olarak kullananlarda ortaya çıkar. Hiperemi saptanması klinisyeni daha ciddi bir lezyonun (displazi, karsinoma in-situ) varlığı açısından uyarıcıdır. Mikroskopik olarak hiperkeratoz gösteren epitel ve akantozis ile karakterli görünüm içerir (13).

2.4.3.2. Displazi/karsinoma in-situ

Değişen derecelerde hücresel atipi, normal matürasyonun ve stratifikasyonun kaybı ile karakterizedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) larinksin skuamöz intraepitelyal lezyonlarını 2005 yılında hafif, orta, şiddetli displazi ve karsinoma in-situ (CIS) olarak derecelendirmiştir (40).

Hafif displazi: Epitelin alt üçte birinde, bazal tabakada belirgin olarak hafif nükleer anomaliler görülür. Üst tabakalarda bu görünüm minimal olup matürasyon ve stratifikasyon mevcuttur. Parabazal tabakada az sayıda mitoz görülebilir fakat anormal mitoz izlenmez. Sıklıkla keratozis ve kronik inflamasyon mevcuttur (13).

Orta Displazi: Hafif displaziden daha fazla nükleer anomaliler mevcuttur. Nükleoluslar belirgindir. Bu görünüm epitelin alt üçte ikisinde görülür. Orta derecede nükleer anomaliler yüzeye kadar mevcut olabilir fakat süperfisiyel tabakalarda hücre matürasyonu ve stratifikasyon korunmuştur. Parabazal ve intermediyer tabakada mitozlar görülebilir ancak anormal mitoz izlenmez. Keratozis lezyon ile birlikte olabilir (13).

Ağır Displazi: Süperfisiyel tabakalarda stratifikasyon görülebilmekle birlikte epitelin üçte ikisinden fazlasında tutulum gösteren nükleer anomaliler ve matürasyonda kayıp mevcuttur. Nükleer pleomorfizm sık görülür. Bizar nükleuslar dikkat çekebilir. Hiperkromatik nükleus, belirgin nükleoluslar mevcuttur. Epitelin süperfisiyel tabakasına kadar görülen mitozlar bulunur. Atipik mitozlar görülebilir. Lezyonu karsinoma in-situdan, süperfisiyel alanda korunmuş matürasyon ve stratifikasyon ayırır. Sıklıkla keratozis ile birlikte (13).

Karsinoma in-situ: Karsinom morfolojisi skuamöz epitelin tüm tabakalarında mevcuttur. Stromal invazyon görülmez. WHO sınıflamasında ağır displazi ile karsinoma in situ ayrı kategorilerde değerlendirilmektedir ancak çoğu sınıflamada birbirinden ayrımı çok zor olduğu için bu iki durum aynı kategoride değerlendirilmektedir. Larinksin çoğu CIS lezyonları, keratinizasyon gösteren hücrelerden (spinöz veya iyi diferansiye tip) oluşurken çok az bir kısmı uterin serviks (bazal tip) CIS'sunda görüldüğü gibi bazal hücre benzeri hücrelerden kaynaklanır. CIS varyantı olan papiller CIS, skuamöz epitel ile örtülü fibrovasküler bir stromaya sahip papiller yapılardan oluşur. Larinkste görülen invaziv skuamöz hücreli karsinomların %75'inde in situ karsinom ile birliktelik bulunmaktadır (13).

Son olarak WHO 2017 sınıflamasında ise laringeal prekürsör lezyonlar düşük dereceli displazi (keratozis, hafif displazi) ve yüksek dereceli displazi (orta, ağır displazi, CIS) olarak sınıflandırılmıştır.

Displazi terminolojisinde daha önceleri skuamöz intraepitelyal lezyon (SIL), skuamöz intraepitelyal neoplazi (SIN), laringeal intraepitelyal neoplazi (LIN) terimleri yaygın kabul görmediğinden Ljubljana klasifikasyonu olarak bilinen alternatif bir derecelendirme sistemi de önerilmiştir:

- 1) Skuamöz Hiperplazi
- 2) Bazal-Parabazal Hiperplazi
- 3) Atipik hiperplazi
- 4) Karsinoma in-situ

İlk iki kategorideki lezyon benign, üçüncüsü potansiyel malign, dördüncüsü gerçek malign olarak kabul edilmiştir. Ancak bu sınıflamada karsinoma in situ ile daha hafif lezyonlar arasındaki ayırmda yüzey keratin tabakasının varlığı söz konusu değildir. Bu nokta; WHO klasifikasyonu ile arasında önemli bir farktır ve Ljubljana klasifikasyonu, WHO sistemine kolayca uyarlanabilecek özellikte değildir (13).

Displazi ve CIS'nun derecesi ile anöploidi insidansı, epidermal growth faktör reseptörü Ki-67 ve p53 ekspresyonu arasında ilişki mevcuttur. Displazili hastalarda en önemli problem invaziv skuamöz hücreli karsinom gelişme riskinin tahminidir. Genel olarak karsinom gelişme riski düşüktür çünkü hastalar genelde düşük dereceli lezyonlara sahiptir (13).

2.4.4. Larinks Kanseri Tipleri

Larinks karsinomunun yayılımı, köken aldığı yer ve farklı laringeal kompartmanlardan oluşan anatomik bariyerlerin durumuna göre tahmin edilebilir. Bu tümörler bulunduğu lokalizasyonlara göre glottik, supraglottik, transglottik ve subglottik olmak üzere dört farklı tipe ayrılırlar (13). Bu sınıflandırma büyük oranda laringoskopik inceleme ile yapılmakla birlikte BT ve MR ile gerçekleştirilen değerlendirmeler de önemlidir.

Primer tümörün lokalizasyonundan bağımsız olarak laringeal karsinomlar en sık bölgesel lenf nodlarına, daha sonra akciğere metastaz yapar. Direkt yayılım ile tiroid ve juguler ven invazyonu da görülebilir (13).

2.4.4.1. Glottik

Olguların %60-65'ini oluşturur. En sık olarak anterior glottisin üçte birlik bölümünden kaynaklanırlar. Çevresinde bulunan kıkırdak duvar ve lenfatik yapıların azlığı nedeniyle uzun süre boyunca lokalize kalmaya eğilimlidirler (13).

Zaman içerisinde anterior kommissürü aşarak karşı korda, posteriordan aritenoidlere, süperiordan supraglottik ve inferiordan subglottik alana, anteriordan ise tiroid kıkırdağı geçerek boyun ön kısmındaki yumuşak dokuya invazyon gösterebilirler (13).

Gerçekleştirilen bir çalışmada 41 adet T1 lezyonun hiçbirinde, T2 tümörlerin ise sadece %7,3'ünde ipsilateral lenf nodu metastazı görülmüştür. Bu oranının azlığı nedeniyle profilaktik lenf nodu diseksiyonu endikasyonu olmadığı belirtilmiştir (13).

Radyoterapi ile erken dönem olgularda çok olumlu sonuçlar elde edilebilir. Radyoterapi ile başarı elde edilemediğinde ise cerrahi tedavi gerçekleştirilir. Gerçek vokal kordlardan kaynaklı küçük, yüzeysel invaziv skuamöz hücreli karsinomların tedavisinde kordektomi, T2 evresindeki olgularda ise hemilaringektomi uygun cerrahi girişimler olarak önerilmektedir (13).

2.4.4.2 . Supraglottik

Olguların %30-35'ini oluşturmaktadır. Yalancı vokal kord, ventrikül, ariepiglottik fold, epiglottisin laringeal veya lingual yüzeyinden gelişim gösterir. Olguların üçte birlik bölümü epiglottisin lingual yüzeyinden kaynaklanır. Olgularda pre-epiglottik

alana yayılma eğilimi mevcuttur. Orofaringeal bölge ise kalın hyoepiglottik ligaman tarafından korunmaktadır (13).

Epiglottisin laringeal yüzeyinden kaynaklı tümörler ile bu alanda görülen primer tümörler arasında karışıklık meydana gelebilir. Supraglottik olguların sadece %1'i'nde glottis tutulumu görülür. Sıklıkla kıkırdakta osseöz metaplazi alanları izlenen kıkırdak invazyonu da çok nadir görülmektedir (13).

Lenf nodu tutulumu insidansı yaklaşık %40 oranındadır. Klinik olarak lenf nodu tutulumu olmayan olguların ortalama %20-35'inde mikroskopik olarak okült metastaz saptanabilir. Supraglottik olguların tedavisinde radyoterapi ve larinjektomi seçenekleri kullanılmaktadır (13).

2.4.4.3. Transglottik

Tüm olgular içindeki görülme oranı %5'den azdır. Laringeal ventrikülü geçen olgular için kullanılmaktadır. En yüksek lenf nodu metastazı insidansı bu gruptaki kanserlerde görülür (13).

McGavran ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada 16 transglottik kanserin 5'inde (%31) klinik olarak tespit edilemeyen lenf nodu metastazı görülmüştür. Saptanan yüksek oran ise transglottik tümörlerin tedavisinde total larinjektomi ile birlikte elektif lenf nodu diseksiyonu gerekliliğini ifade etmektedir (13).

2.4.4.4. Subglottik

Tüm olgular içindeki görülme oranı %5'den azdır. Gerçek kordları tutup 1 cm'den fazla subglottik alana yayılım gösteren veya tamamen subglottik alanda lokalize tümörlerden oluşur. Tamamen subglottik bölgede yerleşimli tümörler son derece nadir görülür (13).

Sıklıkla lateralde krikoid kıkırdağa invazyon görülür. Prelaringeal duvar ve tiroid invazyonu görülmesi ile intertirokrikoid membranın destrüksiyonu da izlenebilir. Trakea invazyonu da görülebileceği için cerrahi rezeksiyonlar distalden gerçekleştirilmelidir (13).

Olguların %15-20'sinde servikal lenf nodu tutulumu görülürken, yaklaşık %50'sinde ise paratrakeal lenf nodu tutulumu mevcut olması nedeniyle paratrakeal lenf nodlarının çıkarıldığı radikal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilmelidir (13).

2.4.5. Larinks Kanseri Patolojisi

Makroskopik olarak laringeal karsinomlar çoğunlukla krem-beyaz renkte solid kitlelerdir. Tümör yüzeyi ülser görünümünde izlenebilir. Vokal kord yerleşimli lezyonlar ise daha çok keratotik görünümündedir. Tüm larinks malignitelerinin %90'dan fazlasını skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur (13).

2.4.5.1. Skuamöz hücreli karsinom

Tümöral hücrelerde keratinizasyon, keratin incileri ve interselüler köprüler görülen geniş eozinofilik sitoplazmalı, skuamöz diferansiasyon gösteren malign epitelyal tümördür. Bu tümörlerin iyi (grade 1), orta (grade 2) ve kötü diferansiye (grade 3) olarak derecelendirmesi diferansiasyon, mitotik aktivite ve hücresel pleomorfizm varlığına göre gerçekleştirilir. Glottik lokalizasyonlu ve boyut olarak küçük tümörler sıklıkla daha iyi diferansiye özelliktedir (13).

Diferansiasyona göre yapılan derecelendirmenin prognozdeki önemi invazyon paternine kıyasla daha sınırlı olabilir (41). Tümörün büyüme şekli periferik alanlarda itici sınıra sahip ise ekspansif paternli ve prognoz açısından iyi, gelişigüzel dağılım gösteren küçük kordonlar şeklinde, infiltratif sınırlar içeriyorsa prognoz açısından kötü olarak değerlendirilir (41).

Bazal membran altında invazyon derinliği ≤ 2 mm ya da vasküler invazyon görülmeden invazyon < 2 mm ise lezyon mikroinvaziv karsinom olarak tanımlanmaktadır (42). İnflamatuar reaksiyon ya da tanjansiyel kesitlerden dolayı in-situ karsinomun bazal membranın ötesine geçtiği belirlenemiyor ise o zaman Barnes şüpheli mikroinvazyon ve skuamöz hücreli karsinoma in situ tanısını önermektedir (43).

İmmünohistokimyasal incelemelerde skuamöz hücreli karsinomlar epitelyal belirteçlerle pozitif reaksiyon gösterirken yüksek dereceli, az veya kötü diferansiye skuamöz hücreli karsinomlar vimentin ekspresyonu gösterebilir (44).

Skuamöz hücreli karsinomun ayırıcı tanısında zorluk yaşanmamakla birlikte egzofitik varyantının papiller ve verrüköz skuamöz hücreli karsinomdan ayırt edilmesi önemlidir. İyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom da psödoepitelyomatöz hiperplaziden ayırt edilmelidir. Psödoepitelyomatöz hiperplazi malign epitelyal hücrelerin atipik morfolojilerini göstermez (41).

2.4.5.2.Skuamöz hücreli karsinom varyantları

Verrüköz karsinom

Verrüköz karsinomların yaklaşık %10-15'i larinkste görülmektedir. Tüm larinks karsinomlarının toplamda %1-4'ünü oluşturmaktadırlar. Sıklıkla glottik lokalizasyonludur ve erkeklerde daha sık görülmektedir. Etyolojide alkol ve sigara önemli risk faktörüdür. Verrüköz karsinomun prognozu çok iyi olduğu için histopatolojik olarak tanınması önem arz etmektedir. Beş yıllık sağkalım %85-95'tir. Metastaz yapma eğiliminde değildirler ve bu karsinomlarda tanı kesin ise boyun diseksiyonu endikasyonu yoktur (41). Hibrid verrüköz karsinomlarda metastaz potansiyeli bulunduğundan konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomlar gibi tedavi edilmelidirler (45).

İğsi hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinom ve mezenkimal görünümde fakat epitelyal kökenli malign iğsi hücre komponentlerinden oluşan bifazik tümördür. Skuamöz hücreli larinks karsinomlarının %4,2'sini oluşturmaktadır. İğsi hücre morfolojisi radyasyon tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda alkol ve sigara kullanım öyküsü bulunmaktadır. İğsi hücreli karsinomların %70'i glottik lokalizasyonlu olup %60'ı erken evre lezyonlardır (41).

Makroskopik ve mikroskopik özellikleri diğer alanlardaki iğsi hücreli karsinomlarla benzerdir. Skuamöz hücreli karsinomun mevcut olduğu atipik iğsi hücreli alanlara geçişlerin görülebildiği bifazik tümörlerdir. (44).

Olguların %25'inde metastatik lenf nodları, %5-15'inde uzak metastaz görüldüğü belirtilmiştir. Lezyonun polipoid büyüme göstermesi, invazyon derinliğinin az olması, glottik lokalizasyonda bulunması yanı sıra erken evrede olması ve radyasyon maruziyetinin mevcut olmaması prognozun iyi olacağına yönelik belirteçlerdir (46).

Papiller skuamöz hücreli karsinom

Skuamöz hücreli karsinomun iyi prognozlu varyantlarından biridir. Sıklıkla supraglottik lokalizasyonlu olan papiller ve egzofitik büyüme paternine sahip lezyonlardır (41).

Histomorfolojik olarak yüzey keratinizasyonları ile birlikte izlenen papiller dallanan yapılar karakteristiktir. Bölgesel lenf nodlarında metastaz görülebilmekle birlikte uzak metastazın nadir olduğu ifade edilmiştir (47).

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom

Agresif seyirli, yüksek dereceli skuamöz hücreli karsinom varyantlarından biridir. Bazaloid ve skuamöz komponentlerden oluşmaktadır. En sık lokalizasyonu supraglottis, priform sinüstür. Etyolojisinde sigara ve alkol önemli risk faktörü olup EBV ve HPV'nin etkisi netlik kazanmamıştır (48).

Histomorfolojik olarak palizatlanma gösteren bazaloid alanlar, nükleus/sitoplazma oranında artış, yüksek mitotik aktivite ve komedonekroz alanları mevcuttur (47).

Tanı için immünohistokimyasal belirteçler faydalıdır. Bazaloid skuamöz hücreli karsinomda tümöral hücrelerde sitokeratin ve EMA ekspresyonu görülür. Bazaloid hücreler 34βE12 ile sensitif bir şekilde görülebilir. P63 ile olguların çoğunda reaksiyon izlenir. Vimentin ile noktasal boyanmalar mevcut olabilir. Kromogranin, Sinaptofizin ve glial fibriler asidik protein pozitifliği beklenmez. NSE ekspresyonu saptanabilir (41).

Kötü prognozlu, hızlı büyüme gösteren skuamöz hücreli karsinom varyantlarından biridir. Olguların çoğu ileri evrede tanı alır. Tanı sırasında olguların %45'inde lenf nodu tutulumu saptanmıştır. Olgularda %35-50 oranında uzak metastaz görülebilir. En sık görülen metastaz odakları akciğer, deri, beyin ve kemiklerdir. Benzer evreye sahip olan konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomlardan daha kötü prognoza sahiptirler ve nüks riski %50 oranındadır (49).

Akantolitik skuamöz hücreli karsinom

Skaumöz hücreli karsinomun nadir görülen varyantlarından biridir. Mikroskopik olarak akantolitik tümör hücreleri ile birlikte psödölümen oluşumları karakteristiktir. Etyolojisinde radyasyona maruz kalma öyküsü, sigara ve alkol bulunmaktadır.

Prognoz ve tedavi açısından aynı evredeki konvansiyonel skuamöz hücreli karsinomlar ile benzer özellik göstermektedir (47).

Adenoskuamöz karsinom

Çapları 1-5 cm arasında değişim gösteren sert, ülser, egzofitik bir nodülasyon olarak saptanırlar. Larinkste herhangi bir lokalizasyonda görülebilir. İn situ veya invaziv skuamöz hücreli karsinom komponenti içerebilir. Bu alanda interselüler köprüler ve keratin incileri bulunur. Adenokarsinom alanı ise alveoler, tubuler, ve glanduler büyüme paterni gösterir. Tanı için şart olmamakla birlikte mukoid diferansiasyon alanları olabilir. Tümör yüzeyinde inflamatuvar reaksiyon eşlik edebilir, desmoplastik reaksiyon ise çoğunlukla görülmez (47).

İmmünohistokimyasal incelemede skuamöz hücreli karsinom komponentinde CK5/6 ve p63 ile adenokarsinom komponentinde ise CEA ve CK7 ile ekspresyon izlenir (41).

Adenoskuamöz karsinomda lenf nodu metastazları sık görülür. En çok görülen uzak metastazın akciğere olduğu belirtilmiş ve 5 yıllık sağkalım oranının %15-20 olduğu ifade edilmiştir (50).

2.4.5.2. Tükrük bezi tipinde malign tümörler

En sık görülenler adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinomdur. Bu gruptaki tümörler arasında asinik hücreli karsinom, malign mikst tümör, tükrük bezi duktus karsinomu, myoepitelyal karsinom, epitelyal-myoepitelyal karsinom ve berrak hücreli karsinom yer alır. Olguların yalnızca %50-60'ında sigara öyküsü mevcuttur. Hastalara tanı konulduğunda çoğunlukla ileri evrededirler (41).

Adenoid kistik karsinom

Larinksteki malign tükrük bezi tipindeki tümörler içerisinde en sık görülenidir. En sık subglottik bölgede yerleşim gösterir. Histomorfolojik olarak tükrük bezindeki ile benzer görünümündedir (41).

Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken sıklıkla lenf nodlarına metastaz yapan bazaloid skuamöz hücreli karsinomdur. Bazaloid skuamöz hücreli karsinom belirgin sitolojik atipi içermesi yanı sıra yaygın skuamöz diferansiasyon gösteren in situ karsinom alanları ile birlikte (47).

Mukoepidermoid karsinom

Larinkste görülen malign tükrük bezi tipindeki tümörlerin üçte birini oluşturur. Görülme yaşı 45-75 arasında değişim göstermektedir. En sık supraglottik yerleşimlidir. Histomorfolojik olarak tükrük bezindeki ile benzer görünümündedir (41).

Adenoskuamöz karsinom ayırıcı tanıda dikkat edilmesi gereken en önemli lezyondur. Lenf nodu metastazı olguların %50'sinde, uzak metastaz ise yaklaşık %10'unda görülür. Uzak metastazlar sıklıkla kemik, akciğer, böbrek ve beyinde görülür. En önemli prognostik faktör tümörün derecesidir. Hastalarda palpasyonla hissedilen lenf nodu varlığında boyun diseksiyonu önerilmektedir (47).

2.4.5.3. Nöroendokrin Tümörler

İyi (tipik karsinoid), orta (atipik karsinoid), kötü (küçük ve büyük hücreli karsinom) diferansiye nöroendokrin karsinomlar olarak sınıflandırılırlar. Larinkste görülen en sık non-skuamöz lezyon atipik karsinoid tümördür. Küçük hücreli karsinomlarda lenf nodu tutulumu sık görülür ve paraneoplastik sendromlar eşlik edebilir (47).

Makroskopik olarak genellikle sapsı, ülser görünümündedir. Supraglottik yerleşimli, aritenoid ve ariepiglottik foldlarda submukozal nodülasyon görünümünde tespit edilir (41).

Histomorfolojik olarak trabeküler ve organoid büyüme paterni iyi diferansiye nöroendokrin karsinomda; tek tek, kordon, kribriform veya solid paternler ise orta diferansiye nöroendokrin karsinomda daha yaygın görülür. Yumuşak doku infiltrasyonu ve perinöral invazyon ise küçük hücreli karsinomun özelliklerindendir.

Küçük hücreli karsinom mikroskopik olarak psödogland, rozet yapıları ve tabaka oluşturmaya eğilimlidir (41).

Nöroendokrin tümör, beraberinde skuamöz hücreli karsinom alanları içerebilir. Hücrelerdeki sitolojik atipi, pleomorfizm, mitoz ve nekroz görülme oranı tümörün derecesi ile birlikte artar. Tespit edilen mitoz sayısının 10 büyük büyütme alanı içerisinde sayılması ve bu değerlerin aralıkları iyi diferansiye nöroendokrin karsinom (<2), orta diferansiye nöroendokrin karsinom (2-10) ve kötü diferansiye nöroendokrin karsinom (>10) tanısında oldukça değerlidir. Ezilme artefaktları küçük hücreli tümörlerde sık görülmektedir (50).

İmmünohistokimyasal incelemelerde epitelyal (EMA, CEA) ve nöroendokrin (CD56, NSE, Sinaptofizin, Kromogranin) belirteçler ile ekspresyon görülür. Ayırıcı tanıda az diferansiye skuamöz hücreli karsinom, lenfoma ve melanom dışlanmalıdır (41).

İyi diferansiye nöroendokrin karsinom prognoz açısından çok iyidir. Başvuru anında orta diferansiye nöroendokrin karsinom metastatik olsa dahi 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %48'dir. Küçük hücreli karsinomda ise 2 yıllık sağ kalım %16'dır (47).

2.4.5.5. Lenfoepitelyal Karsinom

Nazofaringeal karsinom ile morfolojileri, prognoz ve klinikleri benzerdir (47,50)

2.4.5.6. Diğerleri

Kondrom, kondrosarkom, lenfoma, plazmositom, melanom, liposarkom, granüler hücreli tümör, inflamatuvar myofibroblastik tümör, onkositik papiller kistadenom ve metastatik tümörler bu bölgede görülen diğer tümörlerdir. Larinkste en sık görülen metastatik tümörler ise melanom ile birlikte renal hücreli karsinomdur. Literatürde akciğer, kolon, over, prostat, meme ve mide metastazları da bildirilmiştir (51,52).

2.4.6. Prognostik Faktörler

Laringeal karsinomların 5 yıllık sağkalım oranları yerleşim yeri ile değişkenlik göstermektedir. Glottik tümörlerde 5 yıllık sağkalım %85, supraglottik tümörlerde %75, transglottik tümörlerde %50, subglottik tümörlerde %40'dır. Prognoz en iyi glottik lokalizasyonda, en kötü ise subglottik lokalizasyondadır. Hastanın yaşı ile birlikte eşlik eden hastalıklar da hastalığın gidişi ile ilişkili olup sağkalımı öngörmede en önemli parametre evredir (41).

Hastalığın prognozunu etkileyen patolojik parametreler arasında perinöral ve lenfovasküler invazyon bulunması, cerrahi sınırlarda lezyon devamlılığı, lenf nodu tutulumu, ektranodal invazyon ve proliferasyon indeksi bulunmaktadır. Mikroskopik olarak değerlendirilen tümör invazyon derinliğinin de prognostik öneme sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (53).

Cerrahi sınırlarda negatifliğin azalmış rekürrens ve artmış sağkalım ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Futrel ve ark. laringeal karsinomlarda cerrahi sınırın negatif kabul edilmesi için $\geq 2\text{mm}$ mesafenin yeterli olduğunu belirtmiştir (54). Farklı tümör lokalizasyonuna bağlı olarak glottik tümörlerde $\leq 1\text{mm}$, diğerlerinde ise $\leq 5\text{mm}$ cerrahi sınır uzaklıklarının yakın sınır olarak değerlendirilmesi gerektiğini ifade eden çalışmalar da mevcuttur (55).

Perinöral invazyon varlığı lokal nüks, bölgesel lenf nodu metastazı ve kısalmış sağkalım süresi ile ilişkilidir. Lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler invazyon varlığı ise rekürrens ile birlikte kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (41).

İmmünohistokimyasal yöntemle tespit edilebilen proliferasyon indeksinin lenf nodu tutulumu ve diferansiasyon derecesi ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir (41).

Servikal lenf nodları, prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biridir. Tek lenf nodu tutulumu varlığı dahi yıllık sağkalımı %50 düşürmektedir. Tutulum gösteren lenf nodlarında görülen ektranodal/ekstrakapsüler yayılım ise lokal nüks, uzak metastaz ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir (41).

Tümör diferansiasyonu ve sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte Sarıoğlu ve ark.'nın tümör tomurcuklanması ile uzak metastazın ilişkisi olduğunu bildiren çalışması mevcuttur (56).

2.4.7. Evreleme

Tanı konulduğunda kanserin evresi, benzer evrede hastalara ait sahip olunan tecrübeye ve tedavi sonuçlarına dayanan en uygun tedavinin seçiminde prognozu belirleyen en önemli faktördür. Bununla birlikte evrelendirmenin doğru yapılması, gerçekleştirilen tedavilerin sonuçlarını ve klinik çalışmaları değerlendirmek, merkezler arasında bilgi alışverişi sağlanması, klinik ve ürüne dönüştürebilir kanser çalışmalarına temel oluşturmak için büyük önem arz etmektedir (57).

Dünya genelinde farklı evreleme sistemlerinin kullanıldığı bilinmektedir. Klinik olarak en kullanışlı evreleme sistemi The International Union for Cancer Control (UICC) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından birlikte geliştirilen tümör-nod-metastaz (TNM) sistemidir. TNM evreleme sistemi kanserleri, primer tümörün boyut ve uzanımı (T), bölgesel lenf nodu tutulumu (N) ve uzak metastazın olup olmaması (M)'na göre sınıflandırmaktadır (57).

Larinks kanseri evrelendirmesinde American Joint Committee on Cancer Staging (AJCC) atlasında yer alan aşağıdaki TNM sistemi kullanılmaktadır;

2.4.7.1. 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 bölümüne sınırlı tümör

T2: Larinks fiksasyonu olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (Dil kökü, vallekula, piriform sinüsün medial duvar mukozası, vb) invazyon gösteren tümör

T3: Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya postkrikoid alanın, preepiglotik boşluk, paraglotik boşluktan herhangi birine ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invazyon gösteren tümör

T4a: Tiroid kartilaj ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invazyon gösteren tümör

T4b: Prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör

Glottis

T1: Normal vokal kord hareketleriyle birlikte vokal kord(lar)a sınırlı (anterior veya posterior komissürü tutabilir) tümör

T1a: Bir vokal korda sınırlı tümör

T1b: Her iki vokal kordu tutmuş tümör

T2: Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde bozukluk

T3: Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı ve/veya paraglottik boşluğa invaze ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invazyon gösteren tümör

T4a: Tiroid kıkırdağın dış korteksine ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invazyon gösteren tümör

T4b: Prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör

Subglottis

T1: Subglottise sınırlı tümör

T2: Tümör vokal korda uzanıyor ve vokal kord hareketleri normal ya da bozulmuş

T3: Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larinkse sınırlı tümör

T4a: Krikoid veya tiroid kıkırdağa ve/veya larenks dışında herhangi bir dokuya (trakea, dilin ekstrasik kasları dahil boyun yumuşak dokusu, strap kası, tiroid veya özofagus vb) invazyon gösteren tümör

T4b: Prevertebral boşluğa invaze veya karotid arteri sarmış tümör

2.4.7.2. Bölgesel Lenf Bezleri (N)

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: İpsilateral en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı

N2: İpsilateral en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı veya ipsilateral en büyük boyutu ≤ 6 cm multipl lenf nodu metastazı veya bilateral ya da kontraletaral en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastazı

N2a: İpsilateral en büyük boyutu >3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı
N2b: İpsilateral en büyük boyutu ≤ 6 cm multipl lenf nodu metastazı
N2c: Bilateral ya da kontralateral en büyük boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastazı
N3: En büyük boyutu >6 cm olan lenf nodu metastazı

2.4.7.3. Uzak Metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.4.7.4. Prognostik Gruplar

Evre 0: Tis N0 M0

Evre I: T1 N0 M0

Evre II: T2 N0 M0

Evre III: T3 N0 M0

T1 N1 M0

T2 N1 M0

T3 N1 M0

Evre IVA: T4a N0 M0

T4a N1 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N2 M0

T4a N2 M0

Evre IVB: T4b Herhangi N M0, Herhangi T N3 M0

Evre IVC: Herhangi T Herhangi N M1

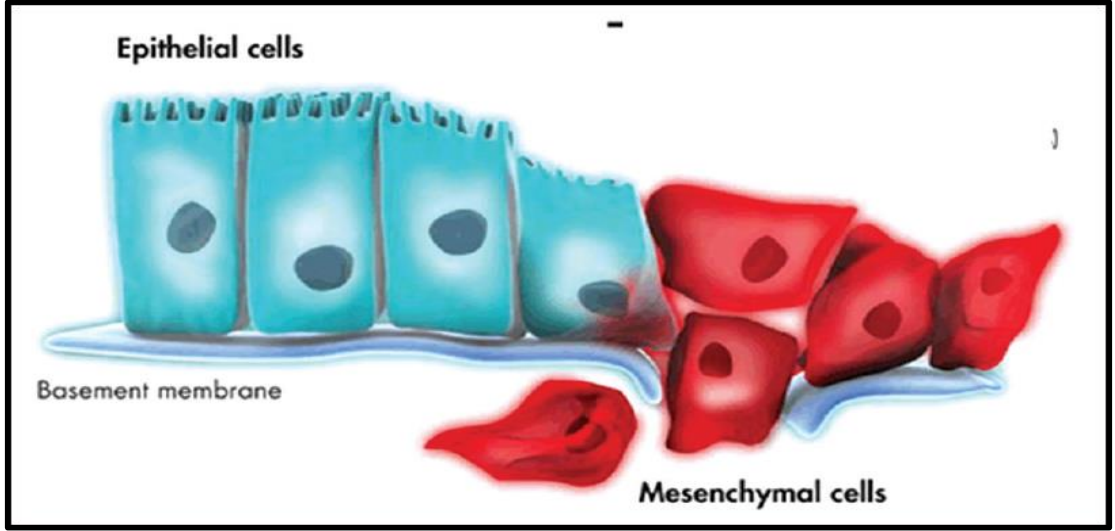
2.5. Epitelyal Mezenkimal Geçiş

Epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, kanser progresyonu ve metastazda görülen bir mekanizmadır. İlk olarak 1980 yılında Betty Hay tarafından tanımlanmıştır (5). Temelinde polarize epitel hücresinin hücreler arası bağlantı komplekslerini kaybetmesi sonucunda mezenkimal hücre fenotipini kazanmasını ifade eder (58).

Epitel hücrelerinin karakteristik özelliklerinin kaybı sonucunda mezenkimal hücreye dönüşümü ve göç edilen dokuda tekrar epitelyal özellik kazanması birçok moleküler mekanizmanın kontrolü ile gerçekleşmektedir. Epitelyal özellik gösteren kanserli olgularda metastazın epitelyal mezenkimal geçiş gösteren hücreler aracılığı ile gerçekleştiği düşünülmektedir (58).

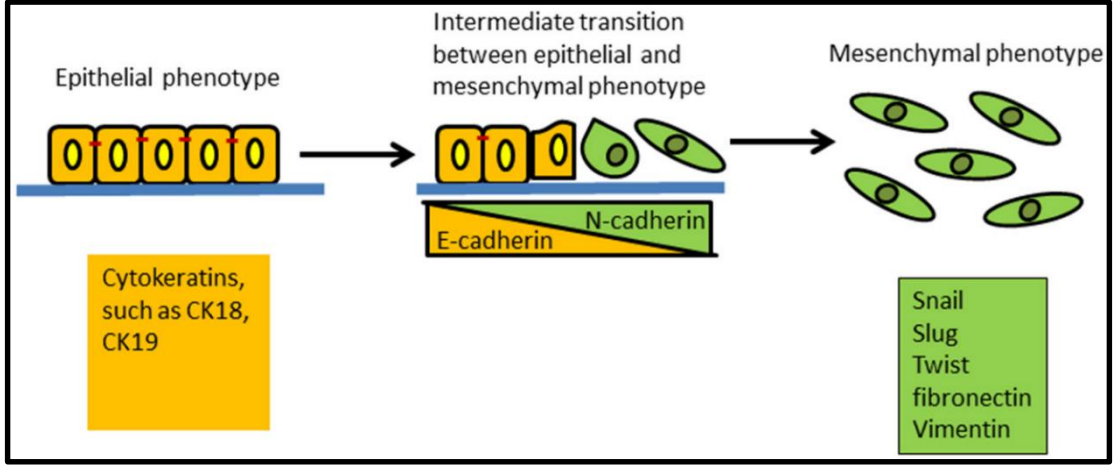
Epitelyal ve mezenkimal hücrelerin dokuda kendilerine özgü morfolojik özellikleri mevcuttur. Epitel hücreleri polarizasyon gösteren, tabakalar oluşturan hücreler olup desmozomlar ve interselüler bağlantı kompleksleri ile birbirine; hemidesmozomlar ile bazal membrana bağlı hücrelerdir. Mezenkimal hücreler ise komşu hücreler ile nadiren bağlantı oluşturlar ve ekstraselüler matriks içinde yerleşimlidirler. Mezoderm ve nöral krest hücrelerinin oluşumunda, embriyogenez sırasında epitel hücreleri EMT ile mezenkimal hücrelere dönüşüm gösterirler. EMT sonrasında epitel hücrelerinin hücreler arası bağlantı komplekslerini kaybetmesi sonucunda vimentin filamentleri üretilmeye başlanır (58). EMT sayesinde epitel hücreleri migrasyon özelliği kazanır (59,60). EMT ile mezenkimal hücrelere dönüşüm gösteren epitelyal hücreler, mezenkimal epitelyal geçiş (MET) mekanizması ile tekrar epitelyal özellik kazanabilir. Embriyogenez sırasında gerçekleşen EMT/MET arasındaki dinamik süreç sonunda morfogenez hızlı ve doğru olarak gerçekleştirilir. İn vitro ve deneysel tümör model çalışmalarında metastazın gerçekleştiği sırada epitelyal karakterdeki tümör hücrelerinin migrasyonunun EMT sonucunda meydana geldiği ifade edilmektedir (58).

Epitelyal hücrelerin mezenkimal hücreye dönüşümü, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi sonucunda hücre polarizasyonunda değişime neden olur (Şekil 5). Litik protezların salgılanması ile yaşlanmaya ve apoptoza karşı direnç kazanılır. Bu direnç ile hücreler invazyon yapabilme özelliğine sahip olur (61,62).



Şekil 5. Epitel hücrelerinin özelliklerini kaybederek mezenkimal hücrelere dönüşümü

EMT’de hücrenin epitelyal ve mezenkimal özelliğini belirleyen yapısal proteinler bulunmaktadır. EMT gerçekleşirken E-kaderin’in gen transkripsiyonunda, promotor metilasyonunda ve fosforilasyonda baskılanma görülür (63). Hücrenin ara filamanı ise sitokeratin yerine vimentin olarak değişir. Vimentinde meydana gelen artış EMT için belirteç olarak kabul edilir. EMT esnasında hücrenin migrasyon ve invazyonunu kontrol eden proteinler de bulunmaktadır. Fibronektin mezenkimal hücre migrasyonu için önemlidir ve EMT’nin aktivasyonunu indükler. EMT sırasında PDGF/PDGF reseptörü aracılığıyla ekstraselüler matriks degradasyonu sonucu hücre invazyonu düzenlenmiş olur (63,64). TGF- β sinyal yolu Smad, Snail ve Twist gibi transkripsiyon faktörlerinin aktive edilmesini sağlayıp EMT oluşumunda önemli rol oynar. Özellikle hücre polaritesi ile birlikte hücreler arası adezyon sırasında önemli görevleri olan TGF- β ile aynı zamanda ekspresyonu görülen N-kaderin de EMT’nin kontrol mekanizmalarından biridir (Şekil 6). Hücreler arası bağlantı proteinlerinden klaudin ve okludin kaybının görülmesi de EMT gelişimindeki faktörlerdendir. Hücre-matriks arasında gerçekleşen kayıpların da matriks metalloproteinazları aracılığı ile meydana geldiği düşünülmektedir (58). EMT’nin başlangıcında hücreler arası ve hücre-matriks arasındaki bağlantılarda farklılaşma meydana gelir. Daha sonra hücrenin apoptoza karşı direnç geliştirmesini sağlayan mekanizmalar ortaya çıkar. Son olarak aktin filamanı içeren yalancı ayak benzeri uzantıların oluşumu ile migrasyon ve invazyon gerçekleşir.



Şekil 6. Epitelyal mezenkimal geçişin şematik gösterimi

Hipoksi indükleyici faktör (HIF), EMT aktivasyonunda rol alan diğer moleküllerden biridir. HIF1 α tarafından özellikle endotelial hücrelerde Twist ve Snail ekspresyonu tetiklenir. Snail ekspresyonlarında artış ile sonuçlanan, tirozin kinaz reseptöründe gerçekleşen mutasyonlar epitelyal mezenkimal geçişte bu reseptörün de yer aldığını düşündürmektedir (58). Wnt sinyal yolu ise kemokin reseptörü regülasyonu ile epitelyal mezenkimal geçişte rol alır. Wnt sinyal yolu β -katenin'in sitoplazmada birikimi ve nükleusta translokasyonunu gerçekleştirerek epitelyal mezenkimal geçiş için gerekli genetik ekspresyonun ko-aktivasyonunu gerçekleştirir (65,66). Son dönemde yapılan çalışmalarda “küçük protein kodlamayan” RNA'ların (miR) da epitelyal mezenkimal geçiş sürecinde rol oynayan esas genlerin posttranskripsiyonunda yer aldıkları ifade edilmiştir. MiR-200c ve miR-141 metilasyon bağımlı ekspresyondaki değişimler nedeniyle kolorektal kanserin invazyon ve metastazında rol oynar. Ayrıca miR-375'in tamoksifene direnç gösteren meme kanserli olgularda azalmış olması nedeniyle epitelyal mezenkimal geçiş özelliğinde değişime neden olduğu belirtilmiştir (58).

Epitelyal mezenkimal geçişe giden hücrede E-kaderin ve keratin filamentlerinin ekspresyonunda azalmanın görülmesi yanı sıra vimentin ara filamanının ekspresyonu da hücre migrasyonunu desteklemektedir. Ayrıca invaziv tümörlerde Slug, Snail, Twist ve Zeb1'in disregüle ekspresyonları tanımlanmıştır (64).

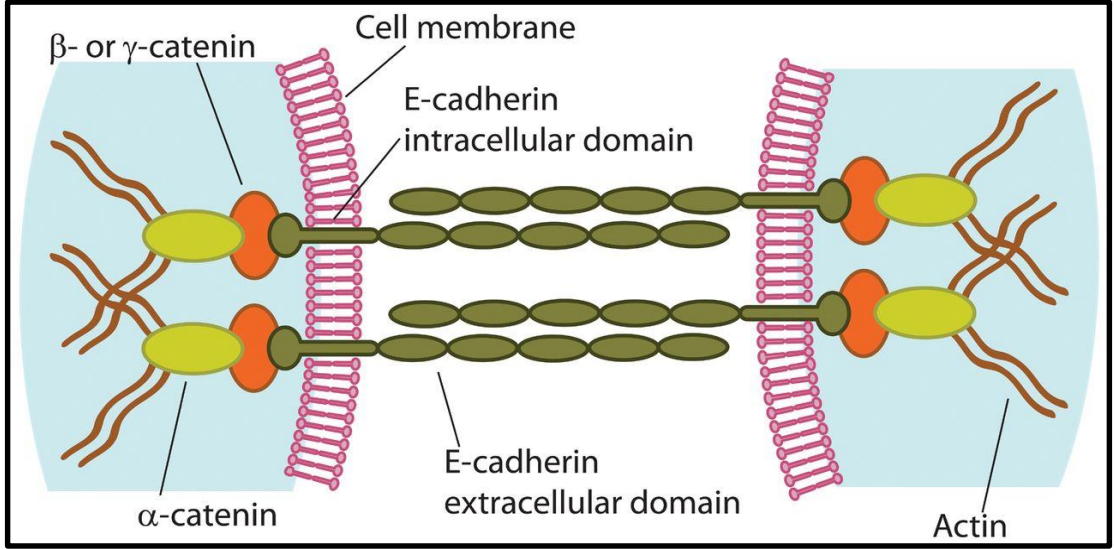
Epitelyal mezenkimal geçiş, hücrelerin invazyon ve metastazı ile direkt ilişkilidir (65). Pankreas ile ilgili olarak, invaziv adenomun invaziv karsinomaya gelişiminde epitelyal mezenkimal geçiş gösteren hücrelerin rol aldığı ve E-kaderin ekspresyonlarında azalma olduğu gözlemlenmiştir. Kolorektal kanserli olgularda β -katenin'in membranöz ekspresyonunda görülen kayıp ise tümör hücresinin tomurcuklanması ile ilişkilendirilmiş ve invaziv tümör özelliğinin kazanılmasında epitelyal mezenkimal geçişi destekleyici veriler gözlenmiştir (67). İnvaziv lobüler meme karsinomu olgularında ise tek hücre şeklindeki infiltrasyon paterni, E-kaderin kodlanmasını sağlayan CDH1 genindeki mutasyon ve hipoksi ile indüklenen Snail ve Slug upregülasyonu ile ilişkilendirilmiştir (68,69). Agresif seyirli meme kanseri hücrelerinde vimentin ekspresyonu gözlenirken malign melanom hücrelerinde metastatik özellik kazanımının Snail; kemik metastazı görülen prostat kanseri hücrelerinde ise bu durumun Notch-1 ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (58).

2.6. E-Kaderin

Kaderinler ve kaderin benzeri bölgeleri içeren proteinler, canlının büyük bir kısmında bulunur (70). Kalsiyum bağımlı transmembran proteinleri olup, moleküler ağırlıkları 120,000-140,000 kDa arasında değişim gösterir. Embriyogenez, doku morfogenez, interselüler adezyonun gerçekleşmesi ve tümör supresyonu için önemlidirler (71,72).

Kaderinlerin sitoplazmik bölgeleri, aktin temelli hücre iskeletine bağlanması gerçekleştiren katenin olarak isimlendirilen intraselüler moleküllerle etkileşim gösterir (şekil 7). Hücreler arası adezyonun gerçekleşmesi için kaderinlerin hücre iskeletine bağlanması kritik öneme sahiptir. E-kaderin veya kateninlerde meydana gelebilecek mutasyonlar sonucunda bu bağlantı bozularak, hücresel adezyon mekanizması ortadan kalkabilir (72). E-kaderin 16. kromozomun q22.1 bölgesinde yerleşimli olup, epitelyal dokularda ekspresyonu gerçekleşen kalsiyum bağımlı adezyon molekülüdür (73).

E-kaderin; epitel hücrelerinin interselüler adezyonunda, hücrelerin sinyal iletiminde, hücre farklılaşmasında, hücresel polarizasyonda ve doku morfogenezinde görevli bir transmembran glikoproteindir (74). E-kaderin ekspresyonunda meydana gelen azalma invazyon, metastaz, malign transformasyon gibi süreçlerin gelişiminde rol oynar. E-kaderin ekspresyonu ile invazivlik düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştıran ve bu durumu ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur. (75).



Şekil 7. Hücre içi ve hücre dışı bağlantı kompleksleri

2.7. β -Katenin

β -katenin proteini interselüler etkileşimde görev alan temel moleküllerden biridir. CTNNB1 geni tarafından kodlanmakta olup ilk defa 1989 yılında tanımlanmıştır (76). β -katenin, hücre membranında lokalize ve hücresel adezyonun sağlanmasında rol alan E-kaderin'in intrasitoplazmik kısmı ve sitozoldeki hücre iskelet elemanı olan α -aktin arasında bağlantıyı sağlamaktadır (77). *Drosophila*'da bulunan Armadillo (Arm) proteini ile benzerliğinin tespiti sonucunda β -katenin proteininin transkripsiyon faktörü olarak görev yaptığı da ortaya çıkmıştır (78,79).

β -katenin proteini 92 kDa ağırlığındadır, 782 amino asitten oluşur. (80). Üç boyutlu konformasyonu pozitif yüklü oluklardan oluşan α -sarmal şeklindedir. APC, Axin ve TCF/LEF-1 gibi moleküller β -katenin proteininin yapısındaki pozitif yüklü oluklara bağlanmaktadır (80,81). β -katenin proteininin etkileşimde olduğu bu biyomoleküllerin saptanmasıyla birlikte hücre adezyonu yanı sıra Wnt/ β -katenin sinyal yolağında da önemli görevleri olduğu açığa çıkmıştır.

Organizmalarda embriyonik ve erişkin dönemde birçok önemli biyolojik süreçte aktivite gösteren üç adet Wnt sinyal yolu tanımlanmıştır (82). Wnt/ β -katenin sinyal yolağının hedefi hücre membranı, sitoplazma ve nükleusta β -katenin seviyesinin düzenlenmesidir. Bu seviyenin kontrolü sitozolde bulunan yıkıcı kompleks tarafından gerçekleştirilir. Sinyal yolağı inaktif durumda iken β -katenin proteininin yıkımı

gerçekleşirken, sinyal yolağının aktif olduğu durumda ise β -katenin'in sitoplazmadaki düzeyi artar. (77). β -katenin proteininin kodlanmasını sağlayan CTNNB-1 geninde mutasyonlar gerçekleştiğinde birçok kanser türü gelişebilmektedir (83). Wnt/ β -katenin sinyal yolağı inaktif durumda iken meydana gelebilecek mutasyon, degrade olması gereken bu proteinin birikimiyle sonuçlanabilmektedir. Bu durum kontrolsüz sinyal aktivasyonu ile birlikte çeşitli hastalıkların ortaya çıkmasını da beraberinde getirir (77).

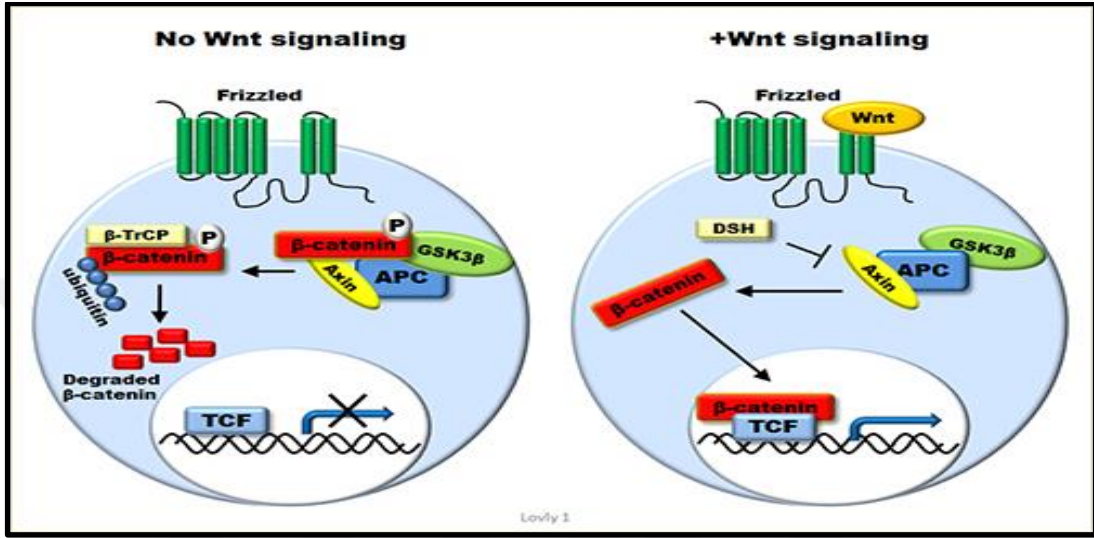
Bu mekanizmada görevli biyomoleküllerde meydana gelen mutasyonlar sonucunda sinyal yolağının kontrolsüz aktivasyonu ile genellikle β -katenin proteinin sitoplazmada birikimi gerçekleşir. β -katenin proteininin sitoplazmadaki birikimi daha sonra nükleustaki genlerin anormal transkripsiyonuna neden olmaktadır. Wnt/ β -katenin sinyal yolağının çeşitli hastalıkların gelişimindeki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalarda, genellikle sitoplazma ve nükleusta immünohistokimya ve immünofloresan yöntemler ile β -katenin'de birikim görülüp görülmediği incelenmektedir.

Sinyal yolağı inaktif olduğunda ve sinyal yolağında görevli biyomoleküllerde herhangi bir mutasyon yok iken β -katenin'in bir kısmı hücre membranında bulunur. Hücre membranında bulunan β -katenin interselüler bağlantıların gerçekleşmesinde rol oynar. Geriye kalan kısım da sitozolde aktif şekilde bulunan yıkıcı kompleksin etkisi ile parçalanmaktadır. Bu durumda sitoplazmada ve nükleusta β -katenin birikimi gözlenmemektedir (84).

Sinyal yolağı aktif durumda olduğunda ya da sinyal yolağında görevli biyomoleküllerde gerçekleşen mutasyonların etkisi ile meydana gelen kontrolsüz aktivasyon sonucunda β -katenin'in degradasyonu sağlanamaz. Bu durumda parçalanamayan β -katenin'in sitoplazmada birikimi ve sonrasında nükleus içerisinde bazı hedef genlerin transkripsiyonu gerçekleşir (Şekil 8). Sonuç olarak sinyal yolağının aktif olduğu durumda hücre membranı ile birlikte sitoplazma ve nükleusta da β -katenin birikimi gözlenir (85).

β -katenin seviyelerinin sitoplazma ve nükleusta tespit edilmesi sonrasında β -katenin proteinini kodlayan CTNNB1 geni ve sinyal yolağında görevli biyomolekülleri kodlayan genlerin de mutasyon analizleri gerçekleştirilebilmektedir. Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda Wnt/ β -katenin sinyal yolağının hedef

molekölü olan β -katenin proteininin yıkıcı komplekse bağlanarak degradasyonuna engel olan mutasyonların, öncelikle kolorektal kanser olmak üzere beyin tümörleri, medulloblastom, jinekolojik maligniteler, hepatoselüler karsinom, prostatik adenokarsinom, myeloid lösemiler ve malign melanom gibi birçok farklı kanser türünün gelişiminde rol oynadığı ifade edilmektedir (77).



Şekil 8. İnaktif Wnt sinyal yolağında β -katenin'in sitoplazmik degradasyonu ve aktif sinyal yolağında hedef gen transkripsiyonu

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Tanımlanması

Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2011-2019 yılları arasında, skuamöz hücreli karsinom tanısı almış olan 35 adet olguya ait larinjektomi materyalleri ve 35 adet non-neoplastik larinks biyopsi örnekleri dahil edilmiştir. Olgulara ait klinik veriler hasta dosyalarından, makroskopik veriler ise ameliyat ve patoloji raporlarından derlenmiştir. Histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme için yeterli tümöral alan içermeyen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Olgulara ait lokalizasyon, grade, T evresi, N evresi, TNM evresi, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon varlığı değerlendirme kapsamına alınan klinikopatolojik verilerdir.

3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

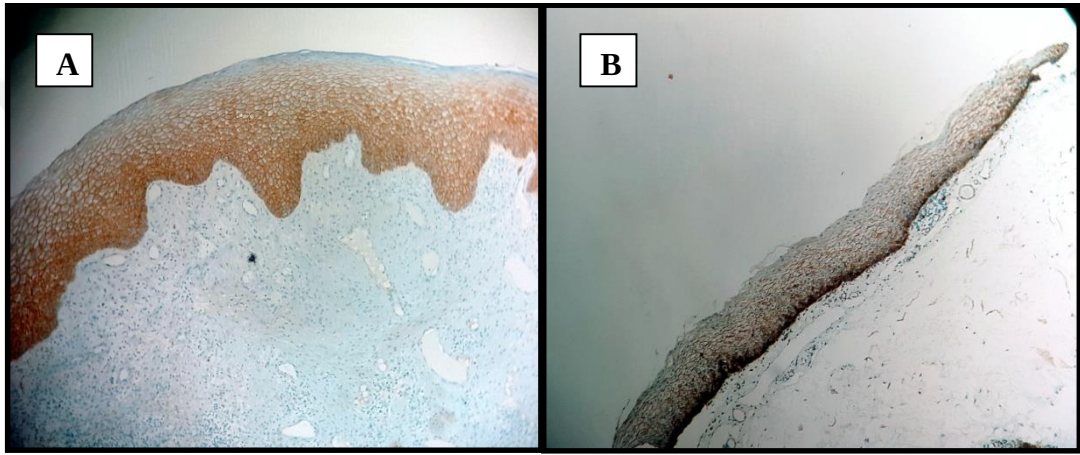
Seçilen en yüksek tümör hacmine sahip parafin bloklar ve skuamöz epitel içeren non-neoplastik larinks biyopsilerine ait parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlanmış ve pozitif şarjlı lamalar üzerine alınmıştır. Kesitlerin etüvde 30 dakika boyunca 70 derecede deparafinize edilmesinin ardından, BenchMark Ultra tam otomatik immünohistokimyasal boyama cihazında (Ventana Medikal Systems Inc, Tuscon, AZ, USA) kullanıma hazır primer antikor E-Kaderin (Ventana, anti-E-cadherin antibody, clone 36, mouse monoklonal) ve β -Katenin (Ventana, Beta-Catenin antibody, clone 14, mouse monoklonal) ile boyanmıştır. Kromojen olarak peroxidase-based detection kit (UltraView Universal DAB Detection Kit, Ventana, Tuscon, AZ, USA) kullanılmıştır. Boyalı kesitler %70'lik alkolden geçirilmiş ve ksilen bazlı kapatıcı ile kapatılmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

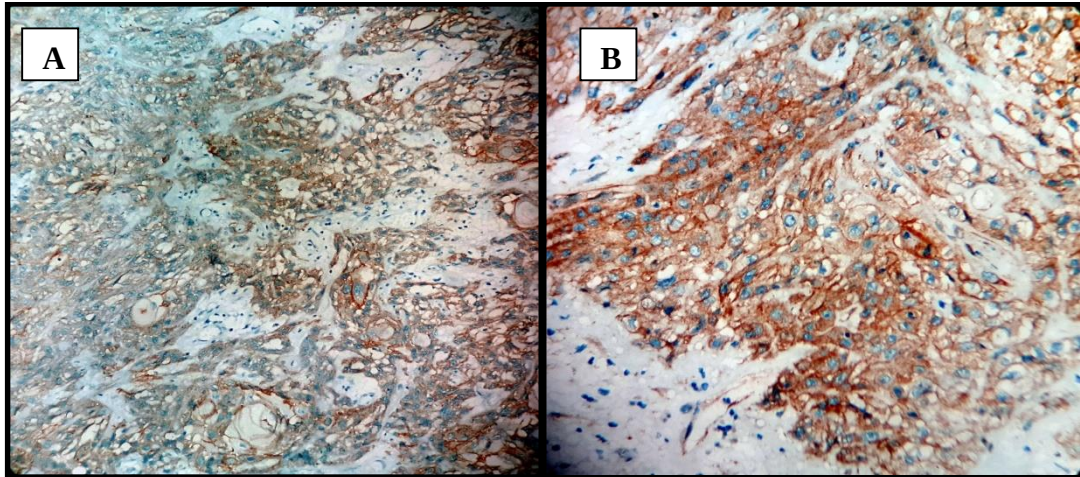
E-kaderin ve β -katenin boyalı kesitler Olympus BX43F (Olympus Corporation, Tokyo, JAPAN) ışık mikroskobu kullanılarak incelenmiştir. Pozitif kontrol dokusu olarak E-kaderin için memenin invaziv duktal karsinomu, β -katenin için desmoid tümör ve yine her iki antikor için kontrol grubuna ait non-neoplastik larinks biyopsilerindeki skuamöz epitel

kullanılmıştır (Şekil 9). Ayrıca, tümör dokusu içeren larinjektomi materyallerinde izlenen non-neoplastik larinks epiteli iç kontrol olarak değerlendirilmiştir.

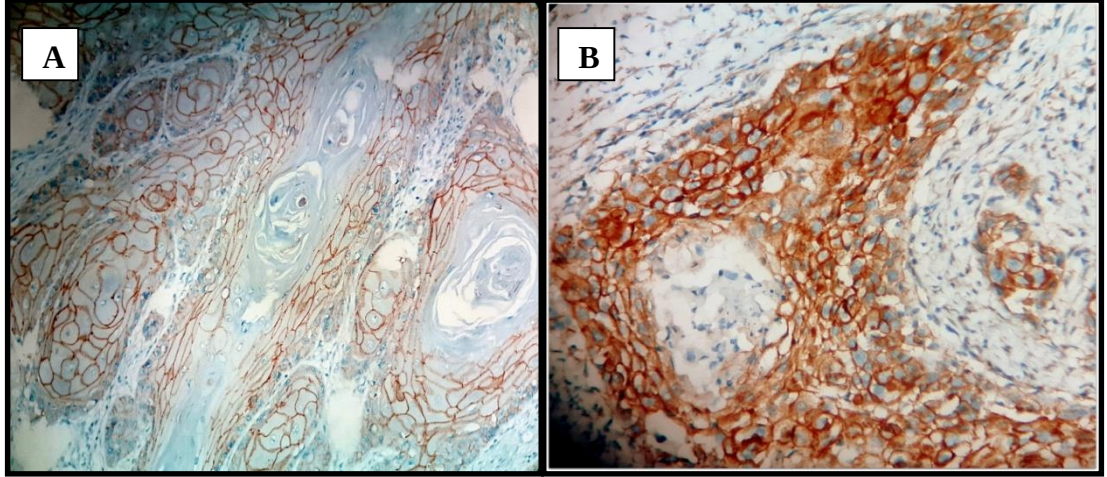
E-kaderin'in membranöz, β -katenin'in sitoplazmik ve nükleer boyanması değerlendirilmiş olup boyanma yoğunluğu; boyanma yok (Skor 0), zayıf (Skor 1), orta (Skor 2) ve kuvvetli (Skor 3) olarak (Şekil 10-12), boyanma yüzdesi; % 0-25 (Skor 1), %26-50 (Skor 2), %51-75 (Skor 3), %76-100 (Skor 4) olarak ayrı ayrı derecelendirilmiştir. Daha sonra boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesi skorlarının çarpımı ile 0-12 arasında değişen immünreaktif skor (IRS) elde edilmiştir.



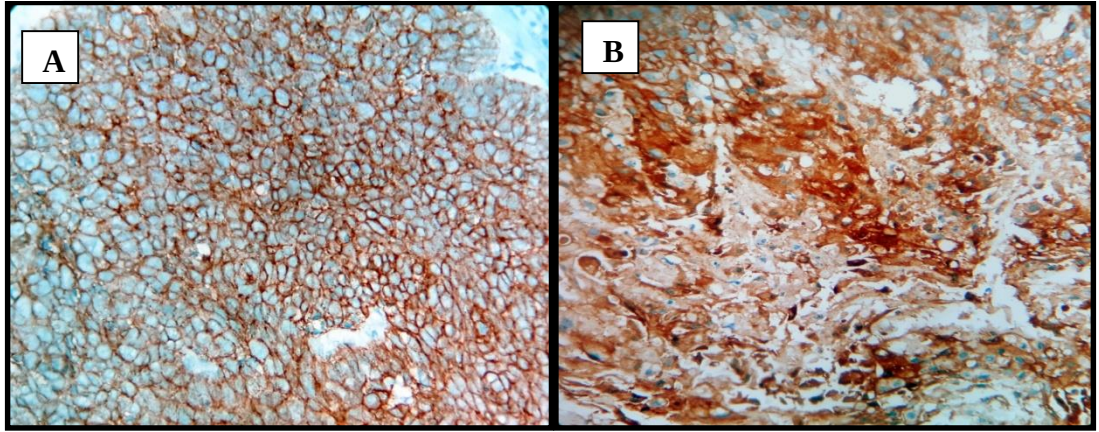
Şekil 9. Non-neoplastik larinks biyopsilerinde membranöz E-kaderin (A, x200) ve β -katenin (B, x200) ekspresyonu



Şekil 10. Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 1 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x400) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu



Şekil 11. Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 2 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x200) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu



Şekil 12. Laringeal skuamöz hücreli karsinom olgularında boyanma yoğunluğu skor 3 olarak değerlendirilen membranöz E-kaderin (A, x400) ve sitoplazmik β -katenin (B, x400) ekspresyonu

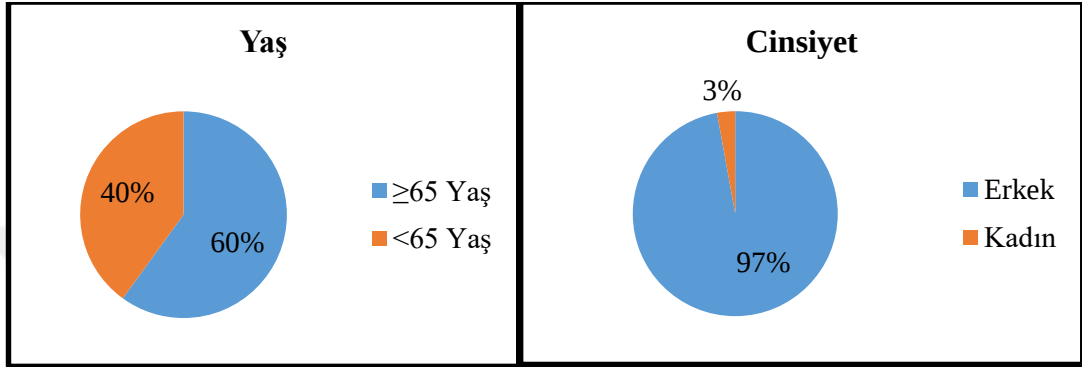
3.4 İstatistiksel Analizler

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile nicel değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile test edilmiştir. Nicel değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, bağımsız 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Gerçekleştirdiğimiz çalışmaya dahil edilen laringeal skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 35 olgunun 34'ü (%97,1) erkek, 1'i (%2,9) kadın hastadan oluşmaktadır.

Olguların yaşları 41 ile 87 arasında değişmekte olup, medyan yaş 66'dır. Olguların 14'ü (%40) 65 yaşın altında olup, 21'i (%60)'ı 65 yaş ve üzerindedir (Şekil 13).



Şekil 13. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımları

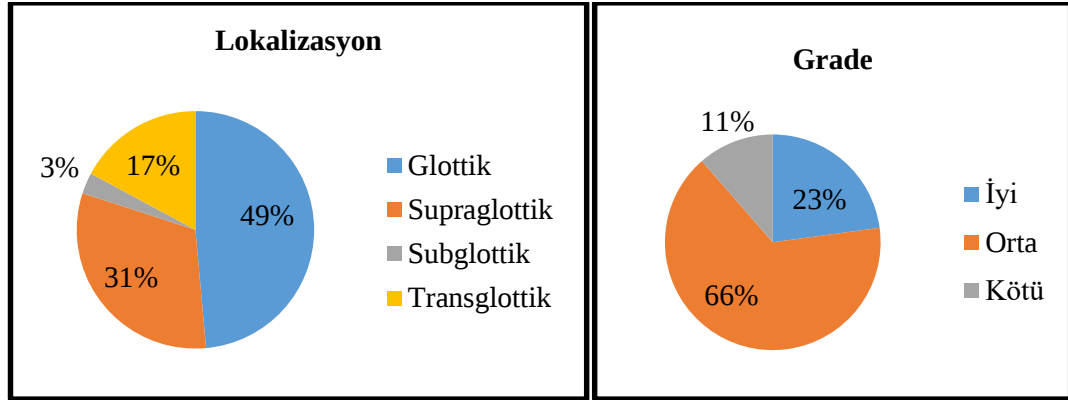
Olguların 31'inde (%88,4) sigara kullanım öyküsü mevcut olup, 1'inde (%2,9) sigara kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Üç olgunun (%8,57) ise sigara kullanım öykülerine klinik verilerden ulaşılamamıştır. Olguların sigara kullanım öyküleri minimum 0 paket/yıl ile maksimum 150 paket/yıl arasında değişim göstermekte olup medyan değer 27,50 paket/yıldır.

Olguların 17'sinde (%48,6) total, 18'inde (%51,4) parsiyel larinjektomi operasyonu gerçekleştirilmiştir.

Olguların 26'sında (%74,3) bilateral, 2'sinde (%5,7) unilateral servikal lenf nodu diseksiyonu uygulanmış olup, 7'sinde (%20) servikal lenf nodu diseksiyonu gerçekleştirilmemiştir.

Olguların 17'si (%48,6) glottik, 11'i (%31,4) supraglottik, 6'sı (%17,1) transglottik ve 1'i (%2,9) subglottik lokalizasyonda yerleşimdir.

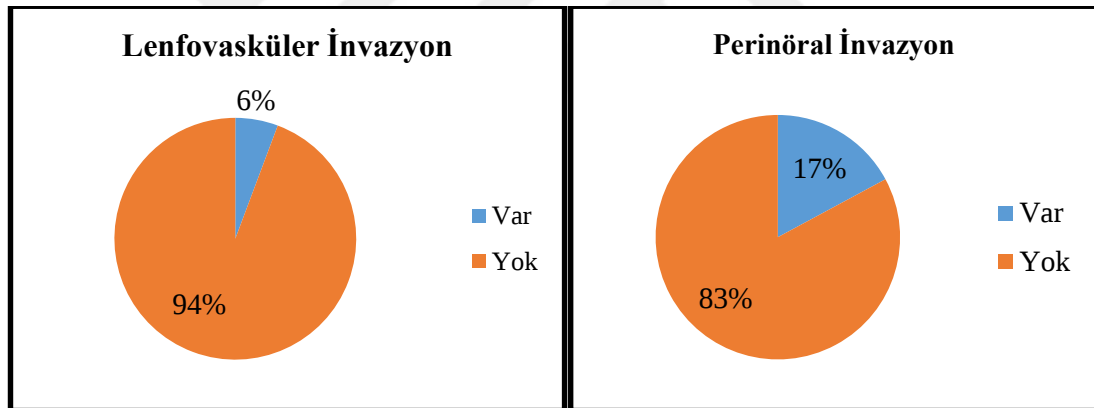
Olguların 8'i (%22,9) iyi diferansiye (grade 1), 23'ü (%65,7) orta diferansiye (grade 2), 4'ü (%11,4) kötü diferansiye (grade 3)'dir (Şekil 14).



Şekil 14. Olguların lokalizasyon ve grade dağılımları

Olguların 2'sinde (% 5,7) lenfovasküler invazyon mevcut olup, 33'ünde (%94,3) lenfovasküler invazyon izlenmemiştir.

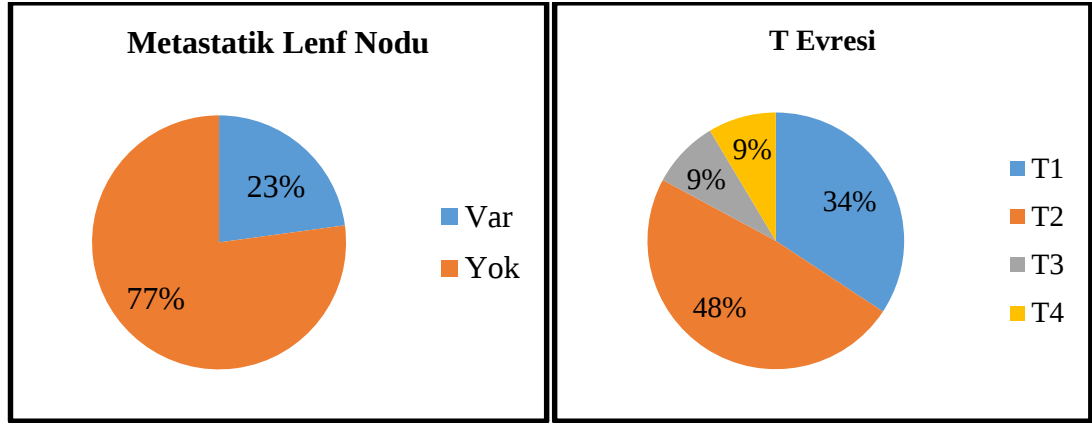
Olguların 6'sında (%17,1) perinöral invazyon mevcut olup, 29'unda (%82,9) perinöral invazyon gözlenmemiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Olguların lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon dağılımları

Olguların 8'inde (%22,9) metastatik lenf nodu mevcut olup, 27'sinde (%77,1) lenf nodu tutulumu izlenmemiştir.

Olguların 12'si (%34,3) T1, 17'si (%48,6) T2, 3'ü (%8,6) T3, 3'ü (%8,6) T4 evresindedir (Şekil 16).

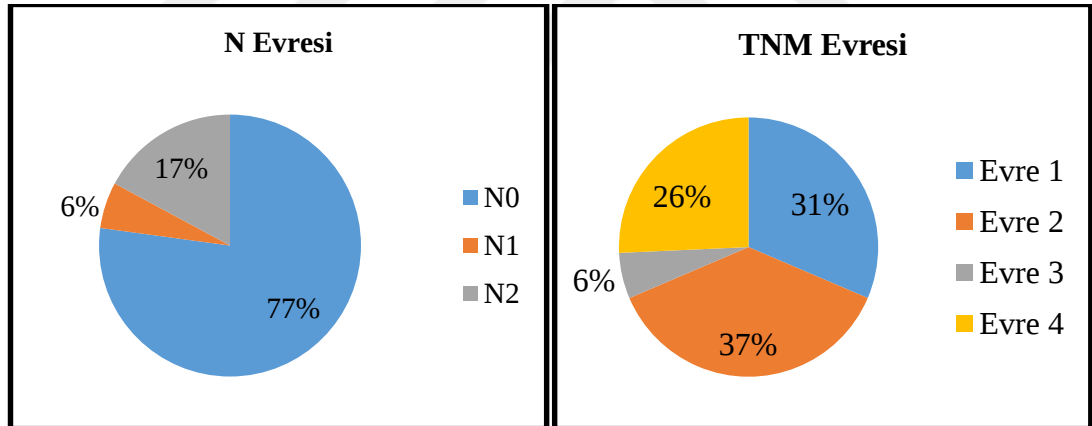


Şekil 16. Olguların metastatik lenf nodu varlığı ve T evresi dağılımları

Olguların 27'si (%77,1) N0, 2'si (%5,7) N1, 6'sı (%17,1) N2 evresindedir.

Olguların 34'ü (%97,1) M0, 1'i (%2,9) M1 evresindedir.

Olguların 11'i (%31,4) TNM Evre1, 13'ü (%37,1) Evre2, 2'si (%5,7) Evre3, 9'u (%25,7) Evre4'tür (Şekil 17).



Şekil 17. Olguların N evresi ve TNM evresi dağılımları

E-kaderin boyanma yoğunluğu; 3 (%8,6) olguda skor 1, 27 (%77,1) olguda skor 2, 5 olguda (%14,3) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. E-kaderin boyanma yüzdesi; 7 (%20) olguda skor 2, 26 (%74,3) olguda skor 3, 2 olguda (%5,7) skor 4 olarak değerlendirilmiştir. Hiçbir olgunun boyanma yüzdesi (%0) skor 1 olarak değerlendirilmemiştir. Olguların E-kaderin IRS'ları medyan 6, minumun 2, maksimum 12'dir.

β -katenin boyanma yoğunluğu; 1 olguda (%2,9) skor 0, 5 (%14,3) olguda skor 1, 14 (%40) olguda skor 2, 15 olguda (%42,9) skor 3 olarak değerlendirilmiştir. β -katenin boyanma yüzdesi; 1 (%2,9) olguda skor 1, 3 (%8,6) olguda skor 2, 17 (%48,6) olguda skor 3, 14 olguda (%40) skor 4 olarak değerlendirilmiştir.

β -katenin ile 1 olguda (%2,9) membranöz, 34 olguda (%97,1) membranöz ve sitoplazmik boyanma görülmüş olup nükleer boyanma ise hiçbir olguda gözlenmemiştir. Olguların β -katenin IRS'ları medyan 8, minimum 0, maksimum 12'dir.

Otuz beş adet non-neoplastik larinks biyopsi örneğinin tamamında (%100) ise sadece membranöz E-kaderin ve β -katenin ekspresyonu izlenmiştir.

Lenfovasküler invazyon mevcut olan olgular (2 olgu) ve subglottik lokalizasyonlu olguların (1 olgu) azlığı nedeniyle çalışmamızda E-kaderin ve β -katenin IRS'ları ile lenfovasküler invazyon, subglottik lokalizasyon ilişkisi istatistiksel değerlendirme kapsamına alınamamıştır.

Çalışmamızda 3 olgu T3 evresinde, 3 olgu T4 evresinde, 2 olgu N1 evresinde, 6 olgu N2 evresinde, 2 olgu TNM Evre3, 9 olgu TNM Evre4 olduğu için olgu sayısındaki kısıtlılık nedeniyle istatistiksel değerlendirmede T3-T4, N1-2, TNM Evre3-4 olarak gruplandırılmıştır.

4.1. Lokalizasyona göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların lokalizasyonlarına göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u supraglottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 9, transglottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 6, glottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 6, minimum 3, maksimum 12, subglottik lokalizasyonlu tümöral olguda ise 4 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'ları supraglottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 9, minimum 2, maksimum 12, transglottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 6, minimum 6, maksimum 12, glottik lokalizasyonlu tümöral olgularda medyan 8, minimum 2, maksimum 12, subglottik lokalizasyonlu tümöral olguda ise 0 olarak saptanmıştır. E-kaderin medyan skorları her üç lokalizasyon için de eşit olup farklılık göstermemektedir. β -katenin medyan skoru supraglottik olgularda glottik olgulara

göre daha yüksek saptanmış olup en düşük medyan skor ise transglottik olgularda görülmüştür. Subglottik lokalizasyon yalnızca 1 olguda görüldüğü için istatistiksel değerlendirme kapsamına alınamamış olmakla birlikte E-kaderin ve β -katenin IRS'ları ile supraglottik, glottik ve transglottik lokalizasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,747-0,248$) (Tablo 1).

Tablo 1. Lokalizasyona göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi

Lokalizasyon	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Supraglottik	11	6	2	9	0,747	9	2	12	0,248
Transglottik	6	6	2	6		6	6	12	
Glottik	17	6	3	12		8	2	12	

4.2. Grade'lerine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların grade'lerine göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u grade 1 olgularda medyan 6, minimum 4, maksimum 12, grade 2 olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 12, grade 3 olgularda medyan 6, minimum 3, maksimum 6 olarak tespit edilmiştir. β -kateninin IRS'ları grade 1 olgularda medyan 4,5, minimum 0, maksimum 9, grade 2 olgularda medyan 8, minimum 2, maksimum 12, grade 3 olgularda medyan 12, minimum 12, maksimum 12 olarak saptanmıştır. E-kaderin medyan skorları grade 1,2 ve 3 olgular için eşit olup farklılık göstermemektedir. E-kaderin IRS'ları ile farklı grade'li tümöral olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p=0,724$). β -katenin medyan skoru en yüksek grade 3 olgularda, en düşük grade 1 olgularda saptanmıştır. Grade 1 olguların sadece 1'inde β -katenin'in yalnızca membranöz ekspresyonu görülmüş, diğer olgularda membranöz ve sitoplazmik β -katenin ekspresyonu izlenmiştir. β -katenin IRS'ları ile farklı grade'li tümöral olgular arasında; grade arttıkça IRS'un arttığı görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,006$) (Tablo 2).

Tablo 2. Grade'lerine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi

Grade	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Grade 1	8	6	4	12	0,724	4,5	0	9	0,006
Grade 2	23	6	2	12		8	2	12	
Grade 3	4	6	3	6		12	12	12	

4.3. T Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların T evrelerine göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u T1 olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 12, T2 olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 9, T3-4 olgularda medyan 6, minimum 4, maksimum 9 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'u T1 olgularda medyan 6, minimum 0, maksimum 12, T2 olgularda medyan 8, minimum 2, maksimum 12, T3-4 olgularda medyan 12, minimum 6, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. E-kaderin medyan skorları T1,T2 ve T3-4 olgular için eşit olup farklılık göstermemektedir. E-kaderin IRS'ları ile farklı T evresindeki tümöral olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,646$). β -katenin medyan skoru en yüksek T3-4 olgularda, en düşük T1 olgularda saptanmıştır. T1 olguların sadece 1'inde β -katenin'in yalnızca membranöz ekspresyonu görülmüş, diğer olgularda membranöz ve sitoplazmik β -katenin ekspresyonu izlenmiştir. β -katenin IRS'larının ileri T evresindeki olgularda daha yüksek olduğu görülmüş, fakat β -katenin IRS'ları ile T evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,140$) (Tablo 3).

Tablo 3. T evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi

T Evresi	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
T1	12	6	2	12	0,646	6	0	12	0,140
T2	17	6	2	9		8	2	12	
T3-4	6	6	4	9		12	6	12	

4.4. N Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların N Evrelerine göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u N0 olgularda medyan 6, minimum 3, maksimum 12, N1-2 olgularda medyan 5, minimum 2, maksimum 9 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'u N0 olgularda medyan 6, minimum 0, maksimum 12, N1-2 olgularda medyan 9, minimum 6, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. N1-2 olgularda daha düşük E-kaderin ve daha yüksek β -katenin IRS'u gözlenmekle birlikte E-kaderin ve β -katenin IRS'ları ile N evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,323-0,132$) (Tablo 4).

Tablo 4. N evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi

N Evresi	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
N0	27	6	3	12	0,323	6	0	12	0,132
N1-2	8	5	2	9		9	6	12	

4.5. TNM Evresine göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların TNM Evrelerine göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u Evre1 olgularda medyan 6, minimum 4, maksimum 12, Evre2 olgularda medyan 6, minimum 3, maksimum 9, Evre3-4 olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 9 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'u ise Evre1 olgularda medyan 6, minimum 0, maksimum 12, Evre2 olgularda medyan 8, minimum 2, maksimum 12, Evre3-4 olgularda medyan 9, minimum 6, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. E-kaderin medyan skorları Evre1, Evre2 ve Evre3-4 olgular için eşit olup farklılık göstermemektedir. E-kaderin IRS'ları ile farklı TNM evresindeki tümöral olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,464$). β -katenin medyan skoru en yüksek Evre3-4 olgularda, en düşük Evre1 olgularda saptanmıştır. Evre1 olguların sadece 1'inde β -katenin'in yalnızca membranöz ekspresyonu görülmüş, diğer olgularda membranöz ve sitoplazmik β -katenin ekspresyonu izlenmiştir. β -katenin IRS'larının ileri TNM evresindeki olgularda daha yüksek olduğu görülmüş, fakat β -katenin IRS'ları ile TNM evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,641$) (Tablo 5).

Tablo 5. TNM evresine göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Kruskal Wallis testi

TNM Evresi	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Max	p	Medyan	Min	Max	p
Evre 1	11	6	4	12	0,464	6	0	12	0,641
Evre 2	13	6	3	9		8	2	12	
Evre 3-4	11	6	2	9		9	6	12	

4.6. Lenf Nodu Metastazı Varlığına göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların lenf nodu metastazı varlığına göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u lenf nodu metastazı negatif olan olgularda medyan 6, minimum 3, maksimum 12, lenf nodu metastazı pozitif olan olgularda medyan 5, minimum 2,

maksimum 9 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'u ise lenf nodu metastazı negatif olgularda medyan 6, minimum 0, maksimum 12, lenf nodu metastazı pozitif olgularda medyan 9, minimum 6, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. Lenf nodu metastazı mevcut olan olgularda daha düşük E-kaderin ve daha yüksek β -katenin IRS'u gözlenmekle birlikte E-kaderin ve β -katenin IRS'ları ile lenf nodu metastazı varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,323-0,132$) (Tablo 6).

Tablo 6. Lenf nodu metastazı varlığına göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi

Lenf Nodu Metastazı	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Yok	27	6	3	12	0,323	6	0	12	0,132
Var	8	5	2	9		9	6	12	

4.7. Perinöral İnvazyon Varlığına göre E-kaderin ve β -katenin Skorları

Olguların perinöral invazyon varlığı veya yokluğuna göre IRS'ları değerlendirildiğinde; E-kaderin IRS'u perinöral invazyon olmayan olgularda medyan 6, minimum 2, maksimum 12, perinöral invazyon pozitif olan olgularda medyan 6, minimum 6, maksimum 9 olarak tespit edilmiştir. β -katenin IRS'u ise perinöral invazyon olmayan olgularda medyan 6, minimum 0, maksimum 12, perinöral invazyon pozitif olgularda medyan 12, minimum 6, maksimum 12 olarak tespit edilmiştir. E-kaderin IRS'ları perinöral invazyon olan ve olmayan olgularda eşit bulunmuş ve E-kaderin IRS'u ile perinöral invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,356$). β -katenin IRS'larının ise perinöral invazyon gözlenen olgularda daha yüksek olduğu görülmüş ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,040$) (Tablo 7).

Tablo 7. Perinöral invazyon varlığına göre E-kaderin ve β -katenin IRS ilişkisi, Mann-Whitney Testi

Perinöral İnvazyon	n	E-kaderin				β -katenin			
		Medyan	Min	Maks	p	Medyan	Min	Maks	p
Yok	29	6	2	12	0,356	6	0	12	0,040
Var	6	6	6	9		12	6	12	

5. TARTIŞMA

Baş ve boyun tümörleri dudak, oral kavite, hipofarinks, orofarinks, nazofarinks ve larinks kökenli çeşitli tümörleri kapsar. Baş ve boyun tümörleri dünya genelinde en sık görülen altıncı malignitedir ve görülen kanser olgularının yaklaşık %6'sını oluşturur. Kanserden kaynaklı ölümlerin ise yaklaşık %1-2'sinden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Anatomik lokalizasyonlarına göre baş ve boyun tümörlerinin ortalama %44'ü oral kavite, %31'i larinks ve %25'i farinks yerleşimlidir (86).

Laringeal karsinomlar, baş ve boyun maligniteleri içerisinde oral kavite kanserlerinden sonra ikinci en sık görülen neoplazmdır. Dünya genelinde her yıl yaklaşık 130.000 yeni olgu tanı almaktadır. Larinkste görülen neoplazmların %85-95'i skuamöz hücreli karsinomdur (1). Larinks kanserleri büyük oranda glottik yerleşimli olup ikinci sırada supraglottik lokalizasyonlu tümörler yer alır. Erkeklerde, kadınlara oranla daha fazla görülmekte olup sıklıkla 50 yaşın üzerindeki hastalarda görülmektedir (87). Dünya genelinde laringeal kanserlerin görülme insidansı ve mortalite değerleri az gelişmiş ülkeler ile daha çok gelişmiş ülkeler karşılaştırıldığında; 100.000'de 3,5-5,1 ve 2,0-2,2'dir (88). Tanı konulma anında ise olguların yaklaşık %60'ı evre 3 veya 4'tür (89).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistik Yıllığı 2018 verilerine göre larinks kanseri 2016 yılında erkeklerde en sık görülen 8. kanser olup insidansı 100.000'de 6,2'dir. Kadınlarda görülme insidansı ise 100.000'de 0,4'dür. Erkeklerde en sık görülen 10 kanser türü içerisindeki %2,4'lük dağılım oranı ile 9. sırada yer almaktadır. (90).

Larinks kanseri daha çok çevresel faktörler ve yaşam tarzı ile ilişkili olan multifaktöriyel bir hastalıktır. Larinks kanseri patogeneğinde çeşitli risk faktörleri mevcut olup bunlar başlıca; tütün ve alkol kullanımı, mesleki olarak maruz kalınan odun tozu, asbest veya kirli hava, A ve C vitamininden fakir diyet ile beslenme, HPV enfeksiyonu ve gastroözofageal reflüdür (20).

Larinks kanserli olgularda invazyon ve metastaz hastanın yaşam kalitesini ve genel sağkalımını etkileyen ana faktörlerdir (91). Larinks kanserli hastalarda lenf nodu metastazının pozitif olduğu durumlarda, hastalarının 5 yıllık sağkalım oranı % 50'den, uzak metastaz meydana geldiğinde ise % 20'den az olabilir (92).

Kanserden kaynaklanan ölümlerin yaklaşık % 90'ına metastazlar neden olmaktadır. Ancak bu süreç, karmaşıklığı nedeniyle kanser patogenezinin en az anlaşılan bileşeni olmaya devam etmektedir. Son yıllarda ortaya çıkan kanıtlar, embriyolojik gelişim ve yara iyileşmesi sırasında önemli bir fenotipik dönüşüm olan EMT'nin kanser progresyonu ve metastazında da önemli bir rol oynadığını göstermektedir (5).

Hücre membranı üzerindeki E-kaderin ve β -katenin bağlantısı; EMT, hücre motilitesi ve tümör metastazını engellemek için hücrel adezyonu koruyarak tümör progresyonunu önlemektedir (93). Baş ve boyun kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser tipinde E-kaderin ve β -katenin'in hücre membranında downregülasyonu veya kaybı ile birlikte β -katenin'in sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu sık görülmektedir (94).

Larinks kanseri tedavisinde büyük ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen, laringeal kanserli hastaların uzun dönem sağkalım oranları hala önemli ölçüde artmamıştır ve şu anda laringeal skuamöz hücreli karsinomlarda prognoz veya tümör davranışını değerlendirmek için kesinleşmiş bir belirteç bulunmamaktadır. Bu nedenle, tümör davranışını anlamak ve optimal tedaviye rehberlik etmek için biyobelirteçleri araştırmak önem arz etmektedir (95,96).

Biz de çalışmamızda laringeal skuamöz hücreli karsinomlarda tümör davranışında, kişiye özgü tedavi seçiminde ve tedavinin yönlendirilmesinde belirleyici olabileceğini düşündüğümüz, EMT gelişiminde anahtar rol oynayan E-kaderin ve β -katenin'in immünohistokimyasal ekspresyonunun klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini değerlendirdik ve prognostik rolünü araştırdık.

Çalışmamızdaki tümöral olguların %97,1'i erkek, %2,9'u kadın hastadan oluşmakta, yaşları 41 ile 87 arasında değişmekte ve %48,6'sı glottik, %31,4'ü supraglottik, %17,1'i transglottik, %2,9'u subglottik lokalizasyonda yerleşimdir. Olgularımızın cinsiyet, yaş ve tümör lokalizasyon dağılımları literatür ile uyumludur (13,97).

5.1. E-kaderin ve Klinikopatolojik Parametreler İlişkisi

5.1.1. E-kaderin ve lokalizasyon ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların lokalizasyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde sadece Nardi ve ark. ileri T evresindeki (T3,T4) tümörlerde supraglottik lokalizasyonda glottik olgulara göre daha düşük E-kaderin ekspresyonu ($p=0,001$) saptamışlardır (98).

Li ve ark. glottik olgularda supraglottik ve subglottik olgulara kıyasla daha yüksek skor ($p=0,445$), Galeria-Ruiz ve ark. ise supraglottik olgularda glottik olgulara göre daha düşük E-kaderin ekspresyonu saptamışlardır ($p=0,152$). Fakat bu çalışmalarda lokalizasyon ve E-kaderin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir (99, 100).

Zou ve ark. ($p=0,948$), Psyrrı ve ark. ($p=0,209$), Zhu ve ark.'nın ($p=0,860$) gerçekleştirdiği çalışmalarda ise lokalizasyon ile E-kaderin ekspresyonları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (101-103).

Bizim çalışmamızdaki IRS bulgularında ise glottik, supraglottik ve transglottik olgularda medyan değer üç lokalizasyon için de 6 olarak saptanmıştır. Maksimum skor en yüksek glottik olgularda görülürken, ikinci sırada supraglottik, üçüncü sırada ise transglottik olgular yer almaktadır. Minimum değer ise en yüksek glottik olgularda gözlenmiş olup, supraglottik ve transglottik olgulardaki minimum skor birbirine eşittir. Bu değerler ışığında E-kaderin skoru ile lokalizasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,747$).

5.1.2. E-kaderin ve grade ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların grade'leri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Akdeniz, Ahmed, Carico, Zou, Psyrrı, Zhu, Cercelaru, Nardi ve ark.'nın düşük E-kaderin ekspresyonu ile yüksek histolojik grade arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (sırasıyla $p<0,005$ - $p=0,004$ - $p=0,006$ - $p=0,048$ - $p=0,035$ - $p=0,028$ - $p=0,000$ - $p=0,001$) (98,101-107).

Cappelleso, Li ve ark.'nın çalışmalarında ise E-kaderin ekspresyonu ile histolojik grade arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,90$, $p=0,159$) (99,108).

Bizim çalışmamızda da grade 1,2 ve 3 olgularda medyan skor 6 olarak saptanmıştır. Grade 1 ve 2 olgularda maksimum skor 12, grade 3 olgularda 6'dır. Grade 1 olgularda minimum skor 4, grade 2 olgularda 2 ve grade 3 olgularda 4'tür. Bu değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,724$).

5.1.3. E-kaderin ve T evresi ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların T evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Ahmed, Zou, Zhu ve ark. düşük E-kaderin ekspresyonu ile ileri T evresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (sırasıyla $p=0,001$ - $p=0,000$ - $p=0,004$) (101,103,105).

Akdeniz, Li, Psyrri, Cercelaru ve ark.'nın çalışmalarında ise E-kaderin ekspresyonları ile T evresi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,4$ - $p=0,303$ - $p=0,397$ - $p=0,536$) (99,102,104,107).

Bizim çalışmamızda da T1, T2, T3-4 olgularda medyan değer 6 olarak saptanmıştır. T1 olgularda maksimum skor 12, T2 ve T3-4 olgularda ise 9'dur. T1 ve T2 olgularda en düşük skor 2, T3-4 olgularda en düşük skor 4'tür. Bu değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,646$).

5.1.4. E-kaderin ve TNM evresi ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların TNM evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Ahmed ve ark. düşük E-kaderin ekspresyonu ile TNM evresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır ($p=0,001$) (105).

Li, Cercelaru ve ark.'nın çalışmalarında ise E-kaderin ekspresyonları TNM evresi arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,135$ - $p=0,380$) (99,107).

Bizim çalışmamızda da Evre 1,2 ve 3-4 olgularda medyan değer 6 olarak saptanmıştır. Evre1 olgularda en yüksek skor 12, Evre2, Evre3-4 olgularda en yüksek skor 9'dur. Evre 1 olgularda en düşük skor 4, Evre 2 olgularda 3, Evre3-4 olgularda en düşük skor 2'dir. Bu değerler arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,464$).

5.1.5. E-kaderin ile lenf nodu metastazı ve N evresi ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların lenf nodu metastazı ilişkisine bakıldığında literatürde Akdeniz, Ahmed, Cappellesso, Li, Rodrigo, Zu, Zhu, Nardi ve ark. düşük E-kaderin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı varlığı arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (sırasıyla $p=0,0405$ - $p=0,006$ - $p=0,04$ - $p=0,01$, $p=0,006$ - $p=0,000$ - $p=0,020$ - $p=0,001$) (98,99,101,103-105,108,109).

Cercelaru ve ark. çalışmasında ise E-kaderin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,395$) (107).

Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı olmayan olgularda medyan skor (IRS=6), lenf nodu metastazı olan olgulardaki medyan skora göre (IRS=5) daha yüksek bulunmuştur. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda en yüksek skor 12 iken lenf nodu metastazı olan olgularda en yüksek skor 9'dur. Yine lenf nodu metastazı olmayan olgularda en düşük skor 3 iken lenf nodu metastazı olan olgularda en düşük skor 2'dir. Lenf nodu metastazı olan olgularda daha düşük E-kaderin medyan, minimum ve maksimum skor gözlenmiş olmakla birlikte bu değerler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0,323$).

Çalışmamızda yer alan olguların 27'si N0, 2'si N1 ve 6'sı N2 evresindedir. N1 olguların azlığı ve bu grubun istatistiksel değerlendirmeye ayrı bir kategori olarak dahil edilememesi nedeniyle N1 ve N2 olgular birleştirilerek N0 olgulara göre kıyaslanmıştır. Bu gruplandırma aynı zamanda lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgulardır. Bu nedenle N evresi verileri N0 ve N1-2 grupları olarak lenf nodu metastazı varlığı ve yokluğuna göre gerçekleştirilen değerlendirme ile benzer özellik göstermektedir.

5.1.6. E-kaderin ve perinöral invazyon ilişkisi

E-kaderin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların perinöral invazyon ilişkisine bakıldığında literatürde çok fazla çalışma göze çarpmamaktadır. Barutçu ve ark.'nın 41 olguluk çalışmasında E-kaderin ekspresyonları ile perinöral invazyon arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=1,000$) (110).

Bizim çalışmamızda da perinöral invazyon görülen ve görülmeyen olgularda medyan skor 6 olarak saptanmıştır. Perinöral invazyon olmayan olgulardaki

maksimum skor (IRS=12), perinöral invazyon olan olgulara göre daha (IRS=9) daha yüksektir. Perinöral invazyon olan olgulardaki minimum skor (IRS=6) ise perinöral invazyon olmayan olgulara (IRS=2) göre daha yüksektir. Saptanan bu değerler arasında ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p=0,356$).

5.2. β -katenin ve Klinikopatolojik Parametreler İlişkisi

5.2.1. β -katenin ve lokalizasyon ilişkisi

β -katenin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların lokalizasyonları arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Galera-Ruiz ve ark. supraglottik olgularda glottik olgulara göre daha fazla sitoplazmik β -katenin ekspresyonu saptamıştır ($p=0,003$) (100). Goulimous ve ark. supraglottik lokalizasyonlu olgularda glottik lokalizasyonlu olgulara göre daha fazla membranöz β -katenin ekspresyon kaybı ($p=0,025$) gözlemiştir (111).

Zhu, Psyrri ve ark. çalışmalarında ise β -katenin ile lokalizasyon arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,197$ - $p=0,170$) (102,103).

Bizim çalışmamızda ise transglottik olgularda medyan skor 6, glottik olgularda 8, supraglottik olgularda 9 olarak saptanmıştır. Maksimum skorlar her üç lokalizasyonda aynı değerde (IRS=12) olmakla birlikte minimum skor en düşük supraglottik ve glottik olgularda (IRS=2) görülmüş olup transglottik olgularda 6 olarak saptanmıştır. Supraglottik olgulardaki medyan skor glottik olgulara göre daha fazla olmakla birlikte transglottik olgulardaki değer diğer lokalizasyonlara göre daha düşük bulunmuştur. Bu değerler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,248$).

5.2.2. β -katenin ve grade ilişkisi

β -katenin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların grade'leri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Zhu ve ark. sitoplazmik β -katenin ekspresyonu varlığı ile yüksek histolojik grade ($p=0,001$) arasında anlamlı ilişki saptamıştır (103). Cercelaru ve ark. azalmış membranöz β -katenin ekspresyonu ile sitoplazmik ve nükleer β -katenin ekspresyonu varlığını yüksek grade'li tümörler ($p=0,043$) ile ilişkili bulmuşlardır (107). Lopez ve ark. invaziv karsinomaya progresyon gösteren prekürsör lezyonlarda, β -katenin ekspresyonunun displazinin histolojik grade'ine göre ($p=0,042$) anlamlı olarak artış gösterdiğini belirtmiştir (112). Gonzalez ve ark. grade'i daha

yüksek olgularda β -katenin'in sitoplazmik ekspresyon artışını ($p=0,0001$) anlamlı bulmuştur (113).

Psyrrri ve ark. 286 olguluk serisinde ise β -katenin skoru ile grade ($p=0,357$) arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (102).

Bizim çalışmamızda en yüksek medyan skor ($IRS=12$) grade 3 olgularda, en düşük medyan skor ($IRS=4,5$) ise grade 1 olgularda saptanmıştır. Maksimum skor grade 2 ve 3 olgularda 12 olup grade 1 olgulardan ($IRS=9$) daha yüksektir. En düşük minimum skor grade 1 olgularda ($IRS=0$) gözlenmekle birlikte grade 2 olgularda bu değer 2, grade 3 olgularda bu değer 12'dir. Yalnızca grade 1 olguların 1'inde β -kateninin membranöz ekspresyonu görülürken diğer olguların tamamında membranöz ve sitoplazmik β -katenin ekspresyonu gözlenmiştir. Bu durum, sitoplazmik β -katenin ekspresyonunun histolojik grade arttıkça daha fazla olduğunu göstermekte olup bu iki parametre arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,006$).

5.2.3. β -katenin ve T evresi ilişkisi

β -katenin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların T evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Zhu ve ark. artmış sitoplazmik β -katenin ekspresyonu ile T4 ve T1-3 evreleri ($p=0,004$) arasında anlamlı ilişki saptamıştır (103).

Cercelaru ve ark. azalmış membranöz β -katenin ekspresyonu ile sitoplazmik ve nükleer β -katenin ekspresyonu varlığının invazyon derinliği fazla olan olgular (pT) ($p=0,942$)'da görüldüğünü bildirmiş olup bu değerler arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (107).

Psyrrri ve ark. da β -katenin skoru ile T evresi ($p=0,210$) arasında anlamlı ilişki gözlememiştir (102).

Bizim çalışmamızda minimum skor değeri en yüksek T3-4 olgularda, en düşük T1 olgularda saptanmıştır. Maksimum skorlar T1,T2 ve T3-4 olgularda eşittir ($IRS=12$). Medyan değerin ise en yüksek T3-4 olgularda ($IRS=12$), en düşük T1 olgularda ($IRS=6$) olduğu görülmüştür. T1 olguların 1'inde sadece membranöz ekspresyon görülmüş olup ileri T evrelerinde sitoplazmik β -katenin ekspresyonu daha fazla bulunmuştur. Buna rağmen ileri T evresi ile β -katenin ekspresyon artışı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p=0,140$).

5.2.4. β -katenin ve TNM evresi ilişkisi

β -katenin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların TNM evreleri arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde çok fazla veri bulunmamaktadır. Cercelaru ve ark. azalmış membranöz β -katenin ekspresyonu ile sitoplazmik ve nükleer β -katenin ekspresyonu varlığının ileri TNM evresinde ($p=0,493$) görüldüğünü belirtmiş fakat bu değerler arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (107).

Bizim çalışmamızda maksimum skorlar Evre1, Evre2, Evre3-4 olgular için eşittir (IRS=12). Minimum skor Evre1'de (IRS=0) en düşük, Evre 3-4'te en yüksektir (IRS=6). Medyan skor değerleri ise en yüksek Evre 3-4 olgularda (IRS=9), en düşük Evre 1 olgularda (IRS=6) saptanmıştır. Evre 1 olguların 1'inde yalnızca membranöz β -katenin ekspresyonu saptanmıştır. İleri evrede sitoplazmik β -katenin IRS'u artmakta olmakla birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,641$).

5.2.5. β -katenin ile lenf nodu metastazı ve N evresi ilişkisi

β -katenin ile laringeal skuamöz hücreli karsinomların lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiye bakıldığında literatürde Zhu ve ark. sitoplazmik β -katenin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı varlığı ($p=0,002$) arasında anlamlı ilişki saptamıştır (103).

Cercelaru ve ark.'nın çalışmasında ise β -katenin ekspresyonu ile lenf nodu metastazı ($p=0,304$), arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (107).

Bizim çalışmamızda lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgularda maksimum skor eşittir (IRS=12). Lenf nodu metastazı olmayan olgularda minimum skor 0 iken lenf nodu metastazı olan olgularda minimum skor 6'dır. Lenf nodu metastazı olan olgulardaki medyan skor (IRS=9) lenf nodu metastazı olmayan olgulara göre daha yüksektir (IRS=6). Lenf nodu metastazı olan olgulardaki β -katenin skorunun daha yüksek olduğu görülmekle birlikte bu değerler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,132$).

Çalışmamızda yer alan olguların 27'si N0, 2'si N1 ve 6'sı N2 evresindedir. N1 olguların azlığı ve bu grubun istatistiksel değerlendirmeye ayrı bir kategori olarak dahil edilememesi nedeniyle N1 ve N2 olgular birleştirilerek N0 olgulara göre kıyaslanmıştır. Bu gruplandırma aynı zamanda lenf nodu metastazı olan ve olmayan olgulardır. Bu nedenle N evresi verileri N0 ve N1-2 grupları olarak lenf nodu metastazı

varlığı ve yokluğuna göre gerçekleştirilen değerlendirme ile benzer özellik göstermektedir.

5.2.6. β -katenin ve perinöral invazyon ilişkisi

Perinöral invazyon (PNİ) ile tümör hücreleri perinöral boşluk sayesinde sinir lifi boyunca proksimal ve distale yayılım özelliği kazanabilir. Bu durum larinks kanserinde olumsuz prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (114). Literatürde laringeal skuamöz hücreli karsinomlarda β -katenin ve PNİ ilişkisini inceleyen çalışma bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda PNİ olan olgulardaki minimum skor (IRS=6), PNİ olmayan olgulardan (IRS=0) daha yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da maksimum skorlar eşittir (IRS=12). PNİ olan olgulardaki medyan skor (IRS=12), PNİ olmayan olgulara (IRS=6) daha yüksek bulunmuştur. PNİ olmayan olguların 1'inde, sadece membranöz β -katenin ekspresyonu mevcuttur. PNİ olan olgularda sitoplazmik β -katenin ekspresyonu olmayanlara göre daha yüksektir ve bu değer çalışmamızda anlamlı bulunmuştur ($p=0,040$).

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen laringeal skuamöz hücreli karsinom tanısı almış 35 olgunun 34'ü (%97,1) erkek, 1'i (%2,9) kadın hastadan oluşmaktadır.
2. Olguların yaşları 41 ile 87 arasında değişmekte olup, median yaş 66'dır.
3. Olguların 14'ü (%40) 65 yaşın altında olup, 21'i (%60) 65 yaş ve üzerindedir.
4. Olguların 31'inde (%88,4) sigara kullanım öyküsü mevcut olup, 1'inde (%2,9) sigara kullanım öyküsü bulunmamaktadır. Olguların sigara kullanım öyküleri medyan 27,50 paket/yıldır.
5. Olguların 17'sinde (%48,6) total, 18'inde (%51,4) parsiyel larinjektomi operasyonu gerçekleştirilmiştir.
6. Olguların 26'sında (%74,3) bilateral, 2'sinde (%5,7) unilateral servikal lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır.
7. Olguların 17'si (%48,6) glottik, 11'i (%31,4) supraglottik, 6'sı (%17,1) transglottik ve 1'i (%2,9) subglottik lokalizasyonda yerleşimdir.
8. Olguların 8'i (%22,9) iyi diferansiye (grade 1), 23'ü (%65,7) orta diferansiye (grade 2), 4'ü (%11,4) kötü diferansiye (grade 3)'dir.
9. Olguların 2'sinde (% 5,7) lenfovasküler invazyon mevcut olup, 33'ünde (%94,3) lenfovasküler invazyon izlenmemiştir.
10. Olguların 6'sında (%17,1) perinöral invazyon mevcut olup, 29'unda (%82,9) perinöral invazyon gözlenmemiştir.
11. Olguların 8'inde (%22,9) metastatik lenf nodu mevcut olup, 27'sinde (%77,1) lenf nodu tutulumu izlenmemiştir.
12. Olguların 12'si (%34,3) T1, 17'si (%48,6) T2, 3'ü (%8,6) T3, 3'ü (%8,6) T4 evresindedir.
13. Olguların 27'si (%77,1) N0, 2'si (%5,7) N1, 6'sı (%17,1) N2 evresindedir.
14. Olguların 34'ü (%97,1) M0, 1'i (%2,9) M1 evresindedir.
15. Olguların 11'i (%31,4) TNM Evre1, 13'ü (%37,1) Evre2, 2'si (%5,7) Evre3, 9'u (%25,7) Evre4'tür.
16. Supraglottik, transglottik ve glottik lokalizasyonlu olgularda E-kaderin medyan skoru 6 olarak saptanmıştır. Lokalizasyon ile E-kaderin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,747).

17. Grade 1, grade 2 ve grade 3 olgularda E-kaderin medyan skoru 6 olarak saptanmıştır. Histolojik grade ile E-kaderin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,724$).
18. T1, T2, T3-4 olgularda E-kaderin medyan skoru 6 olarak saptanmıştır. T evresi ile E-kaderin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,646$).
19. N0 olgularda E-kaderin medyan skoru 6, N1-2 olgularda E-kaderin medyan skoru 5 olarak saptanmıştır. N1-2 olgularda daha düşük membranöz E-kaderin ekspresyonu saptanmakla birlikte N0 ve N1-2 olgular ile E-kaderin skoru arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,323$).
20. Evre1, Evre2, Evre3-4 olgularda E-kaderin medyan skoru 6 olarak saptanmıştır. TNM evresi ile E- kaderin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,464$).
21. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda E-kaderin medyan skoru 6, lenf nodu metastazı olan olgularda E-kaderin medyan skoru 5 olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı varlığında daha düşük membranöz E-kaderin ekspresyonu saptanmakla birlikte lenf nodu metastazı varlığı ile E-kaderin skoru arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,323$).
22. Perinöral invazyon olan ve olmayan olgularda E-kaderin medyan skoru 6 olarak saptanmıştır. Perinöral invazyon varlığı ile E- kaderin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,356$).
23. Supraglottik olgularda medyan β -katenin skoru 9, glottik olgularda 8, transglottik olgularda 6 olarak saptanmıştır. Lokalizasyon ile β -katenin skoru arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ($p=0,248$).
24. Grade 3 olgularda β -katenin medyan skoru 12, grade 2 olgularda 8, grade 1 olgularda 4,5 olarak saptanmıştır. Histolojik grade arttıkça β -katenin skoru artmakta olup yüksek grade'li olgular ile sitoplazmik β -katenin ekspresyon artışı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,006$).
25. T3-4 olgularda β -katenin medyan skoru 12, T2 olgularda 8, T1 olgularda 6 olarak saptanmıştır. T evresi arttıkça β -katenin ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiş olmakla birlikte T evresi ile β -katenin skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,140$).

26. N0 olgularda β -katenin medyan skoru 6, N1-2 olgularda 9 olarak saptanmıştır. N1-2 olgularda daha yüksek β -katenin sitoplazmik ekspresyonu saptanmakla birlikte N evresi ile β -katenin skoru arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,132$).

27. Evre3-4 olgularda medyan β -katenin skoru 9, Evre2 olgularda 8, Evre1 olgularda 6 olarak saptanmıştır. TNM evresi arttıkça sitoplazmik β -katenin ekspresyonunda artış olduğu gözlenmiş olmakla birlikte TNM evresi ile β -katenin skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,641$).

28. Lenf nodu metastazı olmayan olgularda β -katenin medyan skoru 6, lenf nodu metastazı olan olgularda 9 olarak saptanmıştır. Lenf nodu metastazı varlığında daha yüksek sitoplazmik β -katenin ekspresyonu saptanmakla birlikte lenf nodu metastazı varlığı ile β -katenin skoru arasında anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,132$).

29. Perinöral invazyon olan olgularda β -katenin medyan skoru 12, perinöral invazyon olmayan olgularda 6 olarak saptanmıştır. Perinöral invazyon varlığında β -katenin skoru artmakta olup, sitoplazmik β -katenin ekspresyonu artışı ile perinöral invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,040$).

30. Özet olarak;

- ✓ E-kaderin medyan skoru lokalizasyon, grade, T evresi, TNM evresi ve perinöral invazyon varlığı parametrelerine göre eşit bulunmuştur. E-kaderin skoru ile bu parametreler arasında medyan skorun eşit olması ve anlamlı ilişki bulunmaması çalışmaya dahil edilen olgu sayısının kısıtlı olmasından kaynaklanmış olabilir.
- ✓ E-kaderin medyan skoru, N1-2 ve lenf nodu metastazı olan olgularda N0 ve lenf nodu metastazı olmayan olgulara göre daha düşük bulunmuştur. N1-2 olgular ve lenf nodu metastazı olan olgularda görülen daha düşük membranöz E- kaderin ekspresyonu varlığı istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır.
- ✓ β -katenin medyan skoru supraglottik olgularda en yüksek, glottik olgularda ikinci sırada, transglottik olgularda ise en düşük olarak saptanmıştır. Lokalizasyon ile β -katenin skoru arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

- ✓ β -katenin medyan skoru yüksek histolojik grade, ileri T evresi, ileri N evresi, ileri TNM evresi, lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon varlığı olan olgularda daha yüksek bulunmuştur. Bu parametreler arasında ise yüksek histolojik grade ve perinöral invazyon varlığı ile artmış sitoplazmik β -katenin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.



7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics. 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 43-66.
2. Barnes L, Tse LY, Hunt JL. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D, et al. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: introduction. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005.
3. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. Head Neck. 2013; 35: 1814-1818.
4. Hernandez BY, Goodman MT, Lynch CF, Cozen W, Unger ER, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. PLoS One. 2014; 9(12): e115931.
5. Kong D, Li Y, Wang Z, Sarkar FH. Cancer Stem Cells and Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT)-Phenotypic Cells: Are They Cousins or Twins?. 2011;Cancers (Basel). 3 (1): 716–29.
6. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-mesenchymal transition: at the crossroads of development and tumor metastasis. 2008. Dev Cell. 14 (6): 818–829.
7. Bajin M.D. Larinks Embriyolojisi. Turkiye Klinikleri J E.N.T. Special Topics. 2009;2(4):1-3.
8. His W. Anatomic Menschlicher her Embryonen. III: Zur Geschichte der Organe. Leipzig: Vo gel. 1885:12-19.
9. Fayoux P, Marciniak B, Devisme L, Storme L. Prenatal and early postnatal morphogenesis and growth of human laryngotracheal structures. J Anat. 2008;213(2):86-92.
10. Sataloff RT, Heman-Ackah YD, Hawkshaw MJ. Clinical Anatomy and Physiology of the Voice. Otolaryngol Clin N Am. 2007;40:909-29.
11. Noordzij JP, Ossoff RH. Anatomy and physiology of the larynx. Otolaryngol Clin North Am. 2006;39:1-10. Review.

12. Can Ö. S. Larinksin Fonksiyonel Anatomisi. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics. 2008;1(3).
13. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed.Elsevier. 2015: p 319-31.
14. Schmidt W, Popham RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. Cancer. 1981; 47: 1031-1041.
15. Maier H, Gewelke U, Dietz A et al. Risk factors of cancer of the larynx: Results of the Heidelberg case-control study. Otolaryngol Head Neck Surg. 1992; 107:577-582.
16. DeStefani E, Correa P et al. Risk factors for laryngeal cancer. Cancer. 1987; 60: 3087-3091.
17. Wynder EL, Bross IJ, Day E. A study of the environmental factors in cancer of the larynx. Cancer. 1956; 9: 89-110.
18. Falk RT, Pickle LW, Brown LM, et al. Effect of smoking and alcohol consumption on larngel cancer risk in coastal Texas. Cancer Res. 1989;49: 4024-4029.
19. Rothman KJ, Cann CI, Flanders W et al. Epidemiology of laryngeal cancer. Epidemiol Rev. 1980;2: 195-209.
20. Ünal R, Mehel D. Larenks Kanserlerinde Etyoloji ve Patogenez. OMÜ Tıp Dergisi. 2000; 17(2): 61-68.
21. Jensen OM. Cancer morbidity and causes of detah among Danish brewew workers. Int J Cancer. 1979; 23: pp. 454-463.
22. Olsen J, Sabreo S. Interaction of alcohol and tobacco as risk factors in cancer of the laryngeal region. J Epidemiol Commun Health. 1985; 30: 165-168.
23. Weaver A, Fleming SM, Smith DB et al. Mouthwash and oral cancer: Carcinogen or coincidence?. J Oral Surg. 1979; 37: 250-253.
24. Acheson ED, Cowdell RH, Rang EH. Nasal cancer in England and Wales: An occupational survey. J Ind Med. 1981; 38:218-224.

25. Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD et al. Carcinoma of the nose and paranasal sinuses in wood workers in the state of Victoria Australia. *Cancer*. 1975; 36:115-1121.
26. Morgan RW, Shettigara PT. Occupational asbestos exposure, smoking and laryngeal carcinoma. *Ann NY Acad Sci*. 1976; 271: 308-310.
27. Pollan M, Lopez Abente G. Wood related occupations and laryngeal cancer. *Cancer Detect Prev*. 1995; 19: 250-257.
28. Olsen J, Sabreo S: Occupation causes of laryngeal carcinoma. *J Epidemiol Commun Health*. 1984; 38:117-121.
29. Shekelle B, Lepper M, Liu S et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet*. 1981; 2: 1185-1190.
30. Bollag W. Retinoids and Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1979;3:207-215.
31. Hong WK, Lippman SM. Prevention of second primary tumours with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eng J Med*. 1990; 323:795-801.
32. Graham S, Mettlin C et al. Dietary factors in the epidemiology of cancer of larynx. *Am. J. Epidemiol*. 1981;113:675-680.
33. Kashima H, Mounts P et al. Carcinoma ex-papilloma: Histologic and virologic studies in the whole-organ sections of the larynx. *Laryngoscope*. 1988;98:619-624.
34. Howley PM. The Human Papillomaviruses. *Arch. Pathol Lab Med*. 1982;106:429-432.
35. Terry RM, Lewis FA, Robertson S et al. Juvenil and adult laryngeal papillomata: Classification by in-situ hybridization for human papillomavirus. *Clini Otolaryngol*. 1989;14:135-139.
36. Salam MA, Rockett J. Detection and typing of human papillomavirus DNA in laryngeal squamous cell carcinomas. *Clin Otolaryngol*. 1995;20:84-88.
37. Cherry J. Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. *Laryngoscope*. 1968;78:1937-1940.
38. Morrison MD. Is Chronic Gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;99:370-373.

39. Ward PH, Hanson DG. Reflux as etiological factor of carcinoma of the laryngopharynx. *Laryngoscope*. 1988;98:1195-1199.
40. Gale N, Pilch BZ, Sidransky D. Epithelial Precursour lesions. *World Health Organization Classifications Of Tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours*, Lyon, 2005, IARC Press, pp.140-143.
41. Mungan S. Larinks Karsinomlarına Histopatolojik Yaklaşım Ve Prognostik Faktörler. *Türkiye Klinikleri J E.N.T. Special Topics*. 2017;10(3):154-9.
42. Crissman JD, Zarbo RJ, Drozdowicz S, Jacobs J, Ahmad K, Weaver A. Carcinoma in situ and microinvasive squamous carcinoma of the laryngeal glottis. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg*. 1988;114(3):299-307.
43. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors*. Lyon: IARC Press; 2005.
44. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, Hyams VJ. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract. An immunohistochemical analysis of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 1987;11(5):335-42.
45. Mc Caffrey TV, Witte M, Ferguson MT. Verrucous carcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998;107(5 Pt 1):391-5.
46. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Adv Anat Pathol*. 2000;7(5):282-93.
47. Thompson LDR. Malign neoplasms of the larynx, hypopharynx, and trachea. In: Thompson LDR, Goldblum JR, eds. *Head and Neck Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2013; p.144-79.
48. Ereno C, Gaafar A, Garmendia M, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head Neck Pathol*. 2008;2(2):83-91.
49. Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol*. 1992;16(10):939-46.
50. Baş Boyun Patolojisi. Larinks ve Hipofarinks. Sarıoğlu S, editör. 1. Baskı. İzmir: O'Tıp Kitabevi. 2014.; p.199-226.

51. Batsakis JG, Luna MA, Byers RM. Metastases to the larynx. *Head Neck Surg.* 1985;7(6):458-60.
52. Nicolai P, Puxeddu R, Cappiello J, Peretti et al. Metastatic neoplasms to the larynx: report of three cases. *Laryngoscope.* 1996;106(7):851-5.
53. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch.* 1995;427(3):227-81.
54. Futrell JW, Bennet SH, Hoyer RC, Roth JA, Ketcham AS. Predicting survival in cancer of the larynx or hypopharynx. *Am J Surg.* 1971;451-7.
55. Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012; 270:2603-9.
56. Sarioglu S, Acara C, Akman FC, Dag N, Ecevit C, Ikiz AO, et al.; for Dokuz Eylül Head and Neck Tumour Group (DEHNTG). Tumor budding as a prognostic marker in laryngeal carcinoma. *Pathol Res Pract* 2010;206(2):88-92.
57. AJCC Kanser Evreleme Atlası. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Sabri Ergüney. Nobel Tıp Kitabevi. 2013; p79-82.
58. Vatansever H.S. Epitelyal Mezenkimal Transition. *Türkiye Klinikleri J Radiat Oncol-Special Topics.* 2016;2(1).
59. Greenburg G, Hay ED. Epithelia suspended in collagen gels can lose polarity and Express characteristics of migrating mesenchymal cells. *J Cell Biol.* 1982;3:333-9.
60. Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Sci.* 2005;118:4325-6.
61. Steinestel K, Eder S, Schrader AJ, Steinestel J. Clinical significance of epithelial mesenchymal transition. *Clinical and Translational Medicine.* 2014;3:17.
62. Kalluri R. EMT: When epithelial cells decide to become mesenchymal-like cells. *J Clin Invest.* 2009;119:1417-9.
63. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;3:178-96.

64. Findlay VJ, Wang C, Watson DK, Camp ER. Epithelial to mesenchymal transition and the cancer stem cell phenotype: insights from cancer biology with therapeutic implications for colorectal cancer. *Cancer Gene Ther.* 2014; 21(5):181-7.
65. Acloque H, Adams MS, Fishwick K, Bronner- Fraser M, Nieto MA. Epithelial-mesenchymal transitions: the importance of changing cell state in development and disease. *J Clin Invest.* 2009;119:1438-49.
66. Tsai JH, Yang J. Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. *Genes Dev.* 2013;27:2192-206.
67. Koelzer VH, Langer R, Zlobec I, Lugli A. Tumor budding in upper gastrointestinal carcinomas. *Frontiers in Oncology, Gastrointestinal Cancers.* 2014;216(4):1-12.
68. Zielinska HA, Bahl A, Holly JM, Perks CM. Epithelial to mesenchymal transition in breast cancer: a role for insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor-binding protein 3 *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2015;7.
69. Liu J, Shen JX, Hu JL, Dou XW, Zhang GJ. Role of epithelial-mesenchymal transition in invasion and metastasis of breast cancers. *OA Cancer.* 2013;1(2):16.
70. Hulpiaua P, Roy a F. Molecular evolution of the Cadherin superfamily, *The International J Biochem Cell Biol.* 2009;41:349-369.
71. Hazan RB, Qiao AR, Keren BR, Badano AI, Suyamaa K. Cadherin Switch in Tumor Progression, *Ann NY Acad Sei.* 2004;1014: 155-163.
72. Turan N, Ergen A. Mmp-3 ve E-kaderin Polimorfizmlerinin Meme Tümörlerindeki Rolü. *Deneyisel Tıp Araştırma Enstitüsü Dergisi.* 2012; Yıl: 2 Cilt:2 Sayı: 4 Sayfa : 30-37.
73. Qureshi HS, Linden MD, Divine G, Raju UB. E-Cadherin Status in Breast Cancer Correlates With Histologic Type but Does Not Correlate With Established Prognostic Parameters, *Am J Clin Pathol.* 2006;125:377-385.
74. Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases, *Breast Cancer Res.* 2003;5(6):R217-22.

75. Beeghly-Fadiel A, Lu W, Gao YT, Long J, Deming SL, Cai Q, Zheng Y, Shu XO, Zheng W. E-cadherin polymorphisms and breast cancer susceptibility: a report from the Shanghai Breast Cancer Study, *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 121:445-452.
76. Ozawa M, Baribault H, Kemler R. The cytoplasmic domain of the cell adhesion molecule uvomorulin associates with three independent proteins structurally related in different species. *EMBO J*. 1989;8:1711-1717.
77. Donmez HG, Demirezen Ş, Beksaç M.S. WNT / beta-katenin sinyal yolunun sitoplazmik biyomolekülleri. *Deü Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011; Cilt 25, Sayı 3, (Eylül) 189 – 199.
78. McCrea PD, Turck CW, Gumbiner B. A homolog of the armadillo protein in *Drosophila* (plakoglobin) associated with E-cadherin. *Science*. 1991;254:1359-1361.
79. Peifer M, McCrea PD, Green KJ, Wieschaus E, Gumbiner BM. The vertebrate adhesive junction proteins beta-catenin and plakoglobin and the *Drosophila* segment polarity gene armadillo form a multigene family with similar properties. *J Cell Biol*. 1992;118:681-691.
80. Xu W, Kimelman D. Mechanistic insights from structural studies of beta-catenin and its binding partners. *J. Cell Sci* 2007;120:3337-3344.
81. Xing Y, Takemaru K, Liu J et al. Crystal structure of a full length beta-catenin. *Structure*. 2008;16:478-487.
82. Van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development*. 2009; 136:3205-14.
83. Gamallo C, Palacios J, Moreno G, Calvo de Mora J, Suárez A, Armas A. Beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. *Am J Pathol*. 1999;155:527-536.
84. Brembeck FH, Rosário M, Birchmeier W. Balancing cell adhesion and Wnt signaling, the key role of beta-catenin. *Curr Opin Genet Dev*. 2006;16:51-59.
85. Willert K, Jones KA. Wnt signaling: is the party in the nucleus?. *Genes Dev*. 2006;20:1394-1404.

86. 2017 ESMO Essentials for Clinicians Head Neck Cancers, Chapter 1 Epidemiology, Risk factors and Pathogenesis of Squamous Cell Tumours.
87. Akın İ, Vuralkan E, Günsoy B, Saka C, Akçayöz N, Şimşek G. Supraglottik larenks kanserlerinin cerrahi tedavisinde onkolojik sonuçlarımız: J Med Updates. 2013;3(1):8-12.
88. Torre LA, Bray F, Siegel FR, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015;65:87-108.
89. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):31-50.
90. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı. 2018; p. 43-45.
91. Li L, Wang J, Gao L and Gong L. Expression of paxillin in laryngeal squamous cell carcinoma and its prognostic value. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015; 9232-9239.
92. De Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, Alteri R, Robbins AS and Jemal A. Cancer treatment and survivorship statistics. Cancer J. Clin. 2014; 64: 252-271.
93. Creighton CJ, Gibbons DL and Kurie JM. The role of epithelial-mesenchymal transition programming in invasion and metastasis: A clinical perspective. Cancer Manag Res 5. 2013; 187-195.
94. Kalluri R and Weinberg RA: The basics of epithelial-mesenchymal transition. J. Clin Invest. 2009;119: 1420-1428.
95. Song FC, Yang Y and Liu JX. Expression and significances of MiRNA Let-7 and HMGA2 in laryngeal carcinoma. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2016; 20: 4452-4458.
96. Cho I, Lee M, Lim S and Hong R. Significance of parafibromin expression in laryngeal squamous cell carcinomas. Journal of Pathology and Translational Medicine. 2016; 50: 264-269.
97. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394-424.

98. Nardi C, Dedivitis R, Almeida R, Matos L, Cernea C. The role of E-cadherin and β -catenin in laryngeal cancer. *Oncotarget*. 2018 Jul 10;9(53): 30199-30209.
99. Li JJ, Zhang GH, Yang XM, et al. Reduced E-cadherin expression is associated with lymph node metastases in laryngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2012;39:186-92.
100. Galera-Ruiz, H, Ríos-Moreno M.J, González-Cámpora R, Ortega I, Fernández A, García-Escudero A, Galera-Davidson H. The cadherin–catenin complex in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2012;269, 1183–1188.
101. Zou J, Yang H, Chen F, et al. Prognostic significance of fascin-1 and E-cadherin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2010;19:11-7.
102. Psyrri A, Kotoula V, Fountzilas E, et al. Prognostic significance of the Wnt pathway in squamous cell laryngeal cancer. *Oral Oncol*. 2014;50:298-305.
103. Zhu, G.J.; Song, P.P.; Zhou, H.; Shen, X.H.; Wang, J.G.; Ma, X.F.; Gu, Y.J.; Liu, D.D.; Feng, A.N.; Qian, X.Y.; et al. Role of epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin, N-cadherin, beta-catenin and ZEB2 in laryngeal squamous cell carcinoma. *Oncol. Lett*. 2018; 15:3472–3481.
104. Akdeniz O, Akduman D, Haksever M, et al. Relationship between clinical behavior of laryngeal squamous cell carcinomas and expression of VEGF, MMP-9 and E-cadherin. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013;14:5301-10.
105. Ahmed RA, Shawky Ael-A, Hamed RH. Prognostic significance of cyclin D1 and E-cadherin expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2014;20:625-33.
106. Carico E, Radici M, Losito NS et al. Expression of E-cadherin and α -catenin in T1 N0 laryngeal cancer. *Anticancer Res*. 2012;32:5245-9.
107. Cercelaru L, Stepan AE, Margaritescu C, et al. E-cadherin, beta-catenin and snail immunoexpression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Rom J. Morphol Embryol*. 2017;58:761-766.

108. Cappellesso R, Marioni G, Crescenzi M, et al. The prognostic role of the epithelial-mesenchymal transition markers E-cadherin and slug in laryngeal squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2015;67:491-500.
109. Rodrigo JP, Dominguez F, Suárez V, et al. Focal adhesion kinase and E-cadherin as markers for nodal metastasis in laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:145-50.
110. Barutçu O, Kara M, Muratli A, Güçlü O, Dereköy F.S. Clinical significance of Ki-67, CerbB2 and E-cadherin expressions in open partial laryngectomy patients. *Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi*. 2016; Vol 26. pp 283-292.
111. Goulioumis AK, Varakis J, Goumas P, Papadaki H. Differential beta catenin expression between glottic and supraglottic laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267:1573-1578.
112. Lopez F, Marcos C, Guervos M, Dominguez F, Suarez C, Hermesen M, Llorente J. From laryngeal epithelial precursor lesions to squamous carcinoma of the larynx: the role of cell cycle proteins and β -catenin. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013; 270:3153–3162.
113. Lopez-Gonzalez JS, Cristerna-Sanchez L, VazquezManriquez ME, Jimenez-Orci G, Aguilar-Cazares D. Localization and level of expression of β -catenin in human laryngeal squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130:89–93.
114. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G. Prognostic significance of vascular and perineural invasion in cancer of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 1998;19: pp. 83-88.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 09/01/2019
TOPLANTI NO : 2019/01

KARARLAR :

- 7- Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2019-05-09/01 Protokol no'lu "Larinksin Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Epitelyal Mezenkimal Geçiş Belirteçleri Olan E-Kaderin ve β -Kateninin Prognostik Rolü" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Prof. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
Zonguldak B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

EK 2. Fakülte Yönetim Kurulu Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/01/2019-5717



T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ YÖNETİM KURULU KARARI



TOPLANTI TARİHİ : 29/01/2019
TOPLANTI NO : 2019/04

TOPLANTIYA KATILANLAR

Prof. Dr. Ali BORAZAN
Prof. Dr. Şenay ÖZDOLAP
Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Prof. Dr. Füsun CÖMERT
Doç. Dr. Mutlu YÜKSEK
Doç. Dr. Atilla ALPAY
Dr. Öğr. Üyesi Duygu ERDEM

(Değerli)
(Üye)
(Üye)
(Üye)
(Üye)
(Üye)
(Üye)

TOPLANTIYA KATILMAYANLAR

KARARLAR:

- 9- Fakültemiz Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Fatih KULA'nın, Tez Konusu ve Tez Danışmanlığına İlgili 21/01/2019 tarih ve 84644672-268 sayılı yazısı ve ekleri incelendi.

Yapılan inceleme sonucunda;

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arş. Gör. Dr. Fatih KULA'nın, tez danışmanlığına Prof. Dr. Gamze YURDAKAN'ın atanmasına, tez konusunun "Larinkal Skuamöz Hücreli Karsinomlarında Epitelyal Mezenkimal Geçiş Belirteçleri Olan E-Kaderin ve B-Kahvinin Prognostik Rolü" olarak belirlenmesine ve ilgiliye tebliğine,

Oybirliği ile karar verildi.



Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. maddesi gereğince elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK 3. Çalışmaya Alınan Olgular ve Klinikopatolojik Özellikleri

	Biyopsi No	Yaş	Cinsiyet	Sigara	LND	Operasyon	BD
1	B-7241/11	68	Erkek	-	M6,R53	Total larinjektomi	Bilateral
2	B-8588/11	74	Erkek	55 p/y	M2,R66	Total larinjektomi	Bilateral
3	B-5448/12	71	Erkek	45 p/y	R30	Total larinjektomi	Bilateral
4	B-6466/12	54	Erkek	10 p/y	M1,R37	Total larinjektomi	Bilateral
5	B-8622/12	68	Erkek	20 p/y	R33	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
6	B-8682/12	69	Erkek	100 p/y	R56	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
7	B-1086/13	73	Erkek	10 p/y	R34	Total larinjektomi	Bilateral
8	B-1215/13	75	Erkek	25 p/y	R42	Total larinjektomi	Bilateral
9	B-3276/13	79	Erkek	-	-	Total larinjektomi	-
10	B-5174/13	76	Erkek	50 p/y	R36	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
11	B-5434/13	52	Erkek	10 p/y	-	Parsiyel larinjektomi	-
12	B-5504/13	43	Erkek	20 p/y	M2,R35	Total larinjektomi	Bilateral
13	B-7176/13	54	Kadın	30 p/y	R20	Parsiyel larinjektomi	Sol
14	B-7304/13	65	Erkek	20 p/y	R46	Total larinjektomi	Bilateral
15	B-7487/13	66	Erkek	20 p/y	R60	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
16	B-8368/13	41	Erkek	20 p/y	-	Parsiyel larinjektomi	-
17	B-745/14	59	Erkek	20 p/y	R47	Total larinjektomi	Bilateral
18	B-1898/14	59	Erkek	20 p/y	-	Parsiyel larinjektomi	-
19	B-4543/14	52	Erkek	10 p/y	M5,R41	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
20	B-5265/14	62	Erkek	10 p/y	R39	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
21	B-5865/14	57	Erkek	80 p/y	R25	Parsiyel larinjektomi	Sol
22	B-6505/14	59	Erkek	40 p/y	R63	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
23	B-7476/14	76	Erkek	40 p/y	R20	Total larinjektomi	Bilateral
24	B-2874/15	65	Erkek	150 p/y	R34	Total larinjektomi	Bilateral
25	B-4063/15	84	Erkek	-	-	Parsiyel larinjektomi	-
26	B-4765/15	57	Erkek	40 p/y	M7,R41	Total larinjektomi	Bilateral
27	B-5584/15	66	Erkek	50 p/y	R58	Total larinjektomi	Bilateral
28	B-6645/15	80	Erkek	30 p/y	M2,R32	Total larinjektomi	Bilateral
29	B-562/16	87	Erkek	100 p/y	-	Parsiyel larinjektomi	-
30	B-4294/16	81	Erkek	50 p/y	-	Parsiyel larinjektomi	-
31	B-6175/16	55	Erkek	20 p/y	M1,R48	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
32	B-6594/16	74	Erkek	10 p/y	R29	Total larinjektomi	Bilateral
33	B-8056/16	53	Erkek	35 p/y	R62	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
34	B-8162/16	69	Erkek	50 p/y	R39	Parsiyel larinjektomi	Bilateral
35	B-640/17	80	Erkek	0 p/y	R40	Total larinjektomi	Bilateral

LND: Lenf Nodu Diseksiyonu, BD: Boyun Diseksiyonu, M:Metastatik Lenf Nodu, R:Reaktif Lenf

Nodu, p/y: Paket/Yıl

	Biyopsi No	Lokalizasyon	Grade	T	N	M	E	LVİ	PNİ	EK	BK
1	B-7241/11	Supraglottik	Kötü	4	2	0	4	Yok	Var	6	12
2	B-8588/11	Supraglottik	Orta	1	2	0	4	Yok	Yok	2	9
3	B-5448/12	Transglottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Yok	6	6
4	B-6466/12	Supraglottik	Orta	2	1	1	4	Yok	Yok	4	6
5	B-8622/12	Subglottik	İyi	1	0	0	1	Yok	Yok	4	0
6	B-8682/12	Supraglottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Var	6	12
7	B-1086/13	Transglottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Yok	6	6
8	B-1215/13	Glottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Yok	4	8
9	B-3276/13	Transglottik	Orta	4	0	0	4	Yok	Yok	6	12
10	B-5174/13	Glottik	İyi	1	0	0	1	Yok	Yok	6	6
11	B-5434/13	Glottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Yok	4	8
12	B-5504/13	Glottik	Orta	3	2	0	4	Yok	Yok	4	6
13	B-7176/13	Glottik	Orta	1	0	0	1	Yok	Yok	6	3
14	B-7304/13	Glottik	Kötü	2	0	0	2	Yok	Yok	3	12
15	B-7487/13	Glottik	İyi	1	0	0	1	Yok	Yok	12	3
16	B-8368/13	Glottik	Kötü	1	0	0	1	Yok	Yok	6	12
17	B-745/14	Glottik	Orta	1	0	0	1	Yok	Yok	6	6
18	B-1898/14	Glottik	İyi	1	0	0	1	Yok	Yok	6	9
19	B-4543/14	Supraglottik	Orta	2	2	0	4	Var	Var	9	12
20	B-5265/14	Supraglottik	Orta	1	0	0	1	Yok	Yok	6	2
21	B-5865/14	Supraglottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Var	6	8
22	B-6505/14	Supraglottik	Kötü	2	0	0	2	Yok	Yok	6	12
23	B-7476/14	Transglottik	Orta	2	0	0	2	Yok	Yok	6	6
24	B-2874/15	Glottik	İyi	2	0	0	2	Yok	Yok	6	3
25	B-4063/15	Supraglottik	Orta	4	0	0	4	Yok	Var	6	12
26	B-4765/15	Transglottik	Orta	2	2	0	4	Yok	Yok	2	8
27	B-5584/15	Transglottik	Orta	3	0	0	3	Yok	Var	6	6
28	B-6645/15	Glottik	Orta	3	2	0	4	Yok	Yok	9	12
29	B-562/16	Glottik	Orta	1	0	0	1	Yok	Yok	12	9
30	B-4294/16	Supraglottik	İyi	1	0	0	1	Yok	Yok	6	9
31	B-6175/16	Glottik	Orta	2	1	0	3	Yok	Yok	6	9
32	B-6594/16	Glottik	İyi	2	0	0	2	Yok	Yok	6	2
33	B-8056/16	Supraglottik	Orta	1	0	0	1	Yok	Yok	6	6
34	B-8162/16	Glottik	Orta	2	0	0	2	Var	Yok	9	6
35	B-640/17	Glottik	İyi	2	0	0	2	Yok	Yok	6	8

T: T Evresi, N: N Evresi, M: M Evresi, E: TNM Evresi, LVİ: Lenfovasküler invazyon, PNİ: Perinöral invazyon, EK: E-kaderin skoru, BK: β -katenin Skoru