



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİMDALI**

LARENKS KANSERLERİNDE LAZER CERRAHİSİ SONRASI NÜKSÜ KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. Erdinç ÇEKİÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mete Kiroğlu

ADANA-2011



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ
ANABİLİMDALI**

LARENKS KANSERLERİNDE LAZER CERRAHİSİ SONRASI NÜKSÜ KOLAYLAŞTIRAN FAKTÖRLERİN İNCELENMESİ

Dr. Erdinç ÇEKİÇ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Mete Kiroğlu

**(Ç.Ü. Araştırma Fonu Tarafından TF2011 – LTP 26 no' lu Araştırma Olarak
Desteklenmiştir.)**

ADANA-2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca eğitim ve öğrenimime verdikleri değerli katkılarından dolayı değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Fikret Çetik'e, Sayın Prof. Dr. Levent Soylu'ya, Sayın Prof. Dr. Barlas Aydoğan'a, Sayın Prof. Dr. Ülkü Tuncer'e, Sayın Yar. Doç. Dr. Özgür Tarkan'a ve Sayın Uzm. Dr. Süleyman Özdemir'e şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Asistanlık döneminde olduğu gibi özellikle tezimin hazırlık aşamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, katkılarını esirgemeyen tez hocam Sayın Prof. Dr. Mete Kiroğlu'na saygılarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum. Tezimin gerçekleşmesinde her türlü bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Aysun Uğuz'a, patoloji bölümü asistanlarına ve teknisyenlerine teşekkürlerimi sunuyorum.

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

Beni bu günlere gelmem konusunda her türlü özveri ve sabırla yetiştiren, maddi ve manevi imkanlarını sunan saygıdeğer babam Necmettin Çekiç ve annem Emire Çekiç'e, tüm hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen çok sevgili abim Uzm. Dr. Güvenç Çekiç'e ve çok sevgili kardeşim Gözde Çekiç'e, tanıştığım ilk günden beri beni yalnız bırakmayan ve hayatıma sonsuz mutluluklar katan eşim Sebile Güler Çekiç'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma Ç.Ü. Araştırma Fonu tarafından TF2011 – LTP26 nolu araştırma olarak desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
KISALTMA LİSTESİ	VI
ÖZET VE ANAHTAR SÖZCÜKLER	VII
ABSTRACT- KEYWORDS	VIII
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi	2
2.1.1. Larenks Kıkırdakları	2
2.1.2. Larenks Eklemleri	4
2.1.3. Larenks Kasları	4
2.1.4. Larenks Damarları	5
2.1.5. Larenks Lenfatikleri	5
2.1.6. Larenks Ligamentleri ve Membranları	5
2.1.7. Larenks Nöroanatomisi	6
2.1.8. Larenks Boşluğu(Endolarenks)	6
2.1.8.1. Supraglottik Bölge	7
2.1.8.2. Glottik Bölge	7
2.1.8.3. Subglottik Bölge	8
2.1.9. Endolarenks Mukozası	8
2.1.10. Vokal Kord Histolojisi	8
2.2. Larenks Fonksiyonları	9
2.3. Larenks Kanseri	10
2.3.1. Epidemiyoloji	10
2.3.2. Etiyoloji	10
2.3.3. Yayılma Yolları	11
2.4. Cerrahi Patoloji	12
2.4.1. Malign Tümörler	12
2.4.1.1. Adenokarsinom	13
2.4.1.2. Verrüköz Kanseri	13
2.4.1.3. Yassı Hücreli Kanseri	13
2.5. Larenks Kanseri Tanı ve Tedavi	13
2.5.1. Larenks Kanseri Tanı	13
2.5.2. Evreleme	14
2.5.3. Larenks Kanseri Tedavi	16
2.5.3.1. Supraglottik Kanseri Tedavisi	17
2.5.3.2. Subglottik Kanseri Tedavisi	18
2.5.3.3. Transglottik Kanseri Tedavisi	18
2.5.3.4. Glottik Kanseri Tedavisi	18
2.5.3.4.1. Premalign Lezyonlarda Tedavi	18
2.5.3.4.2. Erken Evre Glottik Kanseri Tedavi	19
2.5.3.4.3. İleri Evre Glottik Kanseri Tedavi	20
2.5.4. Karbondioksit Lazer Cerrahisi	21

2.6. Larenks Kanserlerinde Prognostik Faktörler	23
3.GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Cerrahi Teknik	25
3.2. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	30
3.2.1. P53 İçin İmmünohistokimyasal Değerlendirme	30
3.2.2. Ki-67 İçin İmmünohistokimyasal Değerlendirme	31
3.2.3. C-erbB-2 İçin İmmünohistokimyasal Değerlendirme	31
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	46
KAYNAKLAR	47
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo I: Hastaların tanılarının karşılaştırılması	32
Tablo II: Hastaların lezyonlarının TNM sınıflandırmasına göre karşılaştırılması	33
Tablo III: Hastaların lezyonlarının larenksin alt bölgelerinin tutulumuna göre karşılaştırılması	34
Tablo IV: Hastaların lezyonlarının detaylı incelemesi	35
Tablo V: Rekürrens gösteren hastalara uygulanan ikincil tedaviler	35
Tablo VI: Larenks korunması sağlanan hastaların lezyonlarının özellikleri ve ikincil tedaviler	36
Tablo VII: İmmünohistokimyasal boyama sonrasında hastaların boyanma dereceleri	36
Tablo VIII: İmmunohistokimyasal boyama sonrasında hasta sayılarının derecelere göre sınıflandırması	37

ŞEKİL LİSTESİ

Sekil No:

Sayfa No:

Şekil 1: Tip 1 subepitelyal kordektomi	26
Şekil 2: Tip II subligamantal kordektomi	26
Şekil 3: Tip III Transmuskuler kordektomi	27
Şekil 4: Tip IV total kordektomi	27
Şekil 5: Tip Va Kontralateral vokal kordu içine alan genişletilmiş kordektomi	28
Şekil 6: Tip Vb aritenoidi içine alan genişletilmiş kordektomi	28
Şekil 7: Tip Vc ventriküler bandı içeren genişletilmiş kordektomi	29
Şekil 8: Tip Vd subglottisi içine alan genişletilmiş kordektomi	29
Şekil 9. İmmünohistokimyasal olarak P53(+++) boyanma gösteren bir hastanın mikroskopik incelemeleri	37
Şekil 10. İmmünohistokimyasal olarak P53(-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri	38
Şekil 11. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67(+++) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri	38
Şekil 12. İmmünohistokimyasal yöntemle Ki-67(-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri	38
Şekil 13. İmmünohistokimyasal yöntemle c-erbB-2(+++) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri	39
Şekil 14. İmmünohistokimyasal yöntemle c-erbB-2 (-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri	39

KISALTMA LİSTESİ

AJCC	: American joint committe on cancer
Ark	: Arkadaşları
CDKI-CDK	: Cyclin dependent kinase inhibitors- cyclin dependent kinase
CO2	: Karbondioksit
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HER-2	: Human estrogen receptor-2
ISH	: In situ hybridization
Ön.	: Ön komisür
PBS	: Phosphate buffer saline
PCR	: Polymerase chain reaction
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RLS	: Rekürren laringeal sinir
Subg.	: Subglottik bölge
Ventr.	: Ventrikül
W	: Watt

ÖZET

Larenks Kanserlerinde Lazer Cerrahisi Sonrası Nüksü Kolaylaştıran Faktörlerin İncelenmesi

Amaç: Larenks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu çalışmada larenks kanseri nedeniyle lazer cerrahisi uygulanan sonrasında rekürrensi arttırabileceği düşünülen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: 2000 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan ve takiplerinde lokal nüks gelişen 20 hasta ve 20 nüks gelişmeyen hasta olacak şekilde toplam 40 hasta incelendi. Bu iki gruptaki hastalar tümörün alt bölgelere yayılımı (ön kommisür tutulumu, ventrikül içine uzanım, subglottik bölgeye uzanım) ve immunohistokimyasal yöntemle p53, Ki 67 ve c erb B2 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldı ve bu faktörlerin rekürrens gelişimi üzerine etkileri incelendi.

Bulgular: Hastaların lokal rekürrens gelişme süreleri 1 ay ile 5 yıl arasında değişmekte olup ortalama rekürrens gelişme süresi 12.95 ay olarak bulundu. Rekürrens grubunda ön kommisür tutulumu olan 11 hasta mevcuttu, rekürrens göstermeyen hasta grubunda ise ön kommisür tutulumu olan 6 hasta mevcuttu. Rekürrens grubunda ventrikül tutulumu olan 12 hasta mevcut olup, rekürrens göstermeyen hasta grubunda ventrikül tutulumu olan 5 hasta mevcuttu. Rekürrens grubunda subglottik uzanımı olan 2 hasta mevcuttu. Rekürrens göstermeyen hasta grubunda 3 hastada subglottik uzanım bulunmaktaydı. Rekürrens grubunda bu üç bölgenin de tutulmadığı 2 hasta olup, bu sayı rekürrens göstermeyen hasta grubunda 12' idi. Bu iki grup istatistiksel olarak karşılaştırıldığında ventrikül tutulumu rekürrens grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu($p=0.025$). İmmunohistokimyasal değerlendirmeye göre rekürrens grubunda p 53 pozitifliği 9/20 (%45), Ki-67 pozitifliği 16/20(%80), c-erbB-2 pozitifliği 3/20(%15) olarak bulundu. Rekürrens göstermeyen gruba ise p 53 pozitifliği 14/20(%70), Ki-67 pozitifliği 17/20(%85) ve c-erbB-2 pozitifliği 8/20(%40) olarak hesaplandı. Gruplar; bu üç antikor over- ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha yüksek değerler saptandı. Ancak bu üç değerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. P53 , Ki-67 ve c-erbB-2 için p değerleri sırasıyla 0.11, 0.677, 0.077. Sonuç olarak her üç immunohistokimyasal parametre rekürrens grubunda daha yüksek olarak saptanmadı ve hiçbirini iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya koymadı.

Sonuç: Lazer cerrahisi sırasında lezyonun tam olarak ekspozisyonu ve bunun sayesinde yapılacak rezeksiyonun kalitesi lokal rekürrens ile oldukça ilişkilidir. Larenks kanserlerinde immünohistokimyasal yöntemle p53, Ki-67 ve c-erbB2 over-ekspresyonu prognoz tahmininde güvenilir bir yöntem olarak saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Larenks kanseri, Lazer cerrahisi, rekürrens, p53, Ki-67, c-erbB-2

ABSTRACT

Investigation Of Factors Increasing The Recurrence Risk In Laryngeal Cancer After Laser Surgery

Aim: Larynx cancer is one of the most common cancer in the upper respiratory and gastrointestinal system. The treatment of larynx cancer is changed in last 3 or 4 decades by the improvements in conservative surgery, chemotherapy and radiotherapy. This study aimed to determine negative prognostic factors in larynx cancer after laser surgery.

Materials and Methods: In this study we retrospectively analyzed 40 larynx cancer patients who were surgically treated with transoral microendoscopic laser surgery in Cukurova University Faculty of Medicine Otolaryngology Department. Patients were divided into two groups in the name of recurrent and non-recurrent group. Patients in these groups are compared according to tumor extension to the subregions of the larynx (anterior commissure, ventricle floor and subglottic regions) and immunohistochemical expression of p53, Ki-67 and c-erbB-2 proteins.

Results: The local recurrence times for recurrent group were in between 1 month and 5 years and mean recurrence time was 12.95 month. Anterior involvement was observed in 11 patients of recurrent group and in 6 patients of non-recurrent group. Ventricle floor involvement was observed in 12 patients of recurrent group and in 5 patients of non-recurrent group. Subglottic extension was observed in 2 patients of recurrent group and in 3 patients of non-recurrent group. There were 2 patients with no involvement of these 3 subregion in recurrent group and 12 patients in non-recurrent group. After statistical evaluation ventricle floor involvement is found more common in recurrent group with statistically significant ($p=0.025$). After the immunohistochemical evaluation, p53, Ki-67 and c-erbB-2 positivity was found 9/20(45%), 16/20(80%) and 3/20(15%) in recurrent group respectively. In non-recurrent group positivity of p53, Ki-67 and c-erbB-2 was found 14/20(70%), 17/20(85%), 8/20(40%) respectively. After the statistical evaluation p values for these 3 parameters calculated as 0.11, 0.677, 0.077, and as a result of this evaluation we could not find any significant difference in between these two groups.

Conclusion: Finally we found that good exposition of lesion and quality of excision related with local recurrence in laser surgery. We could not find any prognostic importance of over-expression of p53, Ki-67 and c-erbB-2 in larynx cancer treated with laser surgery.

Keywords: Larynx cancer, laser surgery, recurrence, p53, Ki-67, c-erbB-2

1.GİRİŞ

Larenks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin %95’den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları mevcuttur. Mikroskopik görünüm altında cerrahi sahanın üç boyutlu kontrolü, genellikle ameliyat ve hastanede yatma süresinin kısa olması, düşük morbidite oranları ve açık cerrahide elde edilen onkolojik sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmesi nedeniyle endolarengeal CO₂ lazer cerrahisi erken glottik kanserlerin cerrahi tedavisinde geniş kabul gören bir yaklaşım haline gelmiştir.

Larenks kanserlerinden hastalıksız yaşam süresini, sağkalımı ve organ korunmasını arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünülmekle birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak benzer histopatolojik tanı, grade ve evresi olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışları gözlemlenebilmesi bizi farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir.

Bu çalışmaya 2000 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan ve takiplerinde lokal nüks gelişen 20 hasta ve 20 nüks gelişmeyen hasta olacak şekilde toplam 40 hasta dahil edildi. Bu iki grup tümörün alt bölgelere yayılımı (ön kommisür tutulumu, ventrikül içine uzanım, subglottik bölgeye uzanım) ve immunohistokimyasal yöntemle p53, Ki 67 ve c erb B2 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldı ve bu faktörlerin rekürrens gelişimi üzerine etkileri incelendi.

Bu çalışmada larenks kanseri nedeniyle lazer cerrahisi uygulanan sonrasında rekürrensi arttırabileceği düşünülen faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi

Larenks, boynun ön kısmında yerleşen nefes alma, konuşma ve trakeanın aspirasyondan korunması gibi fonksiyonları olan önemli bir organdır. Larenks embriyolojik olarak iki farklı taslaktan gelişir. Bukofaringeal tomurcuktan supraglottis, trakeobronşiyal tomurcuktan ise glottis ve subglottis gelişim gösterir. Frazer 1909 yılında supraglottisin bukofaringeal tomurcuktan orta hat birleşmesi olmadan geliştiğini göstermiş olup; larenksin cerrahi olarak bölünmesinin anatomik ve embriyolojik olarak uyumlu olduğunu belirtmiştir. Tarihsel olarak tümörün invazyon ve davranışlarını öngörmeye bu bölünme değer taşımaktadır. Larenksin gelişimi postnatal dönemde de devam eder, 25 yaşlarında kemikleşmeye başlar ve 65 yaş civarında bu kemikleşme tamamlanır.^{1,2}

Erişkin insanda larenksin üst sınırı tiroid kıkırdak üst kenarı veya 3. servikal vertebranın korpusunun alt kenarından geçen yatay bir plan ile alt sınırı krikoid kıkırdak alt kenarı veya 6. servikal vertebra korpusunun alt kenarından geçen yatay plandır. Kısaca larenks hyoid kemik ile trakea arasında yerleşmiştir. Çocuklarda ise larenks daha yüksekte olup 1-4 servikal vertebralar arasındadır. Yaş ilerledikçe yavaş yavaş aşağıya iner ve adölesan çağında yetişkindeki yerini alır.¹

Larenks, hyoid kemik ve 9 adet kıkırdak ile bunları tespit eden ligamanlar, membranlar ve kaslardan oluşur.¹

2.1.1 Larenks Kıkırdakları

Larenks kıkırdakları, larenksin iskeletini oluştururlar ve tek veya çift kıkırdaklar olarak ikiye ayrılırlar.

Tek Kıkırdaklar

Üç tane tek kıkırdak vardır. Tiroid kıkırdak, krikoid kıkırdak ve epiglot kıkırdaklardır. Tiroid ve krikoid kıkırdak hyalin, epiglot ise elastik yapıdadır.

Tiroid kıkırdak: İki laminadan oluşun hyalin yapıda perikondrium ile kaplı en büyük kıkırdaktır. Bu iki lamina erkeklerde 90°, kadınlarda ise 120°'lik bir açı oluşturacak şekilde birleşirler. Her iki laminanın arka sınırında yukarı ve aşağı doğru uzantıları vardır. Yukarı doğru olan uzantıya superior kornu, aşağı doğru olan uzantıya ise inferior kornu denir. Inferior kornu, krikoid kıkırdak ile eklemleşirken, superior kornu ise bir ligaman ile hyoid

kemiğe bağlanır.³ Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü, perikondriyum ile örtülüdür. Dış perikondriyum, iç perikondriyuma göre kıkırdağa daha zayıf yapışmıştır. Dış perikondriyum, arka kenarda daha fazla olmak üzere, üst ve alt kenarlara daha sıkıca yapışır. Kıkırdağın iç yüzeyi oldukça düzdür. İç yüzde tiroid çentik ile alt kenar arasındaki mesafenin yaklaşık olarak ortasına denk gelen yerde küçük bir kabartı vardır. Buraya ön kommisür tendonu (Broyle Ligamanı) yapışır. Perikondriyum içermeyen bu bölge kanser invazyonu için önemlidir. Epiglotun petiolusu bu noktanın yaklaşık 1 cm kadar üzerine tiroepiglottik ligaman ile yapışır. Tiroid kıkırdağın üst kenarına tirohyoid membran, alt kenarına krikotiroid membran ve ligaman yapışır.³

Krikoid kıkırdak: Tiroid kıkırdağın hemen altında bulunur. Bu kıkırdak da tiroid kıkırdak gibi hyalin yapıdadır. Tiroid kıkırdaktan farklı olarak, larengeal havayolunu çevreleyen tam bir halka şeklindedir. Tiroid ve aritenoid kıkırdak ile eklem yaptığı yüzeylere sahiptir.³

Epiglot: Yaprak şeklinde, elastik kıkırdaktan oluşan ince bir yapıdır. Dil kökü ve hyoid kemik korpusunun arkasında yer alır ve larenks girişini oluşturur. Epiglotun serbest ucu kalındır ve aşağı doğru incelerek petiolus adını alır. Petiolus, ön kommisürün üzerinde tiroid laminaya yapışır. Epiglotun ön orta kısmı dile, bir adet median ve iki adet lateral glossoepiglottik plika ile tutunur.² Bu plikalar ile dil kökü ve epiglotun anterioru arasında kalan çöküklük vallekula olarak adlandırılır. Epiglot hyoide ön alt yüzeyinde hyoepiglottik ligaman ile bağlanır. Epiglotun lateralinden farenks lateral duvarına uzanan kıvrıma farengoepiglottik plika adı verilir. Epiglotun larengeal parçasının ön kısmında tabanı tiroepiglottik ligaman ile sınırlanan bir yağ yastığı vardır ve yutkunma esnasında epiglot yukarı ve öne doğru hareket ederek larenksin girişini kapatır, bolusun geçmesini sağlar.³ Hyoid kemiğin üstünde kalan epiglot 1/3 üst kısmı serbest olup her iki yüzü de mukoza ile kaplıdır ve marjinal bölgeye ait olarak kabul edilir.⁴

Çift Kıkırdaklar

Aritenoid, kornikulat ve kuneiform olmak üzere üç çift kıkırdak vardır.³

Aritenoid kıkırdaklar: Çift kıkırdakların en büyüğüdür ve fonksiyon olarak krikoid ile birlikte larenksin en önemli yapısal elamanları olarak kabul edilebilir. Krikoid kıkırdağın laminasının superior ve lateralinde yer alan eklem yüzeylerine oturur. Aritenoidin önemli noktaları; konkav artiküler taban, apeks, laterale uzanan musküler çıkıntı ve anteriora uzanan vokal çıkıntıdır. Aritenoidin posterior, anterolateral ve medial olmak üzere üç yüzeyi vardır. Posterior yüzeyi konkav olup buraya transvers aritenoid kas yapışır. Anterolateral yüzde apekse yakın öncelikle geriye doğru gidip sonra vokal proçese doğru kıvrım yapan arkuat çıkıntı vardır. Bu çıkıntı anterolateral yüzde iki çukur oluşturur. Üstte yer alan üçgenimsi

çukura ventriküler plika, alttaki oblongoid çukura ise vokal adale ve lateral krikoaritenoid kas yapışır. Aritenoidlerin median yüzü larenks mukozası ile örtülüdür ve alt kenarı ile rima glottisin interkartilajinöz bölümünün lateral sınırını oluşturur.³

Kornikulat kıkırdaklar: Santorini kıkırdakları da denilen bu küçük kıkırdaklar, aritenoid kıkırdaklarının tepesi ile eklem yapar.³

Kuneiform kıkırdaklar: Wrisberg kıkırdağı da denilir. Kornikulat kıkırdağın hemen önünde ariepiglottik plika içinde olup pasif destek fonksiyonları vardır.³

Hyoid Kemik

Tam olarak larenksin bir parçası değildir ancak larengeal fonksiyonlarda yer alır. Preepiglottik mesafenin ön bölümünü oluşturur. Erişkinde hipofarenks ön duvarı ve dil kökünün ön-alt bölümünde tiroid kıkırdağın hemen üzerinde 3. servikal vertebra seviyesinde bulunur. Gövdesinin her iki tarafta kornu majus ve kornu minus olarak adlandırılan boynuzları vardır. Vertikal olarak tirohyoid membran ve superior kornu ile tiroid kıkırdağa tutunur. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar arasında asılıdır. Başka kıkırdak veya kemik yapılar ile eklem yapmaz.³

2.1.2 Larenks Eklemleri

İki önemli eklemi vardır: Krikotiroid ve krikoaritenoid eklemler. Bu eklemlerin her ikisi de gerçek sinovyal eklemlerdir.

Krikotiroid eklem: Tiroid kıkırdağın alt kornusu ile krikoid kıkırdağın eklem yüzeyi arasında bulunur. Rotasyon ve daha az önemli olan kayma hareketi yapar.

Krikoaritenoid eklem: Aritenoid kıkırdak tabanı ile krikoid kıkırdak laminası üst köşesindeki eklem yüzeyi arasındadır. Rotasyon ve kayma hareketi yapar.³

2.1.3 Larenks Kasları

Larenksin kasları intrensik ve ekstrensik kaslar olarak iki grupta incelenmektedir.

Ekstrensik kaslar: Larenksin bir bütün halinde hareketi ve fiksasyonu ile ilgilidirler. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar olarak iki gruba ayrılırlar. Suprahyoid kaslar hyoid ve larenksi yukarı ve öne, infrahyoid kaslar ise aşağı çeker.³

Suprahyoid kaslar: Geniohyoid, Mylohyoid, Stilohyoid ve Digastrik kaslardır.

İnfrahyoid kaslar: Omohyoid, Sternohyoid, Sternotiroid, Tirohyoid kaslardır.

İntrensik kaslar: Larenks fonksiyonlarından esas sorumlu kaslardır. Krikotiroid kas hariç tümü vagusun rekürren larengeal dalı ile innerve edilir. Fonksiyonlarına göre şu şekilde sınıflandırılır.

Abdüktör kaslar: Vokal kordların tek abdüktörü posterior krikoaritenoid kaktır.(m.postikus)

Bu kasın hareketiyle vokal kordlar birbirinden uzaklaşır, uzar ve gerginleşir.

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

Tensör (Gerici) kaslar: Krikotiroid kas(eksternal tensör) ve vokalis kası da denilen internal tiroaritenoid kas(internal tensör) rol alır.³

2.1.4 Larenks Damarları

Larenksin kanlanması superior ve inferior tiroid arterin larengeal dallarından sağlanır. Superior larengeal arter, superior larengeal sinirle birlikte tirohiyoid membranı delerek larenkse girer ve vokal kordların üstünde kalan bölgeyi kanlandırır. Tiroservikal trunkusun inferior tiroid arter dalının bir devamı olan inferior larengeal arter, rekürren sinir ile birlikte trakea ve özefagus arasındaki olukta yukarı doğru ilerler. Rekürren sinir ile birlikte, alt konstrüktör kasın derininden geçerek larenkse girer. Vokal kordların serbest kenarlarının altında kalan bölümünü kanlandırır. İki arterin dalları arasında anastomozlar vardır. Venöz drenaj arterlere eşlik eden superior ve inferior larengeal venler aracılığı ile internal juguler vene ve tiroservikal trunkusa boşalır.³

2.1.5 Larenks Lenfatikleri

Pratik olarak glottik bölgenin lenfatik drenajının olmadığı ya da çok az olduğu kabul edilmektedir. Larengeal lenfatiklerin en yoğun olduğu supraglottik bölgenin lenfatik drenajı tirohiyoid membranı geçerek üst ve orta derin servikal zincire doğru olurken; subglottik bölgenin lenfatik drenajı krikotiroid membranı geçerek önce pretrakeal ve prelarengeal (delphian nodülü), buradan da orta derin servikal zincire doğru olmaktadır.³

2.1.6. Larenks Ligamentleri ve Membranları

Hiyoepiglottik ligament, epiglotun ön yüzü ile hiyoidin arka üst parçası arasında yer alır. Krikotrakeal ligament, krikoid ile birinci trakea halkası arasındadır. Farengoepiglottik ligament, epiglotun yan kenarlarından yanlara farenks fasyasına doğru uzanır. Krikotiroid membran, tiroid kartilajın alt kenarından krikoid kartilajın üst kenarına kadar uzanır. Tirohiyoid membran, tiroid kıkırdağın üst kenarından başlayıp hiyoid kemiğin hemen altından geçip hiyoidin üst kenarında sonlanır. Krikovokal membran (konus elastikus) , glottik ve subglottik mesafeyi paraglottik mesafeden ayırır. Kuadreguler membran epiglotun serbest

kenarına tutunarak başlar ve arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kıkırdağın medial yüzüne yapışır.¹

2.1.7. Larenks Nöroanatomisi

Larenks; N.vagusun dalları olan süperior ve inferior larengeal sinirler tarafından innerve edilir. N.vagus; medulla oblongata'daki nükleus ambiguus ve dorsal motor nükleustan orijin alır. Karotid arter, internal juguler ven, N.Glossofarengus ve N.Accesorius sinirleri ile beraber juguler foramenden kafa tabanını terk eder. Foramen jugulare içerisindeki sinir genişleyerek ganglion jugulareyi yapar. Kafa dışına çıkınca ise ganglion nodosuma(alta vagal ganglion) girer. Boyunda karotid kılıfı içerisinde karotis arterinin lateralinde seyrederek aşağı iner. Ganglion nodosumun hemen distalinde superior larengeal sinir, vagustan ayrılır. Ganglion nodosumun 2 cm altında internal karotid arterin posteriorunda da bu sinir internal ve eksternal iki dala ayrılır. Tamamen duysal bir sinir olan internal dal, tirohyoid membranı superior tiroid arterin dalı olan superior larengeal arter ile beraber, arterin hemen üzerinde dış kısmından delerek içeri girer. Larenksin supraglottik bölgesinin sensoriyel innervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise larenksin dış yüzünde aşağı doğru ilerleyerek krikotiroid kasın motor fonksiyonunu sağlar. Inferior(Rekürren) larengeal sinirin (RLS) seyri boyunun her iki tarafında farklıdır. Sağda A.Subklavia ve solda arkus aortayı dönerek yeniden boyuna yükselen bir seyir izlediklerinden rekürren adını alır. Sağ RLS subklavian arterin önünde vagustan ayrılır. Subklavian arterin etrafında, önden arkaya doğru ilerler ve ardından trakeözefagial oluk içinde yukarı doğru yönelir. Sol RLS ise, arkus aortayı döner, arkus aortanın arkasındaki ligamantum arteriosum lateralinde geçer ve trakeözefagial oluğa girer. Tiroid bezinin alt ucunda inferior tiroid arterin dalları arasında ilerler. Genelde sinir arterin derinindedir, ancak çok çeşitli konfigürasyonlara rastlanabilir. Her iki taraftaki RLS, tiroid loblarının posteriorunda trakeaya paralel olarak farenksin alt konstriktör kasının hemen altında krikotiroid ekleminde larinkse ulaşır.¹

Supraglottik larenksin duysal innervasyonunu superior larengeal sinirin internal dalı tarafından glottik ve subglottik larenksin duysal innervasyonu ve krikotiroid kasın dışındaki larenksin tüm intrinsik kaslarının motor innervasyonu ise RLS tarafından sağlanır.¹

2.1.8. Larenks Boşluğu(Endolarenks)

Larenks kavitesi farenksle ilişkili olan larengeal girişiten, trakea ile devam eden krikoid kıkırdak alt kenarına kadar devam eder. Endolarenkste kenarlardan kaynaklanıp ve iç kısma

doğru uzanan sağlı sollu bir çift plika vardır. Üstteki plikalara ventriküler band, alttakine vokal kord denir. Vokal kordlar larenksi üç bölgeye ayırır.³

2.1.8.1. Supraglottik Bölge

Epiglotun suprahoid, infrahyd bölümleri, preepiglottik bölge, ariepiglottik plikalar, iki aritenoid, ventriküler band bu bölgededir. Vallekula orofarenkse aittir. Alt sınır olarak ventrikül apeksinden geçen horizontal düzlem kabul edilir(AJCC tarafından tarif edilmiştir).⁵ Kanser hastalarını evrelendirmede ve sonuçları değerlendirirken bir klinik tarif olarak kullanılır. Supraglottik kanserlerde diğer önemli bir bölgede marjinal zondur. Bu bölgeden kanserler daha agresiftirler. Bu bölgeye suprahoid, epiglot ve ariepiglottik plikalar dahildir.

Histolojik olarak supraglottik bölge siliyalı kolumnar epitelyum ile kaplıdır. Sadece epiglot serbest kenarları ve ariepiglottik plikalar stratifiye yassı epitel ile kaplıdır.³

Larenksin girişi (Vestibulum Larenks): Larengeal kavitenin farenkse açıldığı bir boşluktur. Larinksin vestibülü, ventriküler bantlar ile larinksin girişi arasındaki yer olup, yukarıda geniş aşağıda dardır. Bu boşluk önde epiglotun serbest kenarları ile yanlarında aritenoid kıkırdağa uzanan ariepiglottik plikanın serbest kenarları ile arkada aritenoid kıkırdağlar ve bunların arasında seyreden aritenoid kaslar ve üzerini örten faringeal mukoza ile sınırlıdır.³

Ventriküler Bantlar (Yalancı Kordlar): Ventriküler bantlar önde epiglotun tiroid kıkırdağa tutunduğu kısım olan petiolun hemen altına, yanlarda tiroid kıkırdağa ve arkada aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzüne yapışır. Ventriküler bant mukozası çok sayıda seröz ve müköz glandlar içerir. Karşılıklı yaklaşıklarında aralarında, rima vestibuli denilen bir açıklık oluşur.³

Ventrikül: Yukarıda ventriküler bant ile aşağıda vokal kordlar arasındaki girintidir. Erkeklerde kadınlara göre çok gelişmiştir. Ön kısmında tiroid kıkırdağın iç yüzeyi ile ventriküler bant arasından yukarı doğru uzanan ve sakkulus(ventriküler appendiks) denilen küçük bir poş vardır. Ventrikül içerisinde, lateralinde yer alan tiroaritenoid kasın kontraksiyonuyla ventrikül mukozasında çok sayıda bulunan müköz bezlerin biriken salgıları vokal kordların yüzeyine boşalır.³

2.1.8.2. Glottik Bölge

Glottik bölge, vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürleri içerir. Alt sınır apeksin 1 cm altından geçen horizontal çizgidir. Histolojik olarak vokal kordlar stratifiye skuamöz epitel ile sarılıdır.³

Vokal kordlar, tiroid kıkırdağın açısının orta kısmından aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısına uzanan iki beyaz banttandır. Önde tiroid kıkırdağa yapıştığı yer olan ön

kommissürde fikse arka kommissürde ise hareketlidirler. Vokal kordu örten çok katlı yassı epitelyum altındaki vokal ligamente sıkıca bağlıdır. Vokal kordlar arasındaki kısma intermembranöz bölüm adı verilir ve rima glottisin 3/5'ini oluşturur. Arkada aritenoidler arası kısım, interkartilajinöz bölge olarak adlandırılır. Yetişkin erkekte glottisin ortalama uzunluğu 23 mm, yetişkin bayanda ortalama 17mm kadardır. Yetişkinlerde üst solunum yolunun en dar kısmıdır.³

2.1.8.3. Subglottik Bölge

Glottik bölgenin alt sınırından krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanan bölgedir. Primer olarak buradan başlayan tümörler son derece nadirdir, genellikle glottik kanserler bu bölgeye uzanır.³

2.1.9. Endolarenks Mukozası

Larenks mukozası silyalı çok katlı kolumnar epitel ve çok katlı yassı epitelten oluşur. Yukarıda ağız ve hipofarenks mukozası ile devam eder. Çoğunluğu respiratuar epitel ile döşeli olmakla birlikte epiglotun suprahoid kısmı, ariepiglottik kıvrımların üst kısımları ve vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitel ile kaplıdır. Epitelin altında değişken bir bazal membran ve bu ikisini ayıran gevşek bir fibröz stroma tabakası mevcuttur. Bu fibröz tabaka vokal kordlarda, epiglotun larengeal yüzünde mevcut değildir.³

2.1.10. Vokal Kord Histolojisi

Sadece vokal kord larenksin vibratuar hareketlerine katılır. Bu yapı ön kommissürden aritenoid kırdağın vokal proçesine kadar uzanır. Vokal kordlar aşağıdaki yapılardan meydana gelen katmanlı bir yapıdadır.³

1. Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel
2. Lamina proprianın yüzeyel tabakası (Reinke boşluğuna uyan, daha çok amorf madde)
3. Lamina proprianın orta tabakası (Çoğunlukla elastik lifler)
4. Lamina proprianın derin tabakası (Çoğunlukla kollajen lifler)
5. Vokalis kası

Lamina proprianın derin ve orta tabakası, trianguler membranın üst serbest kenarı vokal ligamenti oluşturur. Lamina proprianın orta tabakası anteriorda ve posteriora sırasıyla anterior makula flava ve posterior makula flavayı oluşturacak şekilde kalınlaşmıştır. Bunların

vokal kordların uç bölümlerini, vibratuar hasardan koruyan yastıklar şeklinde fonksiyon gördükleri düşünülmektedir.¹

Mekanik olarak vokal kordlar üç tabaka olarak davranır:

1. Örtü: Skuamöz epitel ve lamina proprianın yüzeyel tabakası
2. Geçiş bölgesi: Lamina proprianın orta ve derin tabakaları
3. Gövde: Vokalis kası

Reinke Boşluğu: Vokal kordun mukozasının altında bulunan, fibröz yapılardan zayıf subepitelyal konnektif doku tabakasıdır. Yukarıda vokal ligamentin superolateral kenarı boyunca, ventrikül tabanına doğru ilerler. Etrafı sağlam fibröz doku ile çevrelenmiştir. Kordun serbest kenarından 2 mm kadar uzaklıktadır. Kord kanserlerinin bu aralığa girmesi, lenfatik geçişin başladığını gösterir.³

Subglottik Bölge: Trakeaya kadar olan bu bölüm, vokal kordların alt iç yüzeyinden, krikoid kırıkdağın alt seviyesine kadardır. Yanlarda konus elastikus yer alır. Üst bölümü şekil olarak eliptiktir, aşağıya doğru genişleyerek sirküler bir yapı kazanarak trakeayla devam eder.³

Prepiglottik Bölge: Bu boşluğun sınırlarını; yukarıda vallekula mukozası ve hiyoepiglottik ligaman, altta petiolus, medialde glossoepiglottik plika ve epiglot, önde tirohyoid membran ve tiroid laminanın iç yüzü oluşturur. Yanlarda paraglottik mesafeyle ilişkilidir. Bu alandaki tümörler, supraglottik bölgeye ve paraglottik bölgeye yayılmaya meyillidir.³

Paraglottik Boşluk: Yukarıda ventrikül tabanı, lateral sınırını tiroid kırıkdağın iç perikondriyumu ve krikotiroid membran, altta konus elastikus, içte kuadranguler membran, ventrikül ve konus elastikus ile sınırlandırılmıştır. Konus elastikus, subglottik mesafeyle kesin bir sınır oluşturur. Paraglottik boşluk seviye olarak vokal kordların hem alt hem üst kesiminde yer aldığından tümörlerin transglottik ve ekstralaringeal yayılımlarında önemlidir. Ön üst kısmında preepiglottik boşlukla ilişkilidir.³

2.2. Larenks Fonksiyonları

- a- Fonasyon (Konuşma)
- b- Respirasyon (Solunum)
- c- Proteksiyon (Alt solunum yollarının korunması)
- d- Deglutisyon (Yutmaya yardımcı rolü)
- e- Ekspektorasyon (Öksürük)
- f- Sirkülasyon (Dolaşıma yardımcı fonksiyonu)
- g- Emosyonel Fonksiyon

2.3. Larenks Kanserleri

Larenks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin %95'den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki buluşlar sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çeşitli tedavi metodları mevcuttur.⁴

2.3.1 Epidemiyoloji

Bugün kanserden ölümlerin 100000'de 174 civarında olduğu kabul edilmektedir. Bunların %1'i larenks kanserlerindendir. Larenks kanserlerinin tüm evreleri göz önüne alındığında 5 yıllık yaşam %68 civarındadır. Bu oran üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en yüksek kürabilite oranlarından biridir; ama son 20 yılda tedavi metodlarındaki gelişmelere rağmen bu oran değişmemiştir. Erkeklerde daha fazla görülmesine rağmen sigara içen kadınların sayısındaki artış nedeniyle fark azalmaktadır. Larenks kanserlerine çoğunlukla 6. ve 7. dekatlarda rastlanılır. Hastaların %1'i 30 yaş altındadır.⁴

2.3.2. Etyoloji

Bir çok tümörde olduğu gibi larenks kanserlerinde de etyolojide birden fazla faktör rol oynar. Bunların içinde en iyi bilineni tütündür. İkinci olarak tütünle birlikte sinerjik etkisi gösterilmiş olan alkoldür. Yapılan çalışmalarda günde 2 paket sigara içenlerde kanser riski 4,4 kat, 2 paketten fazla içenlerde 10,4 kat artar. Risk faktörleri sigarayı bıraktıktan 15 yıl sonra ortadan kalkar. Pasif sigara içiciliğinin larenks kanseri oluşumuna etkisi gösterilememiştir. Bazılarına göre alkol kendi başına risk faktörüdür ama genel kanı sigara ile sinerjik etkisi olduğu yönündedir.⁴

Sigara ve alkol dışında boyacılarda, metal sanayinde çalışanlarda, dizel ve benzin buharına maruz kalanlarda, plastik sanayinde çalışanlarda ve boyuna terapötik dozda radyoterapi görenlerde larenks kanseri riski fazladır. Kronik odun tozuna maruz kalanlar ve asbestoz da larenks kanseri etyolojisinde sorumlu tutulmuştur.

Yeşil sebze ve meyvelerin içerdikleri karotenler nedeniyle kanserden koruyucu etkileri olduğu düşünülmektedir.⁴

2.3.3. Yayılma Yolları

Klinik ve laboratuvar çalışmaları supraglottik bölgenin diğer larenks bölgelerinden tamamen ayrı özellikler gösterdiğini ispatlamıştır. Som'a (1970) göre supraglottik nükslerin hemen hepsi dil kökündedir.⁶ Aşağıya yayılım nadir olmasına rağmen bir bariyer gösterilememiştir. Larenks spesmenlerinde ventriküler bantlara yapılan enjeksiyonlar lateralde paraglottik boşluklara, sonra preepiglottik boşluğa, üstte ariepiglottik plikalara yayılmışlardır. Ancak masif enjeksiyonlar yapıldığında paraglottik boşluk yoluyla kordlara yayılım olmuştur.⁷ İnfrahyoid epiglot kanserleri önde preepiglottik boşluğa yayılabilirler. Fibroadipöz doku ile dolu bu boşluk önde tirohyoid membran ve hyoid, üstte hiyoepiglottik ligaman ve arkada epiglot ve tiroepiglottik ligamanla sınırlıdır. Epiglottaki fenestrasyonlar kanserin preepiglottik boşluğa yayılımını kolaylaştırır. Hyoid kemik tutulumu son derece nadirdir. Kirchner'in (1989) serisinde 112 spesmenin ikisinde hyoid tutulumu vardır. Bu nedenle supraglottik larenjektomi sırasında hyoid kemik korunur ve postoperatif dönemde yutma kolaylaşır. Tiroid kartilaj tutulumu son derece nadirdir. Ön kommissür tendonu öne yayılımı engelleyen bir bariyerdir. Larenksin marjinal zon tümörleri (suprahyoid epiglot ve ariepiglottik bölge tümörleri) larenks kanserlerinden ziyade daha çok hipofarenks tümörleri gibi davranırlar.⁷

Glottik bölgede ise tümör yayılımını engelleyen dört önemli bariyer vardır. Bunlar vokal ligaman, ön komissür, tiroglottik ligaman ve konus elastikustur. Bu bariyerler sayesinde tümör glottik bölgede uzun süre sınırlı kalır. Subglottik tümörler çok nadir rastlanılan tümörlerdir. Çevresel yayılım ve yukarı doğru yayılım mukozal anaomali, olmadan kord fiksasyonu yapabilir. Arkaya doğru yayılımda hipofarenks ve özefagus invazyonu yapabilir.⁴

Lenfatik Yayılım

Larenks kanserlerinde en önemli prognostik faktör boyun metastazıdır.⁴

Supraglottik kanserler yüksek oranda palpabl ve okkült metastaz yapan kanserlerdendir. Bu bölgenin servikal metastaz oranları T1 lezyonlarda %6-25, T2 lezyonlarda %30-70, T3 ve T4'lerde %65-80 olarak çeşitli serilerde gösterilmiştir. Okkült metastaz oranları %20 ile %50 arasında T evresine göre değişmektedir. En sık tutulan lenf bezi grupları level II, III ve IV seviyedeki lenf bezleridir. N0 vakalarda yapılan radikal boyun diseksiyonlarında %1-6 oranında I. ve V. bölgelerde metastaza rastlanmıştır. Bu bulgulara dayanarak N0 ve N1 supraglottik kanserlerde II. ve IV. Bölgeleri içine alacak diseksiyonlar yeterlidir. Radikal boyun diseksiyonu N2-3 ve T4 supraglottik kanserlere saklanmalıdır.⁴

Glottik bölge kanserlerinin servikal metastaz yapma riski düşüktür. T1 kanserlerde metastaz %5'den az, T2 kanserlerde %5-10, T3 kanserlerde %10-20, T4 kanserlerde %25-40 civarındadır. Yine en çok II, III ve IV bölgelere metastaz olur. Ekstensif subglottik veya supraglottik tümör olmadıkça kontralateral ve bilateral metastazlar nadirdir.⁴

Subglottik tümörlerde boyun metastazı %20 civarında olmasına rağmen paratrakeal, mediastinal lenf bezi metastazı olabileceği unutulmamalıdır.⁴

Uzak Metastazlar

Larenks kanserli hastada uzak metastazın ilk semptom olması oldukça nadirdir; ama ilk muayene sırasında en sık akciğerlerde olmak üzere %1-5 uzak metastaz saptanmıştır. Larenks kanserli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında %44 uzak metastaz saptanmıştır. Uzak metastaz ile T ve N evresinin, diferansiyasyon derecesinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. N evresinin uzak metastazla ilişkisi T evresinden fazladır. En sık uzak metastaz akciğer ve kemiklere olmaktadır.⁴

Multiple Primer Tümörler

Larenks kanserli hastaların %10'unda ikinci primer tümöre rastlanır. Bunların yarısı akciğere yerleşmiştir. Tedaviyi takiben yılda %3 yeni primer tümör gelişimi olabileceği için bu hastalarda panendoskopinin önemi çok fazladır.⁴

2.4. Cerrahi Patoloji

Larenks tümörlerinin %5'den azı benign tümörlerdir. Bunlar papillomlar, kornomlar, miyoblastomlar, lipomlar, hemanjiomlar ve nörofibromlardır.⁴

2.4.1. Malign Tümörler

Larenks malign tümörlerinin büyük kısmı yassı hücreli kanserlerdir. Erkeklerdeki kanserlerin %1'i larenks kanseridir. Yassı hücreli kanserler dışındaki tümörler adenokistik, adenokanser, nöroendokrin tümörler ve karsinoidlerdir. Yassı hücreli kanserin bir türü olarak kabul edilen bazaloid kanser çok agresif seyreden bir türdür. Winzenburg ve ark (1998) bu tümörü az diferansiye karsinom olarak tanı alan diğer malignitelerle evre ve bölge olarak eşleştirmeye çalışmışlar. Sonuçta literatürdeki diğer malignitelerle birlikte yassı hücreli karsinomun bu nadir varyantı tanı anında pozitron emisyon tomografisi (PET) ile metastatik takibe alınmasına karar vermişlerdir. Bu tanıyı alan hastalar skuamöz hücreli karsinomların

birlikte gruplandığı prospektif randomize çalışmalara dahil edilmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.⁸

Sarkomlara da larenkste rastlanır. En sık rastlanılan kondrosarkomlar dışında psödosarkom, fibrözhistiyositom, leiomyosarkom, liposarkom, sinovial sarkom diğer rastlanılan sarkom türleridir.⁴

2.4.1.1. Adenokarsinom

Adenokistik karsinom, mukoepidermoid karsinom larenksteki müköz bezlerden gelişen supraglottik veya subglottik yerleşimli kanserlerdir. Adenokanserler teşhis edildiklerinde genellikle ileri vakalardır ve agresif seyirleri nedeniyle total larenjektomi ve boyun diseksiyonu tedavide tercih edilmelidir. Adenokistik kanserler ise subglottik bölgede supraglottik bölgeden daha sık rastlanır. Uzak metastazlara özellikle akciğer metastazlarına sık olarak rastlanır. Mukoepidermoid kanserler ise yassı hücreli kanserler gibi tedavi edilir.²

2.4.1.2. Verrüköz Kanserler

Klinik olarak verrüköz kanserler yavaş büyüyen ekzofitik tümörlerdir. Boyuna metastaz yapmayan bu kanserler tüm larenks kanserlerinin %1-3'ünü oluşturur. Tümör en sık olarak glottik bölgeden gelişir. Radyoterapi sonrası malign transformasyon gelişme ihtimali hala tartışmalıdır. Bugün kabul edilen tedavi cerrahi tedavidir.²

2.4.1.3. Yassı Hücreli Kanser

Primer larenks malign tümörlerinin %95'i yassı hücreli kanserlerdir. Endolaringeal tümörlerin çoğu iyi diferansiye kanserlerdir. Larenks kanserli hastalarda amaç en yüksek kür oranını en düşük morbidite ile sağlamaktır. Bu da mümkün olan olgularda konuşmanın, yutmanın ve hava yolunun mümkün olduğu kadar korunması demektir.⁴

2.5. Larenks Kanserlerinde Tanı ve Tedavi

2.5.1. Larenks Kanserlerinde Tanı

Larenks kanseri tanısında anamnez, fizik muayene, radyolojik inceleme ve endoskopinin yeri vardır. Fonksiyonların korunabilmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. Hikayede ses kısıklığı, boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji sık rastlanılan semptomlardır. Ses kısıklığı glottik kanserlerde erken belirti olmasına rağmen subglottik ve supraglottik kanserlerde geç belirtidir. Boğaz ağrısı ve disfaji supraglottik kanserlerde erken belirtidir.

Hemoptizi ve yansıyan kulak ağrısı daha nadir rastlanılan semptomlardandır. Dispneye hava yolunu tıkayan büyük kanserlerde rastlanır. Boyun metastazları da özellikle supraglottik kanserlerde sık rastlanan bulgulardır.⁴

Larenks muayenesine indirekt larengoskopi ile başlanmalıdır. Lezyonun yeri, uzandığı bölgeler ve vokal kord hareketleri hakkında yeterli bilgi veren bir muayene yöntemidir. Palpasyon özellikle larenks dışına taşmış tümörlerde değerlidir. Larengeal krepitasyonun kaybı postkrikoid bölge tutulumunu akla getirmelidir.⁴

Videolarengoskopik tetkikle erken larengeal kanserleri değerlendirme, dokümantasyon şansımız artmıştır. Larenks kanserli vakalarda tümörün yayılma bölgeleri hakkında tedavi öncesi yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Supraglottik kanserlerde, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, piriform sinüs, aritenodi tutulumu tedaviyi etkileyebilir. Glottik kanserlerde ise ön kommisür, ventrikül, paraglottik boşluk ve subglottik yayılım önemlidir. Subglottik kanserlerde ise trakea, özefagus yayılımı gözden kaçırılmamalıdır.⁴

Bilgisayarlı tomografi tümörün hacmi, uzanımı, kıkırdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. Manyetik rezonans görüntüleme ise submukozal tümör uzanımını bilgisayarlı tomografiden daha iyi gösterir; ama bugün iki nedenle bilgisayarlı tomografi manyetik rezonansa görüntülemeye tercih edilmektedir. Bunun nedenleri bilgisayarlı tomografi çok daha ucuzdur ve boyun metastazlarını göstermekte ikisinin değeri aynıdır.⁴

Genel anestezi altında yapılan direkt larengoskopi ameliyat öncesi evrelendirme için çok önemlidir. Bu sırada biyopsi de alınır. Biyopsi alınırken şüpheli lezyonların yüzeylerinden alınan biyopsilerin enflamatuvar olabileceği ve derindeki malign lezyonların gözden kaçabileceği unutulmamalıdır. Diagnostik larengoskopide ventrikül ve subglottik bölge tartışmalı iki bölgedir. Özellikle vejetan büyük tümörlerde bu bölgeler hakkında kesin tanı cerrahi eksplorasyon sonrası konur ve konservatif cerrahi kararı bu sırada verilebilir. Rutin olarak özefagus, bronşiyal sistem, trakea ikinci primer tümörler açısından gözden geçirilmelidir.⁴

2.5.2 Evreleme

Larenks kanserli hastalarda TNM evrelemesi, T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz), *American joint committee on cancer 2002* kriterlerine göre yapılmaktadır.⁵

Supraglottis

- T1 Unilateral, supraglottisin bir bölgesine sınırlı
- T2 >1 supraglottik bölgede
veya
Glottis, vallekula, dil kökü, piriform sinüs medial duvarı tutulumlarından biri
- T3 Vokal kord fiksasyonu
veya
Preepiglotik boşluk, postkrikoid tutulumlardan birisi
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Glottis

- Tx Primer tümör değerlendirilemez.
- T0 Primer tümörü gösteren bir bulgu yok.
- T1 Tümör vokal kordlara sınırlı, ön veya arka komissür tutulumu olabilir, mobilite normal
- T1a Tümör bir vokal kordla sınırlıdır.
- T1b Tümör her iki vokal kordu da tutmuştur.
- T2 Tümör supraglottis ya da subglottise uzanmış, vokal kord mobilitesi bozulmuş
- T3 Vokal kord fiske durumdayken larenks dışına çıkmamış tümör veya paraglottik boşluğu invaze etmiş veya minör tiroid kıkırdak erozyonu.
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Subglottis

- T1 Subglottise sınırlı
- T2 Vokal kordlara yayılmış, vokal kord hareketi normal ya da kısıtlı
- T3 Vokal kord fiksasyonu
- T4a Tiroid kıkırdak tutulumu veya nonlaringeal yumuşak doku tutulumu
- T4b Prevertebral boşluk veya mediasten invazyonu, karotis invazyonu

Bölgesel Lenf Nodları

- N0 Nod negatif
- N1 Unilateral, tek, 3 cm'den küçük lenf nodu
- N2a Unilateral, tek, 3-6 cm arasında lenf nodu

- N2b Unilateral, birden fazla, 6 cm'den küçük lenf nodları
N2c Bilateral veya kontralateral birden fazla, 6 cm'den küçük lenf nodları
N3 Tek yada birden fazla, 6 cm'den büyük lenf nodu

Uzak Metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
M1 Uzak metastaz var

Evreleme

- Evre I T1
Evre II T2
Evre III T3 veya N1
Evre IVa T4a veya N2
Evre IVb T4b veya N3
Evre IVc M1

2.5.3. Larenks Kanserlerinde Tedavi

Larenks kanserlerinin tedavisinde, günümüzde cerrahi ve radyoterapi olmak üzere geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur. Kür amaçlı primer tedavi olarak uygulanan radyoterapi başarısız olduğunda, kurtarma tedavisi olarak cerrahiye başvurulmaktadır. Ayrıca planlanmış tedavi olarak radyoterapi+cerrahi veya cerrahi+radyoterapi ve larenks koruma tedavisi olarak planlanan kemoradyoterapi uygulanmaktadır. Kemoradyoterapi başarısız kaldığında da yine kurtarma cerrahisi tek seçenektir. Bütün bu tedavi alternatifleri ister primer ister radyoterapi ya da kemoradyoterapi başarısızlığından sonra uygulansın, cerrahi en sık başvuru olan tedavi şeklidir.⁴

Her tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları vardır. Hekimin, hasta için en uygun tedaviyi planlaması gerekmektedir. Larenksteki tümörün yeri, yayılımı, evresi, boyun metastazlarının varlığı, hastanın genel durumu hangi tedaviyle en çok kür şansının olabileceği ve larenks fonksiyonlarının ne kadar korunabileceği, hastanın ve hekimin tercihi, tedavi seçimi konusunda önemli parametrelerdir.

Erken evre tümörlerde (Evre I ve Evre II) radyoterapi veya cerrahi tek tedavi olarak seçilebilir. İleri evrelerde ise kombine tedavi gerekmektedir. Erken evreli tümörlerde hangi tedavi şeklinin seçileceği; tümöre, hastaya ve tedavi şekline ilişkin faktörlere bağlıdır. Tümöre ait faktörler, larenksteki lokalizasyonu, tümörün evresi, yayılım şekli, histolojik grade ile

ilgilidir. Larenks malign neoplazmları genellikle (%90-95) iyi differansiye, infiltratif keratinize skuamöz hücreli karsinomlardır. Larenks kanserleri vücutta görülen kanserlerin, erkeklerde %2-5'ini, kadınlarda %0,4'ünü oluşturur. Baş boyun bölgesinde ise, deri kanseri dışında ikinci sırayı alır.⁹ Larenks kanserlerinde prognoz, baş boyun malignensilerinin diğer tümörlerine göre çok daha iyi olup tüm evrelerde total kür şansı %67'dir.^{10,11} Hastaya ilişkin faktörler; hastanın yaşı, genel sağlık ve psikososyal durumu ve kişisel tercihidir. Larenks kanserinde cerrahi tedavi, konservasyon cerrahisi (parsiyel larenjektomi) ve total larenjektomi şeklinde uygulanır. Konservasyon cerrahisi nazal solunum, aspirasyonsuz yutma ve fonasyonun korunması yöntemidir.⁴

2.5.3.1. Supraglottik Kanserlerin Tedavisi

Tis

Radyoterapi

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik parsiyel larenjektomi

T1

Radyoterapi

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik parsiyel larenjektomi

T2

Radyoterapi (primer lezyona ve her iki boyuna)

Lazer ile rezeksiyon

Supraglottik larenjektomi veya suprahemilarenjektomi + ipsilateral boyun diseksiyonu. Unilateral servikal metastazı bulunan orta hat lezyonlarında; primer lezyona ve her iki boyuna radyoterapi veya primeri çıkartmak için cerrahi tedavi ve bilateral boyun diseksiyonu

T3

Lazer ile rezeksiyon

Genişletilmiş supraglottik hemilarenjektomi + boyun diseksiyonu. Lezyon priform sinus medial duvarına veya preepiglottik aralığa yayılmış ama vokal kord fiksasyonuna neden olmamışsa.⁴

Total larenjektomi genellikle karşı kordun ön bölümü tutulmuşsa, vokal kordua yayılım ve vokal kord fiksasyonu varsa, postkrikoid bölgeye veya larenks kıkırdaklarına yayılım varsa ya da radyoterapi başarısız olmuşsa endikedir.⁴

Supraglottik Larenjektomi: T1, T2 ve T3 (preepiglottik bölgeyi tutan) supraglottik tümörlerde endikedir. Klasik supraglottik larenjektomide epiglot, ventriküler bant, preepiglottik bölge, tiroid kıkırdak üst yarısının 2/3'ü hyoid kemik ile birlikte rezeke edilir. Ancak hyoid rezeksiyonu yaygın preepiglottik bölge tutulumu olan infrahyoid ve suprahyoid epiglot tümörlerinde zorunludur.⁴

Radyoterapi: Supraglottik kanser tedavisinde radyoterapi primer, ameliyat sonrası adjuvan tedavi veya kombine tedavi olarak üç şekilde uygulanır. Primer radyoterapi taraftarları için erken supraglottik tümörde cerrahiye eş kür şansı vardır. Ancak erken görülen tümörlerin büyük bölümü preepiglottik bölge tutulumu nedeniyle T3 evresindedir. Bu evredeki tümörlerde yalnız başına radyoterapinin kür şansı azdır. Olguların 2/3'üne kurtarma cerrahisi uygulanır. Başarısızlık durumunda yapılacak kurtarma cerrahisi genellikle total larenjektomi olup, hasta mevcut konservasyon cerrahisi şansını yitirmiş ve iki kere tedavi olmuş olur.¹²

2.5.3.2. Subglottik Kanserlerin Tedavisi

Primer subglottik kanserler, tüm larenks kanserlerinin sadece %4'ünü oluşturur. Subglottik tümörün primer lokalizasyonunu saptamak güçtür. Tanı anında subglottik tümörlerin yarısında krikoid kıkırdak, 3/4'ünde ise krikotiroid membran infiltrasyonu ve eksterizasyonuna rastlanır. Subglottik bölge kanserin tedavisinde tek cerrahi tedavi şekli total larenjektomidir.⁴

2.5.3.3. Transglottik Kanserlerde Tedavi

Transglottik terimi glottik veya supraglottik tümörün ventrikülü atlayarak larenksin iki bölümündeki tümörü ifade eder. İki taraflı transglottik tümörlerde sadece total larenjektomi önerilirken, günümüzde konservasyon cerrahileri (horizontal vertikal larenjektomi, suprakrikoid subtotal larenjektomi, neartotal larenjektomi) seçilmiş tümörlere başarıyla uygulanmaktadır.⁴

2.5.3.4. Glottik Kanserlerin Tedavisi

2.5.3.4.1. Premalign Lezyonlarda Tedavi:

Glottik bölge premalign lezyonlarında mikrolarengoskopik stripping ile geniş eksizyon en sık uygulanan tedavi şeklidir. Mikrolarengoskopik transoral eksizyon konvansiyonel suspansiyon larengoskopi aletleriyle yapılabildiği gibi, lazer ile tüm mukoza dekortike edilebilir kontrollerde malign hücre varsa ya kordektomi ya da radyoterapi uygulanır.

Larengoskopik kontrollerin negatif biyopsi bulgularına rağmen 2-3 ayda bir tekrarı ve hastanın kanserojen olan sigara ve alkolden uzak durması önerilir.^{13,14}

2.5.3.4.2. Erken Evre Glottik Kanserlerde Tedavi

Vokal kordların erken evre tümörleri hakkında tam bir görüş birliği yoktur. Genellikle T1-T2 glottik tümör erken evre tümör olarak kabul edilirken, son zamanlarda bazı seçilmiş erken T3 tümörleri de bu gruba sokma eğilimi vardır. Buna karşın kord mukozasının lamina propriasında sınırlı, kord hareketlerini bozmamış tümörlerin erken evreli olarak kabul edilmesi öne sürülmektedir. Vokal kordların T1 tümörleri olarak milimetrik boyutta çok sınırlı tümörden her iki kordu boydan boya yüzeysel olarak tutan tümöre kadar geniş spektrumlu tümörler anlaşılmaktadır. Bu nedenle supraglottik tümörlerdeki gibi tek bir cerrahi tedavi şekli söz konusu değildir.^{15,16}

Radyoterapi: Erken glottik kanserlerde radyoterapinin cerrahiye göre sesi daha iyi koruduğu ileri sürülmektedir. Premalign lezyonlarda, insitu karsinom, ciddi displazi, mikroinvazif karsinom ve displazinin hafif, orta şekilleri genellikle bir arada bulunur. Glottik düzlemde, uzun süre aynı kanserojene maruz kaldığı için “alan kanserizasyonu” nedeniyle malign tümör ile hastalıklı mukoza bir aradadır. Radyoterapi glottik kanseri yok eder, ancak hastalıklı mukozayı sağlamlaştırmaz. Radyoterapide kür şansı ön ve arka komissüre yaklaşan tümörlerde azalmaktadır. Bu lezyonlarda radyoterapiden sonraki başarısızlıklarda, çoğu kez parsiyel larenjektomi olanağı kalmamaktadır.^{4,13,17}

Endoskopik Kordektomiler

Konvansiyonel Mikrolarengoskopik Rezeksiyon: Vokal kord 1/3 orta kısımda lokalize yüzeysel lezyonların rezeksiyonu, mukozanın soyulması(stripping) ve rezeksiyon şeklinde yapılır.⁴

Mikrolarengoskopik Lazer Cerrahisi: Lazer ile kord mukozası soyulabildiği gibi parsiyel ve total kordektomi yapılabilir. Cerrahi sınır güvenli değil, tümörün tüm boyutlarıyla görüşü yetersiz ise açık cerrahi olarak larengofissür kordektomi veya modifikasyonları (Frontolateral, frontoanterior larenjektomi) uygulanmalıdır. ⁴

Konvansiyonel Vertikal Parsiyel Larenjektomi Teknikleri

Glottik erken evreli tümörlerde uygulanır, bu yöntemler transservikal açık cerrahi tekniklerdir.

Larengofissür Kordektomi: Larengofissür kordektomi ve modifikasyonları erken glottik kanserler için temel konservasyon cerrahi girişimlerdir. Uygun endikasyon halinde %95'in üzerinde kür şansı vardır. Endikasyon olarak vokal kordun hareketini bozmayan, arkada vokal proçese, önde ise ön kommisüre uzanmayan T1 glottik tümörlerde uygulanır. Kordektomide, kordun tümü ön kommisürden arkada vokal proçese kadar ventrikül tabanı, subglottik mukoza ve iç perikondrium ile birlikte en blok halinde çıkarılır.^{4,17,18}

Frontolateral Larenjektomi ve Frontoanterior Larenjektomi: Larenks glottik kanserlerinin yaklaşık 1/3'ünde tanı sırasında ön kommisüre uzanım mevcuttur. Ön kommisür, larenks kanseri tedavisinde üzerinde önemle durulması gereken risk bölgesidir. Klasik frontolateral larenjektomi ve frontoanterior larenjektomi teknikleri ön kommisüre lokalize veya karşı vokal korda geçen, kordun 1/3 anterior bölmünden fazla rezeksiyon gerektirmeyen (T1a, T1b) glottik tümörlerde uygulanır. Bu teknikler aslında larengofissür kordektominin genişletilmiş modifikasyonlarıdır. Frontolateral larenjektomide rezeksiyona vokal kord, ön kommisür ve karşı vokal kordun 1/3 ön kısmı ile tiroid kıkırdak vertikal anterior segmenti dahil edilir. Frontoanterior larenjektomide ön kommisür ile her iki kordun 1/3 ön bölümü santral tiroid kıkırdak ile en blok çıkarılır. Rezeksiyondan sonra oluşan defekt için rekonstrüksiyon gerekmez

Horizontal Glottektomi: Erken evre bilateral glottik tümörler için alternatif bir yöntemdir. Horizontal glottektomi her iki vokal kordun ve ön kommisürün bitişik tiroid kıkırdak ile en blok horizontal rezeksiyondur. Glottik bölgedeki defekt, krikoid kıkırdağın kalan üst yarısına dikilmesi ile kapatılır (krikotiroidopeksi).⁴

2.5.3.4.3. İleri Evre Glottik Kanserlerde Tedavi

Glottisin T3- T4 ileri evre tümörlerinde uygulanan cerrahi tedavi total larenjektomi ve onun alteranatifi olan subtotal larenjektomi yöntemleridir. Konservasyon cerrahisinde uygun bir rekonstrüksiyonla fonksiyone edilebilen larenks için bulunması gereken en küçük birim “aritenoid birimidir” aritenoid birimi, hareketli aritenoid, ona bağlı vokal kord ve ventriküler bandın bir bölümü ve sağlam krikoid bölgeden oluşur. Krikoid bölgesi konservasyon cerrahisinin sınırındır. Krikoid bölgesinde lenfatik drenaj sirküler olup parsiyel rezeksiyona onkolojik yönden olanak tanımaz. T3 transglottik tümörlere yönelik uygulanan Cevanşir'in larengostomalı iki evreli horizontal vertikal(3/4) larenjektomisinde 5 yıllık kür oranı %73'tür.^{4,19}

Near Total Larenjektomi: Bu teknik fonasyonu sağlamaya yönelik olup, kalıcı trakeotomi gerektirmektedir. Bu nedenle konservasyon cerrahisi olarak kabul edilemez. Near total larenjektomi geniş supraglottik tümörlerde yaygın dil kökü tutulumu nedeniyle aspirasyonu önlemek fonasyonu sağlamak için total larenjektomiye iyi bir alternatiftir.⁴

Total Larenjektomi: Standart ve genişletilmiş rekonstrüktif parsiyel larenjektomi tekniklerine rağmen aşırı ilerlemiş tümörler onkolojik olarak ancak total larenjektomi ile tedavi edilebilir. Total larenjektomi, solunum ve sindirim yollarının tam olarak ayrılması ve larenksin servikal trakea 3. ve 4. halkaları ile birlikte en blok rezeksiyonu ile uygulanan klasik cerrahi tekniktir. Günümüzde uygun endikasyon ve hasta seçimi ile total larenjektomi oranı %15-30'a kadar indirilebilir. Artık total larenjektomi larenks kanser cerrahisinde altın standart cerrahi değil endikasyonda başvurulacak en son cerrahi girişimdir.^{4,20}

Radyoterapi: İleri evre glottik tümörlerde radyoterapi bir çok merkezde kür amaçlı veya kemoradyoterapi ile birlikte kombine tedavi şeklinde uygulanmaktadır. Küratif amaçlı primer radyoterapi taraftarları radyoterapi ile hastanın larenksinin korunabileceğine, ancak başarısız kaldığında cerrahinin gerektiğine inanmaktadır. T3 glottik tümörlerde radyoterapinin tek başına kür şansı %20-30 olup kurtarma cerrahisi ile birlikte %50'ye ulaşmaktadır. Radyoterapiden önce mevcut olan konservasyon cerrahisi şansı, kurtarma cerrahisinde kaybolmaktadır. Ayrıca radyoterapiden sonra yara iyileşme sorunu vardır. Bütün bu nedenler kurtarma cerrahisini total larenjektomi şekline dönüştürür. Hasta tek ve daha uygun tedavi yerine iki kere tedavi almak zorunda kalmaktadır.¹⁷

2.5.4. Karbondioksit Lazer Cerrahisi

“Lazer” terimi uyarılmış ışımayla ışığın güçlendirilmesi anlamına gelmektedir.(Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation)

Lazer ışığı günümüzde bulunan en parlak monokromik (tek renk) ışıktır. Araştırma laboratuvarlarında standart bir alet olduğundan beri, günümüzde iletişimde, ölçümlerde, imalat sanayisinde, tanısal tıpta ve cerrahide kullanılmaktadır. Lazerlerin çoğalmasi ve yeni tip lazerlerin geliştirilmesi otolarenkolojide cerrahi donanım olanaklarının arttırmış, konvansiyonel tekniklerde gelişme sağlamış ve otolarenkoloji spektrumunda değişimlere yol açmıştır. Karbondioksit lazerin 1965’de icadı ve 1968 yılında Polanyi tarafından eklemli kol şeklindeki lazer taşıma sistemi sayesinde lazerin larengeal cerrahide kullanımı başlamıştır. Karbondioksit lazer cihazının atımlı ve sürekli şeklinde iki çalışma modu mevcuttur. Atımlı

mod çalışması en hızlı buharlaşma ve komşu bölgede en az ısı hasarı oluşturur ve dolayısıyla en az kararma ve böylece kesilen yüzeyde en iyi tanıma imkanı sağlar. Fakat arteriolden daha büyük olan herhangi bir damar kanama yaptığında bu kanamanın elektrokoterizasyonla durdurulması gereklidir. Düşük güçteki (2-3W) atımlı mod, glottik mukozaya için idealdir. Kesme alanında kontrol sağlanabilir ve ikincil ısıdan kaçınılabilir. Normal larengeal kesiler için genellikle 6W gücü civarında olan sürekli mod tercih edilmektedir. Bu ayarlama mükemmel hemostaz sağlar ancak, patolojileri bozacak derecede kömürleştirme yapmaz. Atımlı moda çalışılırken mukozadan çoğu zaman kanama olur. Sürekli mod ise, biraz daha fazla koagülasyona neden olur. Çalışma modu ve güç dışında, dört ilave değişken sonuca etki eder:

Hız: Kullanıcının ışın demetini hareket ettirme hızı

Odak: Yüzeysel bir odak etkisi oluşturmak için ışın demetinin odaklaması kaldırılır fakat özellikle geniş olarak ileriye gidilmesi gerektiğinde güç artırılır. Odağın azaltılması güç yoğunluğunu azaltır.

Hedef Doku: En iyi kesme normal dokuda oluşur (nemli, fakat ıslak olmayan). Öncelikle kaynamaktan oluşan çok miktarda termal artefaktla birlikte ıslak doku daha yavaş kesilir.

Kanama: Kanama lazer cerrahisinin devam etmesine engel olur. Eksizyona devam etmeden önce kanama durdurulmalıdır.

Karbondioksit lazer otolarengeolojinin tüm konularında temel alettir. Kullanım alanları malign larengeal tümörlerin endoskopik rezeksiyonundan, lazer stapedektomiye kozmetik deri tedavisine kadar değişir. Larenks kanserlerinin karbondioksit lazer kullanılarak yapılan transoral tedavisi, bu cerrahi aletin ne kadar geniş kullanım alanı olduğunu açık bir örneğidir. Keskinlik, hemosatazın artması ve intraoperatif ödemin azalması cerrahın oldukça hatasız ve göreceli olarak kansız bir şekilde endoskopik larenks cerrahisi yapmasını sağlar.

Transoral lazer mikrocerrahi cerrahi onkolojinin eskiden beri uygulanan en blok rezeksiyon kuralını ihlal eder. Tipik bir glottik veya supraglottik kanserin muhtemelen üç ile altı ayrı parça olarak çıkarılması olasıdır. Geleneksel açık cerrahide , kanserli doku ile bıçak veya makas arasındaki teması önlemek için kanserli doku normal çevre dokusunun içinde blok olarak çıkarılır. Bu sayede kanserden alınan canlı malign hücrelerin tekrar hastaya geri transplantasyonu engellenebilir. Lazer mikrorezeksiyonda malign hücreler ışık huzmesine yapışmazlar. Lazer enerjisi ile açığa çıkarılan malign hücreler termokoagüle edilir, canlı değildirler.

Lazer tekniğinin dezavantajları ise; pahalı, vakit alıcı, gerekli önlemler alınmadığı takdirde hastalara ve ameliyat odasındaki personele zarar verebilmesidir. Bu nedenle gözlerin korunması, yakın dokuların korunması, yanıcı anesteziiklerden kaçınma, koruyucu bezlerin nemli tutulması, endotrakeal tüplerin korunması lazer cerrahisi sırasında alınması gereken önlemlerdir.²

2.6. Larenks Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Larenks kanserlerinden hastalıksız yaşam süresini ve sağkalımı arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünölmekle birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir.⁴ Maalesef bu faktörler pek çok hastada tümör davranışının tahmini konusunda yetersiz kalmakta ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasını zorunlu kılmaktadır. Uzun bir süredir birçok genetik faktörün tümör gelişimi konusunda sorumlu olduğı bilinmektedir. Tümör gelişimi; tümör supresor genler ve proto-onkogenler'deki bir sürü genetik bozukluklarla oldukça sıkı ilişkilidir.^{21,22,23,24} Tümör gelişiminde hücre proliferasyonu oldukça önemli bir süreç olup birçok faktör tarafından kontrol edilmektedir.³³

Hücre siklüsünün en önemli kontrol mekanizması p53 geni olarak kabul edilmektedir bu gen 17. kromozom üzerinde bulunup 53kDa ağırlığındadır. Normal bir p53 CDKI-CDK yolu aracılığıyla hücre siklüsünü kontrol eder. Bu yol ile hücre siklüsü inhibe olur ve apoptoz indüklenir. Onkogen aktivasyonu, hipoksi, viral enfeksiyon, DNA hasarı bu yolu etkiler ve p53'ün supresör etkisi ortadan kalkar bu şekilde hücreler çoğalmaya devam eder ve tümör gelişimi olur.^{25,26,27,28,29} P 53 mutasyonu kolon, mide, meme, beyin, akciğer ve endometriyum gibi bir çok kanserde saptanmış olup, kötü prognoz belirteci olarak gösterilmiştir.²⁶ Son dönem çalışmalarda p53 mutasyonu larenks kanserlerinde de gösterilmiş ancak bu faktörün prognoz, sağkalım, metastaz ve tedaviye cevap üzerine etkileri yeterince incelenmemiştir. İncelenen makalelerde de bu konu hakkında ortak bir görüş elde edilememiştir birçok yayında p53 mutasyonunun prognoz üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığı gösterilmiş olup bazı yayınlarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca nadir olsa da bazı yayınlarda da iyi prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Tümör gelişiminde bir diğör önemli potansiyel faktör c-erbB-2 (HER-2/neu) proto-onkogenidir. Bu gen 17. koromozom üzerinde bulunup 185 kDa ağırlığında olup tirozin kinaz aktivitesi olan transmembran glikoproteini kodlar. Bu protein de epidermal growth factor

reseptörü ile yapısal benzerlik göstermektedir.^{21,22,23,30,31} C-erbB-2 proteinin over-ekpresyonu over, meme, pankreas, adenokarsinomlar, tükürük bezi kanserleri gibi bir çok kanserde gösterilmiş olup bu kanserlerde kötü prognosis ile ilişkilendirilmiştir. Ancak mesane ve safra kesesi kanserlerinde bu ilişki gösterilememiştir.

Bu faktörlerin yanında tümör gelişiminde hücre proliferasyonu temel mekanizmalardan birini oluşturur. Hücre proliferasyonunun belirteçlerinden biri olan Ki67 antikoru birçok tümörde prognostik faktör olarak kullanılabilmektedir. Hücre proliferasyonunda yüksek aktivite çevre dokulara invazyon gösteren baş boyun kanserli hastalarla ilişkili olarak bulunmuştur.^{32,33,34,35,36} Ancak benzer bir çok çalışmada da anlamlı bir prognostik ilişki kurulamamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

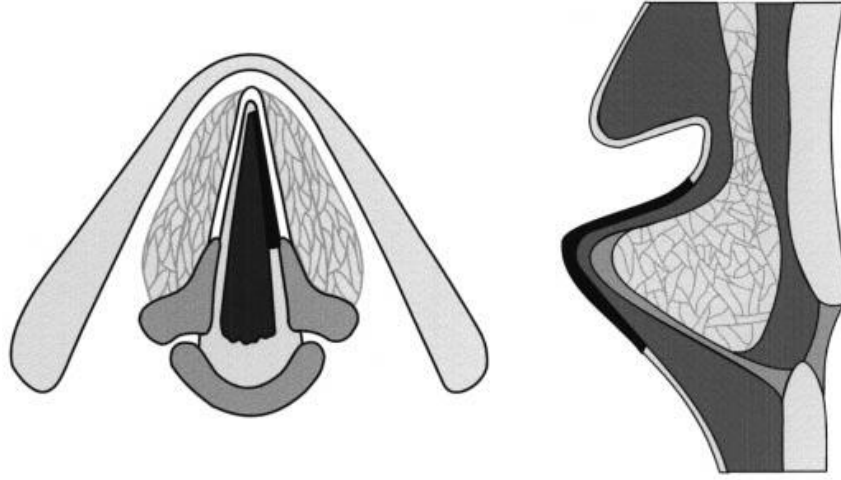
Bu çalışmaya 2000 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan ve takiplerinde lokal nüks gelişen 20 hasta ve 20 nüks gelişmeyen hasta olacak şekilde toplam 40 hasta dahil edildi. İkinci grup hastalar larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan, en az 3 yıllık klinik takibi bulunan, nüks geliştirmeyen hastalar arasından rastgele olarak seçildi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların dosyaları, epikrizleri ve takip notları incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, TNM sınıflaması, tümörün lokalizasyonu, nüks gelişim süresi açısından değerlendirildi. Bu hastalara uygulanan ikincil tedavi yöntemleri ve sağkalım süreleri incelendi. Hastalar rekürrens gösteren ve göstermeyen şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup tümörün alt bölgelere yayılımı (ön kommisür tutulumu, ventrikül içine uzanım, subglottik bölgeye uzanım) ve immunohistokimyasal yöntemle p53, Ki 67 ve c erb B2 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldı ve bu faktörlerin rekürrens gelişimi üzerine etkileri incelendi.

3.1. Cerrahi Teknik

Tüm hastalara genel anestezi altında direk larengoskopi ile larenks muayenesi yapıldı ve ardından biyopsi alındı. Biyopsi sonucu malign olarak rapor edilen hastalara 1-3 hafta içerisinde genel anestezi altında transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulandı. Bu cerrahi genel anestezi altında 400 mm lens takılı olan *Zeiss Opmi I* mikroskop eşliğinde, lazer laringoskopi (*Pilling USA veya Spreizbares Operation-Laryngoscope 8661 CN*) kullanılarak yapıldı. Hastalar lazere dayanıklı endotrakeal tüp ile transoral olarak entübe edildi. Trakeayı korumak için subglottik bölgeye ıslatılmış pedler yerleştirildi. Hastanın yüzünün lazerden korunması için hastanın yüzü ve gözlerini içerecek şekilde ıslatılmış kompresler ile sarıldı. CO2 lazer uygulaması için tercih edilen güç genellikle 3-7 watt super pulse modunda olarak kullanıldı. Lezyonlar eksize edilirken lazer ile tümörün ortasından sağlıklı dokuya ulaşıncaya kadar insizyon yapılarak tümörün derinliği belirlendi; daha sonra tümör dilimler halinde çıkarıldı. Eksize edilen tüm spesmenlerin ön, yan sınırları ipek ile işaretlendi. Frozen histopatolojik incelemede temiz cerrahi sınırlar elde edilinceye kadar eksizyona devam edildi.

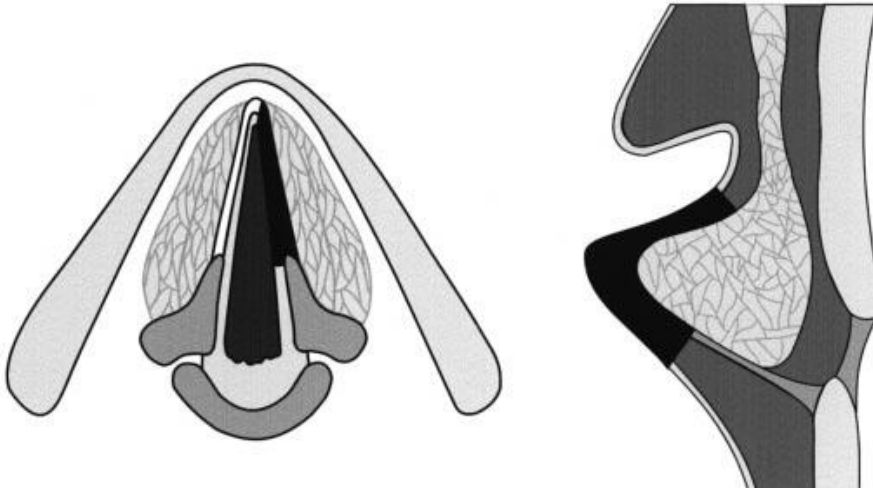
Glottik tümörlerin eksizyonu için mikrolarengoskopik lazer eksizyonu tekniği kullanım alanı ve sınıflaması 2000 yılında Avrupa Larengoloji Topluluğu'nun belirlediği kriterlere göre yapıldı.¹⁴ Buna göre;

Tip I Subepitelyal kordektomi: Vokal kord epitelinin, ön kommisürden aritenoid vokal çıkıntısına kadar, vokal kord üst yüzü de dahil edilerek çıkarılmasıdır. Diseksiyon planı lamina proprianın yüzeyel tabakasından (reinke boşluğundan) geçer. Vokal ligaman ve kaslara dokunulmaz.(Şekil 1)



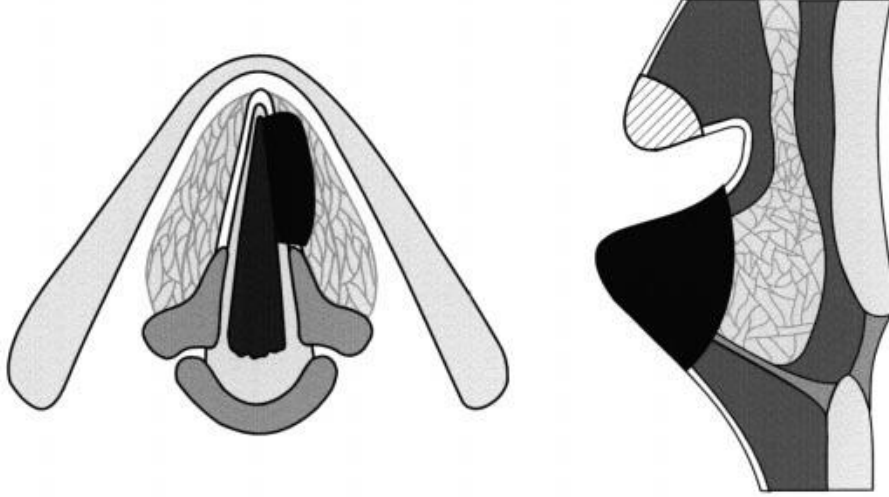
Şekil 1:Tip 1 subepitelyal kordektomi

Tip II Subligamental kordektomi: Epitel, reinke boşluğu ve vokal ligamanın rezeksiyonudur. İnsizyon vokal ligaman ile kas arasından geçer. Kas mümkün olduğunca korunmaya çalışılır. Rezeksiyon aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır.(Şekil 2)



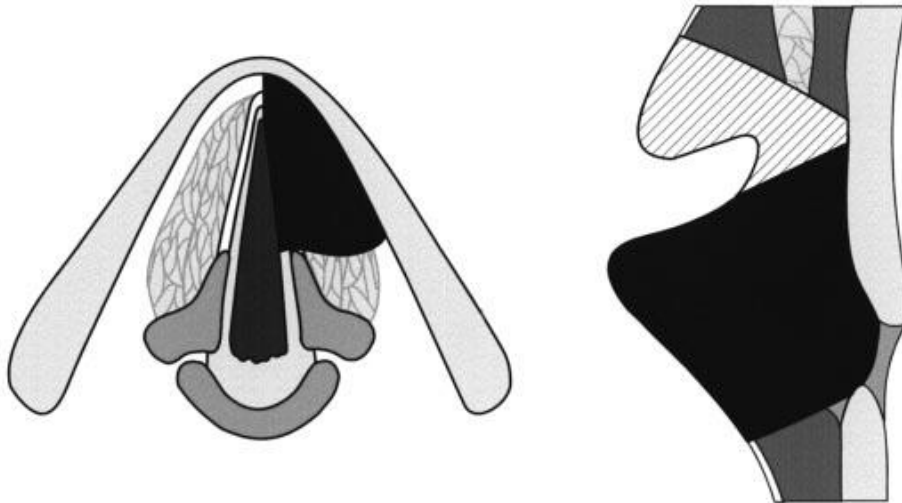
Şekil 2: Tip II subligamental kordektomi

Tip III Transmuskuler kordektomi :Epitel ve vokal ligaman ile birlikte kasın da bir kısmı çıkarılır. Rezeksiyon aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır. Vokal kordun lateralini de ekspoze edebilmek için ventriküler band kısmen çıkarılmalıdır. (Şekil 3)



Şekil 3: Tip III Transmuskuler kordektomi

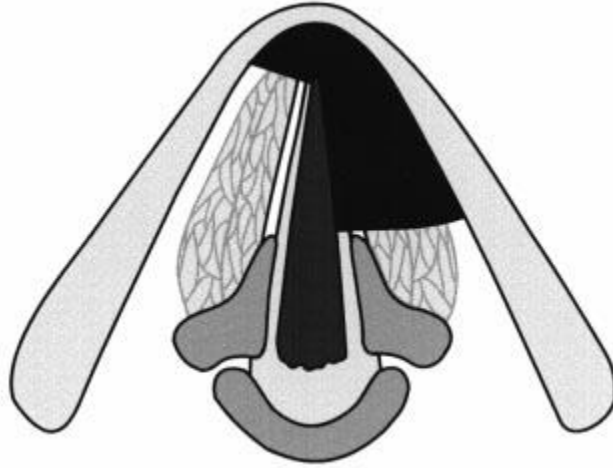
Tip IV Total kordektomi: Epitel, vokal ligaman ve kas tabakasının tamamı çıkarılır. Bazı durumlarda rezeksiyona iç perikondriyum da dahil edilebilir. Aritenoidin vokal çıkıntısından ön kommisüre kadar uzanmalıdır. Vokal ligamanın tiroid kıkırdağa tutunduğu kısmı da kesilmelidir. Ön kommisür tutulumu olmamalı, tümörün ön kommisüre uzaklığı en azından 2-3 mm olmalıdır. Endoskopik yaklaşımda yeterli ekspozuru temin edebilmek için ventriküler band ve ventrikülün tamamı rezeke edilebilir.(Şekil 4)



Şekil 4: Tip IV total kordektomi

Tip V Genişletilmiş kordektomiler

Tip Va Kontralateral kordu içine alan genişletilmiş kordektomi: Tip IV kordektomi’de yapılan rezeksiyona ilaveten, lezyonun durumuna göre ön kommisür ve karşı vokal kordun bir kısmı da çıkarılır. Rezeksiyon ön kommisür yüksekliği boyunca devam etmeli ve Broyle ligamanı da çıkarılmalıdır. Bu sebeple rezeksiyona epiglot kökünden başlanıp gerekirse subglottise kadar devam edilebilir. (Şekil 5)



Şekil 5: Tip Va Kontralateral vokal kordu içine alan genişletilmiş kordektomi

Tip Vb Aritenoidi içine alan genişletilmiş kordektomi: TipIV kordektomide yapılan rezeksiyona, aritenoidin bir kısmı veya tamamı dahil edilir. Vokal çıkıntıya uzanan, aritenoidin tamamen hareketli olduğu kord kanserlerinde yapılabilir. Aritenoidin posterior mukozası korunmalıdır. (Şekil 6)



Şekil 6: Tip Vb aritenoidi içine alan genişletilmiş kordektomi

Tip Vc Ventriküler bandı içine alan genişletilmiş kordektomi: Tip IV kordektomide yapılan rezeksiyona ventrikül ve ventriküler band dahil edilir. (Şekil7)



Şekil 7: TipVc ventriküler bandı içeren genişletilmiş kordektomi

Tip Vd subglottisi içine alan genişletilmiş kordektomi :Tip IV kordektomide yapılan eksizyonun alt sınırı glottisten 1cm'den daha aşağı, krikoid kıkırdağa uzatılır.(Şekil 8)



Şekil 8: Tip Vd subglottisi içine alan genişletilmiş kordektomi

Supraglottik tümörlerde transoral mikroendoskopik lazer cerrahi eksizyon T1 tümörlerde epiglottektomi şeklinde yapılırken, T2 tümörlerde epiglot, ventriküler bant, aritenoid eklenerek yapılmaktadır. T3- T4 tümörlerde ise epiglot, ventriküler bant, aritenoid, dil kökü rezeksiyona katılabilir.

Hastalara rutin olarak 1 ay sonra genel anestezi altında mikrolarengoskopik muayene yapıldı ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alındı. Hastalar ilk bir yıl bir ay ara ile, ikinci ve üçüncü yıllarda üç ay ara ile üç yıldan sonra altı ay ara ile rutin kontrollere çağrıldı. Her kontrolde hastalar rigid endoskop veya fleksible endoskop ile değerlendirildi. Muayene sırasında şüpheli lezyon görülen hastalara genel anestezi altında mikrolarengoskopik muayene yapıldı ve gerekli görüldüğünde şüpheli lezyonlardan biyopsi alındı. Biyopsi sonucu tümör pozitif olan hastalar; mikrolarengoskopik muayene bulguları, bilgisayarlı tomografi bulguları ve diğer muayene bulguları ile birlikte değerlendirilerek tedavileri planlandı. Hastalara uygulanan cerrahi yöntemler uygun hastalarda tekrar CO2 ile lazer cerrahisi, açık parsiyel larenjektomiler veya total larenjektomi şeklindeydi. Her hangi bir şekilde operasyonu kabul etmeyen hastalar da radyoterapi ve kemoterapi açısından değerlendirildi.

3.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen 40 hasta rekürrens gösteren 20 hasta ve rekürrens göstermeyen 20 hasta olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Bu hastaların patoloji spesmenleri parafin blok şeklinde fakültemiz patoloji bölümünden temin edildi. Her blok tanının kontrol edilmesi ve tümörün histolojik tipinin belirlenmesi amacıyla hematoxylin-eosin ile boyandı.

3.2.1. P53 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler 600W mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH8.0 olan EDTA tampon solüsyonunda ile ısıtıldı. Daha sonra kesitler bir iki saat boyunca monoklonal fare anti-human p53 proteini (*DakoCytomation*) ile bekletildi. Saf su ve PBS(Phosphate buffer saline pH7.2) ile yıkandı. Spesmenler immunohistokimya ve baş boyun konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi. Pozitif hücrelerin yüzdeleri en çok boyanan bölgeye göre belirlendi. Nükleer boyanmanın derecesi hiç boyanma olmayanlarda 0, %10'dan az boyananlarda 1+ veya zayıf, %11-50 arasında boyananlarda 2+ veya orta, %50'den daha fazla boyananlarda 3+ veya güçlü olarak sınıflandırıldı.

3.2.2. Ki67 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler 600W mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH6.0 olan sodyum sitrat tamponu ile ısıtıldı. Saf su ve PBS ile yıkandı. Daha sonra kesitler bir iki saat boyunca monoklonal tavşan anti-human Ki-67 antikoru (*spring bioscience*) ile bekletildi. Spesmenler immunohistokimya ve baş boyun konusunda deneyimli patolog tarafından değerlendirildi. Pozitif hücrelerin yüzdeleri en çok boyanan bölgeye göre belirlendi. Nükleer boyanmanın derecesi hiç boyanma olmayanlarda 0, %10'dan az boyananlarda 1+ veya zayıf, %11-50 arasında boyananlarda 2+ veya orta, %50'den daha fazla boyananlarda 3+ veya güçlü olarak sınıflandırıldı.

3.2.3. C-erbB-2 İçin İmmunohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Formalin ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş doku spesmenleri 4-5µm kesitlerde hematoxylin-eosin ile boyandı. Bu doku kesitleri xylene ile deparafinize edildi, alkol ile rehidrate edildi. Takiben kesitler mikrodalga fırında 15 dakika süre ile pH 6.0 olan sodyum sitrat tamponu ile ısıtıldı. Daha sonra kesitler saf su ve PBS ile yıkandı. Anti-c-erbB-2 antikoru(tavşan polyclonal onkoprotein, *DakoCytomation*) 25⁰C'de 1-2 saat süreyle bekletildi. Son olarak kesitler hematoxylin-eosin ile boyandı. Değerlendirme için önce büyük büyütmede boyama dağılımı incelendi ardından her bölgedeki pozitif hücreler sayıldı. Membranöz ve sitoplazmik boyanmalar pozitif olarak kabul edildi. Hiç boyanma olmayanlarda 0, %20'dan az boyananlarda 1+ veya zayıf, %21-50 arasında boyananlarda 2+ veya orta, %50'den daha fazla boyananlarda 3+ veya güçlü olarak sınıflandırıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak değerlendirildi. Değerlendirme için IBM SPSS ver 19.0 programı kullanılarak ki kare (Chi square) testi uygulandı. Sonuçlar p<0.05 olacak şekilde anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 2000 ve 2010 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalında larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan ve takiplerinde lokal rekürrens gelişen 20 hasta ve nüks gelişmeyen 20 hasta olacak şekilde toplam 40 hasta dahil edildi. Seçilen kontrol hastaları larenks kanseri tanısıyla transoral mikroendoskopik lazer cerrahisi uygulanan, en az 3 yıllık klinik takibi bulunan ve nüks geliştirmeyen hastalar arasından rastgele olarak seçildi. Rekürrens gelişen gruptaki hastaların hepsi erkek idi, rekürrens göstermeyen grupta ise sadece 1 kadın hasta olup geri kalan 19 hasta erkek idi. Rekürrens gelişen gruptaki hastaların yaşları 44 ile 73 arasında değişmekte olup ortalama yaş 60.05 olarak hesaplandı. Rekürrens göstermeyen grupta ise hastaların yaşları ise 46 ile 76 arasında değişmekte olup ortalama yaş 55.95 olarak hesaplandı. Rekürrens gösteren hastaların lezyonlarından alınan biyopsi sonuçlarından 17'si(%85) epidermoid karsinom, 1'i (%5) adenoskuamöz karsinom, 1'i(%5) verrüköz karsinom ve 1 (%5) tanesi de karsinoma in situ olarak raporlanmıştı. Epidermoid karsinom olarak raporlanan 17 hastadan 9 tanesi iyi derecede differansiye, 7 tanesi orta derecede differansiye ve 1 tanesi de kötü derecede differansiye epidermoid karsinom olarak raporlanmıştı. Rekürrens göstermeyen hastalarının ise hepsi epidermoid karsinom olup 14'ü iyi derecede differansiye, 5'i orta derecede differansiye, 1'i de kötü derecede differansiye epidermoid karsinom idi. Hastaların tanıları tablo I'de detaylı olarak verilmiştir.

Tablo I: Hastaların tanılarının karşılaştırılması

	Karsinoma in situ	İyi differansiye	Orta differansiye	Kötü differansiye	Adenoskuamöz karsinom	Verrüköz karsinom
Rekürrens grubu	1	9	7	1	1	1
Rekürrens görülmeyen grup	0	14	5	1	0	0

Hastaların lezyonları supraglottik, glottik ve subglottik olarak bölgelere ayrılarak incelendi. Rekürrens gösteren hastaların 18'i (%90) glottik ve 2'si (%10) supraglottik bölgede

yerleşmekteydi. Rekürrens göstermeyen grupta ise 19 (%95) glottik ve 1(%5) supraglottik tümörü olan hasta mevcuttu. Her iki grupta da subglottik yerleşimli tümörü olan hasta yoktu. Rekürrens gösteren gruptaki supraglottik lezyonu olan 2 hastanın 2'si(%10) de T2'idi. Glottik bölgede lezyonu olan 18 hastanın; 1'i(%5) Tis, 3'ü(%15) T1a, 2'si(%10) T1b, 11'i(%55) T2 ve 1'i(%5) de T3'idi. İkinci grupta supraglottik lezyonu olan 1(%5) hasta mevcuttu ve lezyonu T1'idi. Glottik lezyonu olan 19 hastadan 10'u(%50) T1a, 3'ü(%15)T1b ve 6'sı(%30) T2 idi. Hastaların hiç birinde tanı anında boyun metastazı veya uzak metastaz saptanmadı. Hastaların TNM evrelemesine göre dağılımı tablo II'de verilmiştir.

Tablo II : Hastaların lezyonlarının TNM sınıflandırmasına göre karşılaştırılması

		Tis	T1	T2	T3	T4	Toplam
Rekürrens grubu	Supraglottik			2(%10)			2(%10)
	Glottik	1(%5)	5(%25) (3T1a, 2T1b)	11(%55)	1(%5)		18(%90)
Rekürrens görülmeyen grup	Supraglottik		1(%5)				1(%5)
	Glottik		13(%65) (10T1a, 3T1b)	6(%30)			19(%95)

Not: Tanı anında hastaların hepsi N0 ve M0 idi.

Hastaların lokal rekürrens gelişme süreleri 1 ay ile 5 yıl arasında değişmekte olup ortalama rekürrens gelişme süresi 12.95 ay olarak bulundu. Rekürrens göstermeyen grupta hastalarının takip süreleri incelendiğinde 41 ay ile 120 ay arasında değişmekte olup ortalama takip süresi 64,2 ay olarak bulundu.

Hastaların lezyonları nüksü kolaylaştırabileceği düşünülen ön kommisür tutulumu, ventrikül içerisine uzanım ve subglottik mesafeye uzanım açısından detaylı olarak incelendi. Rekürrens grubunda ön kommisür tutulumu olan 11 hasta mevcuttu. Bunların 6'sında hem ön kommisür hem de ventrikül tutulumu olan, 1'inde hem ön kommisür hem de subglottik uzanımı bulunmaktaydı. Sadece ön kommisür tutulumu olan 4 hasta mevcuttu. Rekürrens göstermeyen hasta grubunda ise ön kommisür tutulumu olan 6 hasta mevcuttu. Bunların

2'sinde hem ön kommisür hem ventrikül tutulumu, 1'inde hem ön kommisür hem subglottik uzanım ve 1'inde de hem ön kommisür hem ventrikül hem de subglottik uzanım mevcuttu. Sadece ön kommisür tutulumu olan 2 hasta mevcuttu.

Rekürrens grubunda ventrikül tutulumu olan 12 hasta mevcut olup bu hastalardan 6'sı hem ön kommisür tutulumu olan hem de ventrikül tutulumu olan hastalardı. Sadece ventrikül tutulumu olan 6 hasta mevcuttu. Rekürrens göstermeyen hasta grubunda ventrikül tutulumu olan 5 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 2'si hem ön kommisür hem de ventrikül tutulumu olan, 1'i hem ventrikül hem subglottik uzanımı olan, 1'i de hem ventrikül hem ön kommisür hem de subglottik uzanımı olan hasta idi. Sadece ventrikül tutulumu olan 1 hasta mevcuttu.

Rekürrens grubunda subglottik uzanımı olan 2 hasta mevcuttu. Bu hastalardan 1'i hem ön kommisür hem de subglottik uzanımı olan hasta olup diğer hastada sadece subglottik uzanım mevcuttu. Rekürrens göstermeyen hasta grubunda 3 hastada subglottik uzanım bulunup, hastalardan 1'i hem ön kommisür hem subglottik uzanımı olan, 1'i hem ventrikül hem subglottik uzanımı olan, 1'i de hem ön kommisür hem ventrikül hem de subglottik uzanımı olan hasta idi.

Rekürrens grubunda bu üç bölgenin de tutulmadığı 2 hasta olup, bu sayı rekürrens göstermeyen hasta grubunda 12'idi. Hastaların bu lezyonlarının detaylı gösterilmesi aşağıda tablo III ve IV'te verilmiştir.

Tablo III: Hastaların lezyonlarının larenksin alt bölgelerinin tutulumlarına göre karşılaştırılması

Bölgeler	Rekürrens Grubu(Hasta sayısı)	Kontrol Grubu(Hasta sayısı)
Ön +	4	2
Ventr+	6	1
Subg. +	1	0
Ön + Ventr. +	6	2
Ön + Subg. +	1	1
Ventr. + Subg. +	0	1
Ön + Ventr. + Subg. +	0	1
Ön-, Ventr. -, Subg -	2	12

Not: Ön: Ön kommisür tutulumu, Ventr: Ventrikül tutulumu, Subg: Subglottik bölgeye uzanım

Tablo IV: Hastaların lezyonlarının detaylı incelenmesi

Rekürrens grubu	Ön korm	Ventrikül	Subglottik	Rekürrens göstermeyen grup	Ön korm	Ventrikül	Subglottik
1. BK	-	-	-	1. BT	-	-	-
2.İG	+	-	-	2. BU	-	-	-
3.MD	+	+	-	3.KA	+	+	-
4.CY	-	-	-	4.HB	+	-	-
5. ASU	+	-	-	5.AS	+	-	+
6.MÇ	+	+	-	6.MA	+	-	-
7.OK	+	-	-	7.AÖ	-	-	-
8.MHO	+	-	-	8.HA	-	-	-
9. FE	-	+	-	9.MAK	-	+	-
10.RG	-	+	-	10.HK	-	-	-
11. MB	-	+	-	11.ED	-	-	-
12. YÇ	-	-	+	12.MA	-	-	-
13.MD	+	-	+	13.EA	-	-	-
14. İŞ	-	+	-	14.İK	-	-	-
15.MAS	+	+	-	15.ÇY	-	-	-
16. SU	+	+	-	16.YT	-	-	-
17. BT	-	+	-	17.CG	-	-	-
18.SC	-	+	-	18.AO	-	+	+
19.SÖ	+	+	-	19.HÖ	+	+	-
20.NY	+	+	-	20.AG	+	+	+

Bu üç bölgenin tutulumu her iki grup için istatistiksel olarak ki kare(Chi square) testi ile karşılaştırıldığında ventrikül tutulumu rekürrens grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.025$). Ön kommisür($p=0.11$) ve subglottik bölge($p=0.633$) için bu karşılaştırma yapıldığında anlamlı farklılık saptanamadı.

Lokal rekürrens gelişen 20 hasta onkolojik prensipler ışığında incelendiğinde 14 hastaya total larenjektomi önerildi. Hastaların 2'si operasyonu kabul etmeyip kemoradyoterapiye yönlendirildi ve 12 hastaya total larenjektomi yapıldı. Geri kalan 6 hastadan 1'ine frontolateral larenjektomi uygulanırken 3 hastaya lazer uygulaması, 2 hastaya ise hem lazer uygulaması hem de radyoterapi ile lokal kontrol sağlandı. Rekürrens gösteren hastalara uygulanan tedaviler aşağıda tablo V'te verilmiştir.

Tablo V : Rekürrens gösteren hastalara uygulanan ikinci tedaviler

	Hasta sayısı
Lazer	3
Lazer + Radyoterapi	2
Frontolateral Larenjektomi	1
Total Larenjektomi	12
Kemoradyoterapi	2

Rekürrens gösteren hastalardan 7 tanesi uygulanan ikinci tedaviler sonrasında klinik takipleri sırasında kaybedildi. Bu hastalardan 6'sına ikinci tedavi olarak total larenjektomi, 1'ine de kemoradyoterapi uygulanmıştı. Rekürrens gösteren gruptaki 7 hastada da larenks korunması sağlanabildi. Bu hastaların 3'üne lazer, 2'sine lazer ve radyoterapi, 1'ine frontolateral larenjektomi ve 1'ine kemoradyoterapi uygulanmıştı. Larenks korunması sağlanan hastaların lezyonları ve uygulanan ikincil tedaviler aşağıdaki tablo VI'de verilmiştir.

Tablo VI: Larenks korunması sağlanan hastaların lezyonlarının özellikleri ve ikincil tedaviler

Hastalar	Ön komm	Ventrikül	Subglottik	T sınıflaması	İkincil tedavi
1. BK	-	-	-	Tis	Lazer
2.İG	+	-	-	T1a	KT+RT
4.CY	-	-	-	T1a	Lazer
9. FE	-	+	-	T2(supraglottik)	Lazer+RT
10.RG	-	+	-	T2	Lazer
18.SC	-	+	-	T2	Lazer+RT
19.SÖ	+	+	-	T2	Frontolateral Larenjektomi

Hastalara ait tümör dokusundaki p53, Ki-67 ve c-erbB-2 moleküllerinin ekspresyonu immunohistokimyasal yöntem uygulanarak incelendi. Ekspresyon dereceleri dokuda boyanma şiddeti ve yaygınlık göz önüne alınarak değerlendirildi. İmmunohistokimyasal boyanma sonrasında 0 ve 1+ olan hastalar negatif kabul edilirken 2+ ve 3+ hastalar pozitif olarak kabul edildi. Sonuçlar aşağıda Tablo VII ve VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VII: İmmunohistokimyasal boyama sonrasında hastaların boyanma dereceleri

Rekürrens grubu	P53	Ki-67	c-erbB-2	Rekürrens göstermeyen grup	P53	Ki-67	c-erbB-2
1. BK	+++	++	0	1. BT	+++	+++	++
2.İG	++	+++	+	2. BU	++	0	+
3.MD	++	++	+	3.KA	+++	+++	0
4.CY	+++	++	+	4.HB	+++	+++	+
5. ASU	+	+	+	5.AS	0	++	+
6.MÇ	+	+	0	6.MA	+++	+++	+
7.OK	+++	+++	+	7.AÖ	+++	++	+
8.MHO	+	++	++	8.HA	++	+++	++
9. FE	+	++	++	9.MAK	+++	+++	+
10.RG	0	++	+	10.HK	+++	+++	++

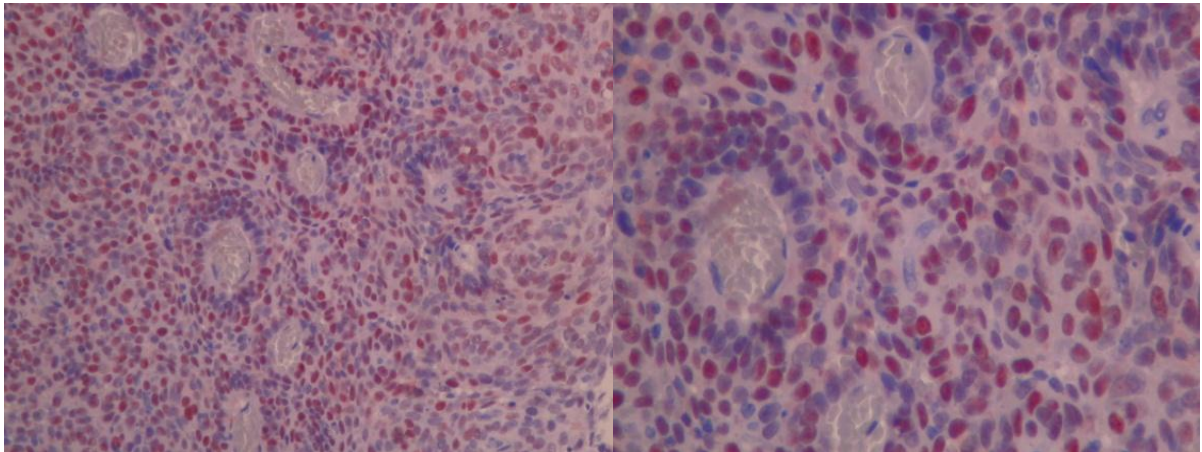
Tablo VII(devamı): İmmünohistokimyasal boyama sonrasında hastaların boyanma dereceleri

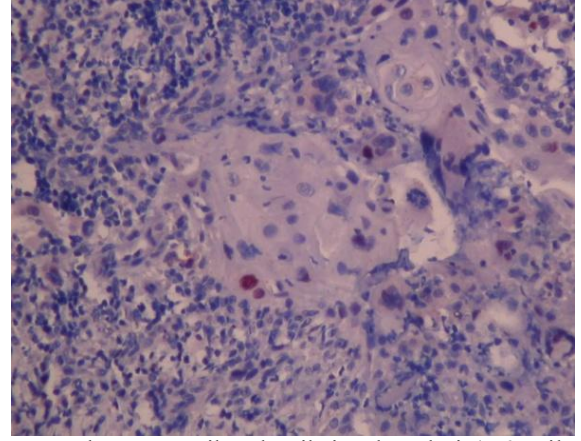
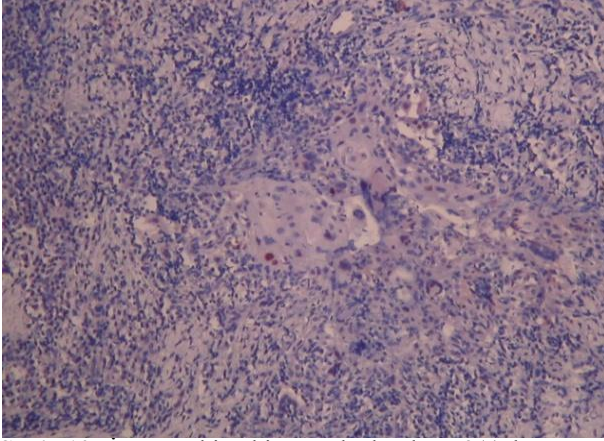
11. MB	0	+++	0	11.ED	+++	+++	++
12. YÇ	++	++	++	12.MA	+++	+++	++
13.MD	0	+++	0	13.EA	++	+++	++
14. İŞ	++	0	0	14.İK	0	+++	+
15.MAS	0	+++	+	15.ÇY	+	++	+
16. SU	+++	+++	0	16.YT	+	++	+
17. BT	+++	+++	0	17.CG	+++	0	0
18.SC	0	+++	0	18.AO	+++	++	+++
19.SÖ	0	++	0	19.HÖ	+	+	+
20.NY	+	0	+	20.AG	+	++	++

Tablo VIII: İmmünohistokimyasal boyama sonrasında hasta sayılarının derecelere göre sınıflandırması.

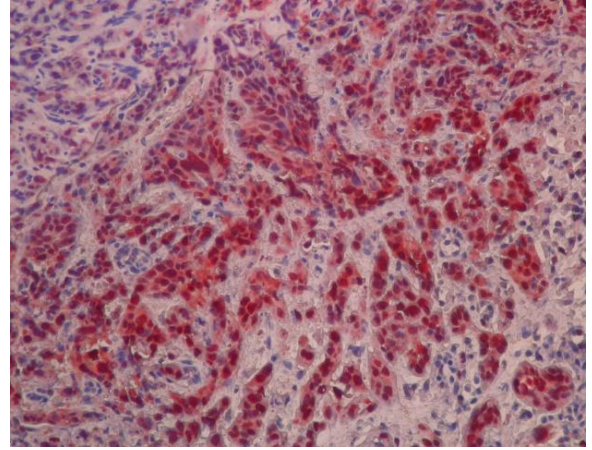
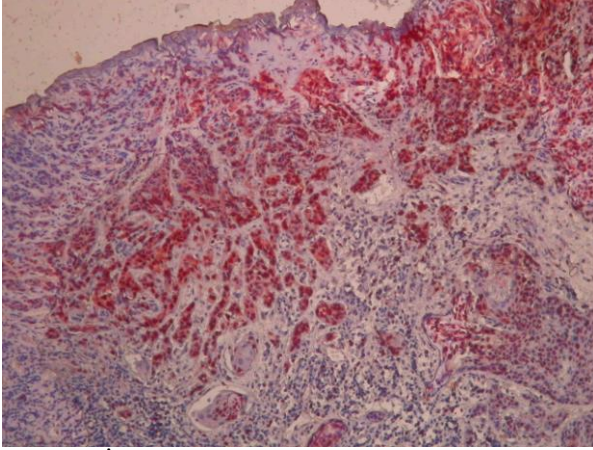
Rekürrens grubu	P 53	Ki-67	c-erbB-2	Rekürrens göstermeyen grup	P 53	Ki-67	c-erbB-2
0	6	2	9	2	2	2	2
+	5	2	8	4	1	10	
	11/20	4/20	17/20	6/20	3/20	12/20	
++	4	8	3	3	6	7	
+++	5	8	0	11	11	1	
	9/20	16/20	3/20	14/20	17/20	8/20	

İmmünohistokimyasal olarak 3+ boyama gösteren ve boyama göstermeyen hastaların mikroskopik görünüm örnekleri aşağıdaki şekiller de gösterilmiştir.(Şekil 9-14)

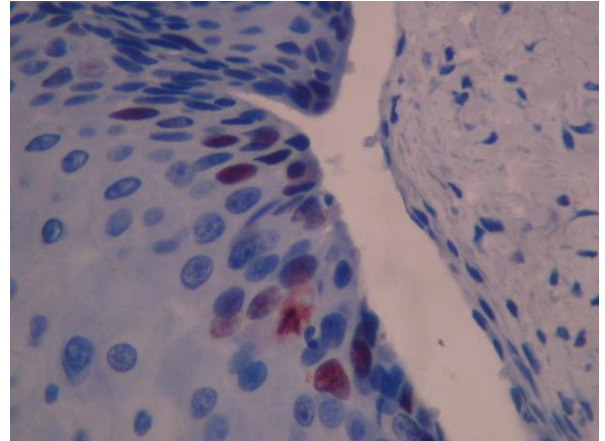
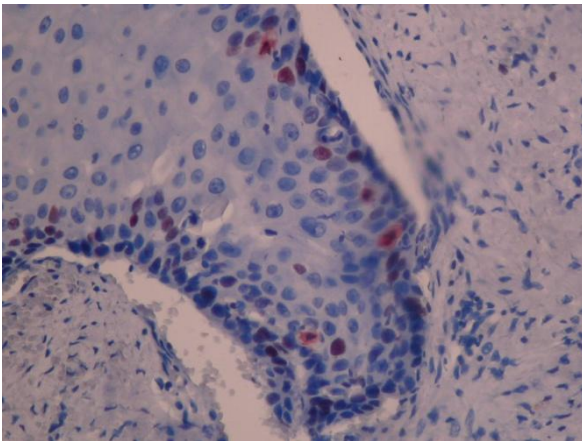
**Şekil 9.** İmmünohistokimyasal olarak P53(+++) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri. (H&E ile boyanan x100 ve x200 büyütmedeki görüntüleri)



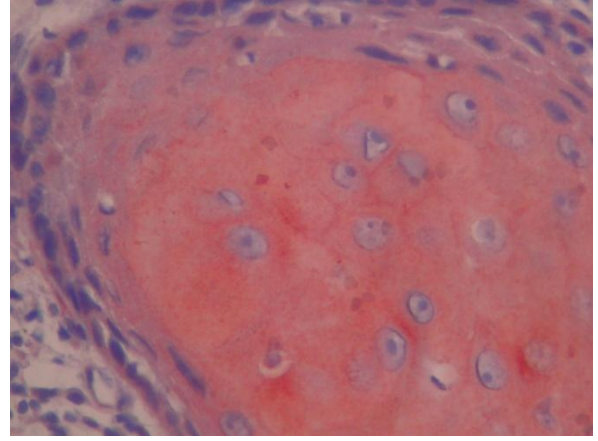
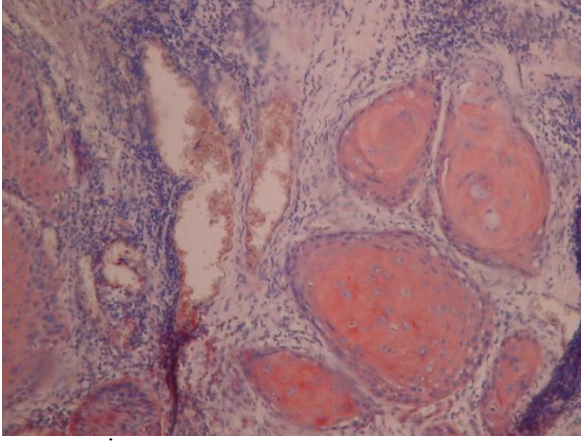
Şekil 10. İmmünohistokimyasal olarak P53(-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x100 ve x200 büyütmedeki görüntüler.)



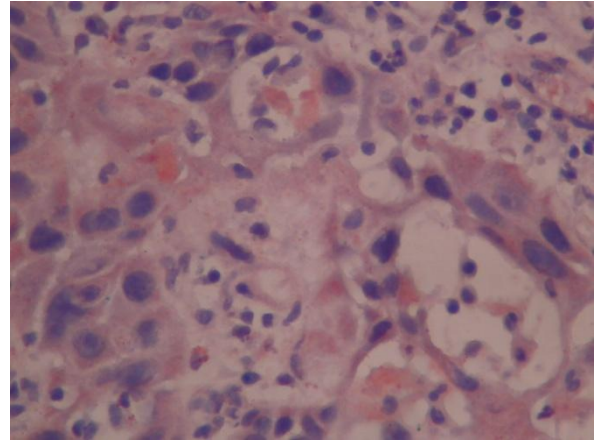
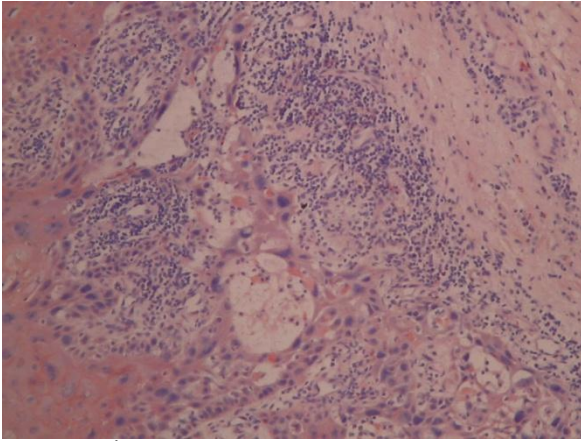
Şekil 11. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67(+++) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x40 ve x200 büyütmedeki görüntüler.)



Şekil 12. İmmünohistokimyasal yöntemle Ki-67(-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x200 ve x400 büyütmedeki görüntüleri)



Şekil 13. İmmünohistokimyasal yöntemle c-erbB-2(+++) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x100 ve x400 büyütmedeki görüntüleri)



Şekil 14. İmmünohistokimyasal yöntemle c-erbB-2 (-) boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemeleri (H&E ile boyanan x100 ve x400 büyütmedeki görüntüleri)

Bu değerlendirmeye göre rekürrens grubunda p 53 pozitifliği 9/20 (%45), Ki-67 pozitifliği 16/20(%80), c-erbB-2 pozitifliği 3/20(%15) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise p 53 pozitifliği 14/20(%70), Ki-67 pozitifliği 17/20(%85) ve c-erbB-2 pozitifliği 8/20(%40) olarak hesaplandı.

Gruplar; bu üç antikor over-ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda daha yüksek değerler saptandı. Ancak bu üç değerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. P53, Ki-67 ve c-erbB-2 için p değerleri sırasıyla 0.11, 0.677, 0.077. Sonuç olarak her üç immunohistokimyasal parametre rekürrens grubunda daha yüksek olarak saptanmadı ve hiçbirini iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık ortaya koymadı. Sadece C-erbB-2 pozitifliği için istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir değer elde edildi.

5.TARTIŞMA

Larenks kanserleri üst solunum ve sindirim sistemi kanserleri arasında en sık rastlanılan kanserlerdendir. Larenks kanserlerinin %95'den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış, daha fazla sayıda hastada tüm larenks veya larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları mevcuttur.⁴

Larenksin Tis ve T1 kanserlerinin tedavisinde cerrahi veya radyoterapi seçeneklerinden birisi kullanılabilir ve her iki seçenekte de başarı şansı %80-100 arasında değişen değerlerde eşit olarak rapor edilmektedir.^{37,38,39,40,41,42} T2 tümörlerde ise cerrahi tedavinin radyoterapiye göre başarı şansının daha iyi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.^{39,40,41,43,44,45,46} Bir çok yazar çalışmalarında T2 tümörlerde 5 yıllık yaşam oranlarını cerrahi ile %80-85, radyoterapi ile %62-83 arasında bildirmektedir.^{40,41,45,46}

Erken evre tümörlerde 1993'lere kadar cerrahi tedavi olarak larengofissür ile kordektomi ve glottektomi sıkça uygulanırken daha sonraları endoskopik lazer cerrahisi popüler olmaya başlamıştır. Mikroskopik görünüm altında cerrahi sahanın üç boyutlu kontrolü, tümörün makroskopik uzanımının ve rezeksiyon derinliğinin net görülmesi, genellikle ameliyat ve hastanede yatma süresinin kısa olması, düşük morbidite oranları ve açık cerrahide elde edilen onkolojik sonuçlar ile benzer sonuçlar elde edilmesi nedeniyle endolarengeal CO₂ lazer cerrahisi erken glottik kanserlerin cerrahi tedavisinde geniş kabul gören bir yaklaşım haline gelmiştir.⁴⁷

Larenks korunması hem hekim hem de hasta tarafından istenmekte olup korunan larenks sayısı arttıkça maalesef bu larenkslerde gelişen rekürrens sayıları da artmaktadır. Rekürrens uygulanan tedavi sonrası aynı lokalizasyonda aynı histopatolojik özellik gösteren tümör gelişimi anlamına gelmekte olup literatürde 5 yıldan sonra aynı bölgede gelişen tümörlere rekürrens yerine ikinci primer tümör denilmektedir.⁸⁴ Bizim çalışmamızda hastaların rekürrens gösterme zamanları cerrahi tedavi sonrası 1 ay ile 5 yıl arasında değişmekteydi ve ortalama rekürrens görülme süresi de 12.95 ay olarak bulundu. Eckel⁸⁴ ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada transoral lazer cerrahi sonrası rekürrens gelişme zamanları 4 ay ile 84 ay arasında değişmekte olup ortalama rekürrens gelişme süresi

23 ay olarak bulunmuş. Aynı çalışmada rekürrens gösteren 35 hastadan 16'sına organ koruyucu cerrahi yapılmış ve rekürrens sonrası 5 yıllık organ korunma oranı %33.7 olarak bulunmuş. Bizim çalışmamızda ise rekürrens gelişme süreleri bu çalışmaya göre biraz daha erken bulundu. Ancak iki çalışmada da rekürrensler ortalama 2. yılda gelişmekte olarak bulundu. Bizim çalışmamızda organ korunması sağlanabilen 7 hasta mevcut olup organ korunma oranı 7/20(%35) olarak bulundu, Eckel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla(%33.7) bu oran benzer olarak bulundu. Bizim çalışmamızda uygulanan tedaviler sonrası 7 hasta tedavi sürecinde kaybedildi ve sağkalım oranı 13/20(%65) olarak saptandı. Eckel ve arkadaşlarının çalışmasında ise rekürrens sonrası sağkalım oranı %43.6 olarak bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında lazer cerrahisi sonrası hastaların özellikle ilk iki yıl boyunca yakın poliklinik takibine alınması gerektiği düşünülmektedir.

Larenks kanserlerinden hastalıksız yaşam süresini, sağkalımı ve organ korunmasını arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden faktörler detaylı incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu, histolojik differansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünülmekle birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Ancak benzer histopatolojik tanı, grade ve evresi olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışları gözlemlenebilmesi bizi farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir. Hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğunun belirlenmesi, hangi faktörlerin rekürrens gelişimini kolaylaştırdığının bilinmesi giderek önem kazanmaktadır. Uzun bir süredir birçok genetik faktörün tümör gelişimi konusunda sorumlu olduğu bilinmektedir. Tümör gelişimi; tümör supresor genler ve proto-onkogenler'deki bir sürü genetik bozukluklarla oldukça sıkı ilişkili bulunmuştur.^{21,22,23,24} Baş boyun bölgesindeki bir çok tümörde bu genetik faktörler araştırılmış ve bu faktörlerin tümör prognozu üzerine etkileri incelenmiştir. Tümör oluşumundaki bu genetik değişiklikler sonrasında artmış hücre proliferasyonu oldukça önemli bir mekanizma olup birçok yöntemle değerlendirilmektedir.³³ Artmış hücre proliferasyonun tümör prognozunu üzerine etkisi bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş olup baş boyun bölgesindeki tümörler dahil olacak şekilde pek çok tümörde incelenmiştir.³³

Larenks anatomisinin karışık ve üç boyutlu olarak canlandırılmasının güç olmasından ötürü larenks kanserlerinin davranışının tahmin edilmesi konusunda özellikle glottik bölge tümörlerinde TNM sınıflaması zaman zaman yetersiz kalmaktadır. Glottik bölge tümörlerinin yayılımı larenks anatomisi ile ilişkilidir.⁴⁸ Larinksin alt bölgerinin preoperatif ve intraoperatif değerlendirmesi TNM sınıflaması kadar önem taşımaktadır. Larenks kanserlerinde ön

kommissür tutulumunun prognoz üzerine olan etkisi konusunda literatürde görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Birçok yazar ön kommissür tutulumunun rekürrensi arttıracığını ve prognozu kötüleştireceğini savunmaktadır. Bu yazarların dayandıkları iki önemli nokta mevcuttur. Birincisi ön kommissürdeki bir tümörün tiroid kartilaja kolay bir şekilde geçiş yapabilmesidir. Bu kolay geçişin sebebi olarak vokal kordların diğer kısımlarından farklı şekilde ön kommissürün perikondrium ile kaplı olmaması düşünülmektedir.^{76,77,78,79,81} İkinci önemli nokta ise endoskopik cerrahi sırasında ön kommissürün ekspozisyonunun bazı hastalarda zor sağlanabilmesi ve bunun cerrahi sırasında sürekliliğinin sağlanamaması olarak düşünülmektedir.^{76,77,78,79,80} Glottik bölge tümörlerinin lateral yayılımı sırasında ventrikül tabanının, ventriküler bandların ve subglottik bölgenin yüzeyel veya derin tutulumu görülmektedir. Bu seviyede tam bir anatomik bariyer olmamasından ötürü tümörün supraglottik ve subglottik bölgeye submukozal uzanımı ile tümör hızlı bir şekilde transglottik hale geçmektedir. Tümör ilerleyişi arttıkça lezyon ekstralaringeal dokulara da uzanıp prognozu kötüleştirebilmektedir.⁵² Bu durumdan ötürü, rekürrensi arttırabileceği düşünülen lezyonun ön kommissür, ventrikül ve subglottik bölgeye uzanımının detaylı olarak incelenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda bu üç bölgenin tutulumu her iki grupta detaylı olarak incelendi. Sonuç olarak hem ön kommissür hem de ventrikül tutulumu rekürrens gösteren hasta grubunda daha yüksek olarak bulundu. Fakat sadece ventrikül tutulumu istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi.(p=0.025) Mortuaire⁴⁹ ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları 110 hastalık çalışmada 22 hastada rekürrens gelişmiş olup bu hastaların 12'sinde (%54) ön kommissür tutulumu saptanmıştır. Ancak ön kommissür tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Chone⁸³ ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmada ön kommissür tutulumu olan 24 hastanın 5'inde (%21) lokal rekürrens gözlenirken, ön kommissürün tutulmadığı 24 hastanın sadece 1'inde (%4) lokal rekürrens gözlenmiş. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir. Literatürde benzer şekilde Steiner⁵⁰ ve arkadaşlarının 2004 yılında 263 hastanın retrospektif olarak incelendiği çalışmalarında lazer mikrocerrahisinin ön kommissür tutulumundan bağımsız olarak efektif bir yöntem olarak bulmuşlardır. Peretti⁵¹ ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmalarında da ön kommissür tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da ön kommissür tutulumu ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki saptanamazken; ventrikül tutulumu lazer cerrahisi uygulanan hastalarda rekürrensi arttıran bir faktör olarak saptandı. Ventrikül tutulumunun rekürrensi arttırması ve bu nedenle prognozu kötüleştirmesinin sebebi olarak bu bölgede tam bir anatomik bariyerin

olmaması ve bu bölge tümörlerinin hızlı bir şekilde transglottik tümöre dönüşmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁵²

Subglottik bölge uzanımı olan hasta sayısının fazla olmamasından dolayı gruplar arasında anlamlı bir karşılaştırma yapılamamıştır.

Preoperatif ve intraoperatif 0°, 30°, 70° endoskopların kullanılması ve hem ön kommisür hem de ventrikül tabanının daha net olarak görülmesi için yalancı kordlardan rezeksiyon yapılması rezeksiyon kalitesini arttırabileceği nedeniyle önerilmektedir.^{14,51} Sonuç olarak lazer cerrahisi sırasında lezyonun tam olarak ekspozisyonu ve bunun sayesinde yapılacak rezeksiyonun kalitesi lokal rekürrens ile oldukça ilişkilidir. Çalışmamızda incelenen bu üç bölgenin de tutulmadığı hasta sayısı rekürrens grubunda 2 iken kontrol grubunda 12 olarak bulundu. Her ne kadar cerrahi rezeksiyonun kalitesi rekürrens ile ilişkili olarak bulunsun da hiçbir bölgenin tutulmadığı hastalarda da rekürrens gelişmesi bu durumu etkileyen birçok faktör olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde bu üç bölgenin de tutulduğu kontrol grubundaki bir hastada da herhangi bir rekürrens gelişmemesi bu durumu desteklemektedir.

Sonuç olarak ön kommisürü tutan veya ventrikül içine uzanımı olan tümörler lazer mikrocerrahisi için bir kontraendikasyon oluşturmamaktadır. Ancak bu bölgeler için endoskopik ekspozur çok daha önem kazanmakta olup, bu bölgeleri tutan tümörlerin cerrahisi daha fazla deneyim gerektirmektedir. Özellikle ön kommisür bölgesinin cerrahisi sırasında daha küçük laringoskopların kullanılması ve mikroskopta daha büyük büyütmeye geçilmesi önerilmektedir.⁸² Yine bazı vakalarda dışarıdan tiroid kartilaja bastırılması veya supraglottik bölgeden eksizyon yapılması gerekebilmektedir. Bu konuda deneyimli kliniklerde ön kommisür tutulumunun lokal rekürrensi arttıran bir faktör olmadığı düşünülmekte olup yine de hastaların rekürrens yönünden sıkı takibe alınması gerektiği düşünülmektedir. Her türlü yöntemle rağmen yeterli ekspozurun sağlanamadığı hastalarda her zaman için açık cerrahi yöntemlerin uygulanabileceği akılda tutulmalıdır.

Tümör gelişiminde rol oynadığı düşünülen tümör supresor gen mutasyonlarından en önemlisi p53 mutasyonu olarak düşünülmektedir. Bu mutasyonun göstergesi olarak p53 antikoru over-ekspresyonu bizim çalışmamızda rekürrens grubunda 9/20 (%45), rekürrens göstermeyen hasta grubunda 14/20(%70) olarak bulundu. Literatürde p53 over-ekspresyonu larenks kanserlerinde %40 ile %90 arasında değişmekte olup her iki grup literatür ile uyumlu bulundu.^{53,54,55,56,57,58} Ancak iki grubun birbiri ile karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi.(p=0.11) Literatürdeki bir çok çalışmaya bakıldığında; p53 mutasyonu için prognostik faktör olarak çok çeşitli sonuçlar elde edilmiştir. P53 over-ekspresyonu Brennan⁵⁹ ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada baş

boyun tümörlü hastalarda artmış rekürrens ile, Vielba⁶⁰ ve arkadaşlarının 2003 yılında, Pastuszewski⁶¹ ve arkadaşlarının 2007 yılında yaptıkları çalışmalarda düşük sağkalım ve düşük hastalıksız süre ile ilişkili bulunmuş ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiş. Bradford^{62,63} ve arkadaşlarının 1997 ve 1999 tarihli çalışmalarında ise artmış larenks korunması ile ilişkili bulunmuş ve Chomchai²⁶ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da artmış sağkalım ve artmış hastalıksız süre ile ilişkili bulunmuş ve iyi prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür. Kazkayasi⁶⁴ ve arkadaşlarının 2001, Klatka⁶⁵ ve arkadaşlarının 2001, Yıldırım⁶⁶ ve arkadaşlarının 2002, Luo⁶⁷ ve arkadaşlarının 2005, Çallı⁶⁸ ve arkadaşlarının 2005, Rodrigues⁶⁹ ve arkadaşlarının 2008 yıllarında yaptıkları çalışmalarda ise sağkalım, hastalıksız süre veya larenks korunması üzerine anlamlı bir etkisinin olduğunu gösterememişlerdir. Bizim çalışmamızda ise rekürrens göstermeyen kontrol grubunda p53 over-ekspresyonu daha fazla olarak saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemekteydi.(p=0.11) Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi bazı yayınlarda iyi prognoz gösteren grupta daha yüksek p53 mutasyonu sonuçları olmakla birlikte ağırlıklı olarak anlamlı farkların olmadığı makaleler mevcuttur. Literatürde böylesine heterojen sonuçların olması larenks kanserinin gelişiminin ve rekürrensini multifaktöriyel olmasından, uygulanan tedavi yöntemlerinin çok çeşitli olmasına, yapılan çalışmalarda seçilen hasta gruplarının heterojen olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca p53 mutasyonunun histolojik olarak normal tümörden uzak bölgelerden alınan biyopsilerde de gösterilmesi, bu mutasyonun tümörün oldukça erken dönemlerinde geliştiğini ortaya koymaktadır. Şu konuda ortak bir karara varılmıştır ki, bu mutasyon hastalık invazif döneme geçmeden önce ortaya çıkmaktadır ve tütün ve alkol kullanımı ile sıkı ilişkidir.^{70,71,72} P53 mutasyonu tümörün ilk evrelerinde dahi bulunmakta olup hastalığın prognozuna katkısı tartışmalıdır bu nedenle larenks kanserinde prognostik faktör olarak kullanımı konusunda daha fazla çalışmaların gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Tümör gelişiminde ve progresyonunda önemli bir rolü olduğu düşünülen artmış proliferasyonun göstergesi olan Ki-67 over-ekspresyonu bizim çalışmamızda rekürrens gösteren hasta grubunda 16/20(%80), rekürrens göstermeyen hasta grubunda 17/20(%85) olarak bulundu. Literatür incelendiğinde 2006 yılında Sun⁷³ ve arkadaşlarının yaptığı, 2007 yılında da Pastuszewski⁶¹ ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuş ve kötü prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir; ancak Rodrigues⁶⁹ ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada sağkalım üzerine herhangi bir etkisi gösterilememiştir. Pich³³ ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları baş boyun tümörlü hastalarda hücre proliferasyonun prognostik değeri konulu derlemede larenks kanseri

bölümünde toplam 2077 hastanın dahil edildiği çalışmalarda prognostik değeri gösterilmiş fakat 1212 hastanın dahil edildiği çalışmalarda ise herhangi bir prognostik değeri gösterilememiştir. Ayrıca literatürde Ahmed⁷⁴ ve arkadaşlarının yaptığı 2008 tarihli çalışmasında Ki-67 over-ekspresyonunun artmış radyosensitive ile ilişkisi gösterilmiş ve yüksek oranda Ki-67 ekspresyonu olanların radyoterapiye daha hassas olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise Ki-67 over-ekspresyonu her iki grupta yüksek oranlarda bulunmuş olup iki grup arasında anlamlı bir farklılık gösterilememiştir.(p=0.677) Artmış proliferasyon indeksinin rekürrens üzerine anlamlı etkisinin olmadığı bu ilişkinin daha detaylı değerlendirilebilmesi için daha geniş çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Tümör gelişiminde rol oynayan bir diğer faktör de onkogenlerdir. Onkogenlerin fazla çalışması birçok kanser ile ilişkilendirilmişlerdir. Bu onkogenlerden biri de c-erbB-2 onkogeni olup bu genin aktivasyonu ise ürettiği onkoproteinin over-ekspresyonu ile gösterilebilmektedir. Larenks kanserlerinde bu onkogenin over-ekspresyonu %34 ile %55^{21,22,30,31} arasında değişmekte olup bizim çalışmamızda da rekürrens grubunda 3/20(%15), rekürrens göstermeyen kontrol grubunda ise 8/20(%40) olarak bulunmuştur. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.(p=0.077) Literatürde c-erbB-2 için hem sitoplazmik hem de membranöz boyanmalar gösterilmiş bizim çalışmamızda ise sıklıkla sitoplazmik boyanma gözlenmiştir.^{22,23,31} c-erbB-2 over ekspresyonu Tantamy³⁰ ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada kötü prognostik olarak bulunmuş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. 2001 yılında Kazkaya⁶⁴, 2008 yılında Miçozkadıoğlu⁷⁵ ve arkadaşlarının çalışmalarda ise prognoz üzerine anlamlı bir etkisi gösterilememiştir.

Elde ettiğimiz bilgiler ışığında immunohistokimyasal olarak saptadığımız p53, Ki-67 ve c-erbB-2 over-ekspresyonunun üçü de rekürrens göstermeyen hasta grubunda daha yüksek oranda saptanmış olup sadece c-erbB-2 anlamlıya yakın sonuç vermiştir. Diğerleri istatistiksel olarak anlamsız olarak bulunmuştur. Sonuç olarak bu faktörlerin larenks kanserinde rekürrens üzerine anlamlı bir etkisi saptanamamıştır. Literatürde de bu konular hakkında çok değişken sonuçlar elde edilmesi bu markerların günümüz bilgilerine göre larenks kanserinin prognozunun tahmininde güvenilir olamayacağını düşündürmektedir. Çok basamaklı bir süreç olan karsinogenezisin moleküler yapısının anlaşılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların farklı teknikler kullanılarak (ISH, FISH, PCR vb) yapılması yararlı olacaktır.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Larenks kanserinde rekürrens gösteren ve göstermeyen toplam kırk hastanın incelendiği bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Erken evre larenks kanserlerinde lazer cerrahisi onkolojik olarak güvenilir bir yöntemdir.

2. Larenks kanserlerinde lazer cerrahisi sırasındaki lezyonun eksizyon kalitesi lokal rekürrens ile ilişkilidir.

3. Larenks kanserinde ventrikül tutulumu lazer cerrahisi sonrası rekürrensi arttıran bir faktör olarak saptandı.

4. Larenks kanserinde ön kommisür tutulumu lazer cerrahisi sonrası rekürrens gösteren grupta daha yüksek oranda saptanmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

5. Larenks kanserinde immunohistokimyasal olarak p53, Ki-67 ve c-erbB2 over-ekspresyonu rekürrens göstermeyen grupta daha yüksek olarak saptanmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak bir fark gösterilemedi.

6. p53, Ki-67 ve c-erbB-2 over-ekspresyonu larenks kanserinde güvenilir bir prognostik faktör olarak saptanmadı.

7. Çok basamaklı bir süreç olan karsinogenezisin moleküler yapısını anlaşılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların farklı teknikler kullanılarak (ISH, FISH, PCR vb) yapılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Meller SM.** Functional anatomy of the larynx. *Clin North Am* **1984**;178(1):3-12
2. **Cummings CW** *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, third edition Mosby Book St Louis: **1998**:2326-2345.
3. **Koç C.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2003**: 1141-1154
4. **Koç C.** *Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi* 1. Baskı Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, **2003**: 1183-1216
5. **P Greene F, Page D, Fleming I and others.** *AJCC cancer staging manual: part II head and neck sites*, ed 6, New York, Springer Verlag, **2002**: 17-18
6. **Som ML.** Conservation surgery for carcinoma of supraglottis. *J Larygol Otol* **1970**; 84:655-661
7. **Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA.** Internal anatomy of the larynx and spread cancer. *Am Otol Rhinol Laryngol* **1989**;98:228-229
8. **Winzenburg SM and others.** Basaloid squamous carcinoma a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* **1998**; 119:471-475
9. **Malony N, Rinaldo A, Maran AGD, et al.** Epidemiology and pathogenesis of laryngeal cancer. In: Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**;482-492
10. **Sasaki CT, Carlson RD.** Malignant neoplasms of the larynx. In: Cummings CW: *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, second edition Mosby Book St Louis **1986**:1926-1954
11. **Kaufmann JA, Burke AJ.** The etiology and pathogenesis of laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North AM*,**1997**; 30: 1-19.
12. **Shah JP.** Larynx and trachea. In:Shah JP, *Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St Louis Mosby- Wolfe **1996**: 267-353
13. **Ferlito A, Friedman I, Rinaldo A.** Laryngeal epithelial changes, diagnosis and therapy. In: Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**: 579-585
14. **Remacle M, Eckel HE, Antonelli A et al.** Endoscopic cordectomy. Approposal for a classification by working comittee. European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2000**; 257:227-231

15. **Bailey BJ.** Early glottic carcinoma. In: Bailey BJ *Head and neck surgery- otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott- Raven, **1998**:1703-1738
16. **Gavilian J.** Cancer of glottis. Ferlito A, *Diseases of the larynx*. London: Arnold, **2000**: 6: 01-24
17. **Tucker HM.** Malignant neoplasms. In Tucker HM. *The Larynx*. 2nd ed. New York Thieme, **1993**: 288-323
18. **Krespi YP, Meltzer CJ.** Laser surgery for vocal cord carcinoma involving the anterior commissure *Ann Oto Rhinol Laryngol* **1989**; 1703-1738
19. **Cevanşir B, Başarer N, Yazıcıoğlu E.** Laryngectomies partielles frontolaterales et frontoanteriores. In: Sunar O, Altuğ, Devranoğlu İ, *Proceedings of the XV. World Congress of ORL Head and Neck Surgery*. Vol II İstanbul **1993**:798-801
20. **Pearson BW, Woods RD, Hartman DE.** Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing, *Laryngoscope* **1980**; 90: 1950-1961
21. **Gale N, Zidar N, Kambic V, et al.** Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 and p53 over-expressions in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol supp* **1997**; 527:105-110
22. **Krecicki T, Jelen M, Zaleska-Krecicki M.** C-erbB-2 immunostaining in laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol* **1999**;119 :392-395
23. **Luzar B, Gale N, Kambic V, et al.** Human papilloma virus infection and expression of p53 and c-erbB-2 protein in laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol* **1992**; 527 : 120-124
24. **Tomasino RM, Bazan V, Daniella E, et al.** Biological characterisation of laryngeal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res.* **1996**; 16: 2257-2268
25. **Boag G, Lee CS, Charalambous D, Rode J** p53 expression in laryngeal carcinoma. *Pathology*.**1993**; 25: 394–397
26. **Chomchai J.S, Du W, Sarkar F.H, Jacobs JR, Ensley JF, Sakr W, Yoo GH** Prognostic significance of p53 gene mutations in laryngeal cancer. *Laryngoscope* **1999**; 109:455–459
27. **Pai HH, Rochon L, Clark B, Black M, Shenouda G.** Over-expression of p53 protein does not predict local-regional control or survival in patients with early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1998**; 41:37–42
28. **Pruneri G, Pignataro L, Fracchiolla NS, Ferrero S, Capaccio P, Carboni N, Ottaviani A, Maiolo AT, Neri A, Buffa R.** p53 protein expression in laryngeal squamous cell carcinomas bearing wild-type and mutated p53 gene. *Histopathology.* **1996**; 28: 513–519
29. **Tan LKS, Dowell SP, Ogden GR** Antigen retrieval: p53 staining in benign, pre-malignant and malignant tissues of the larynx. *Clin Otolaryngol.* **1996**; 21:147–150

30. **Tantawy A, Younis L, Hamza M.** Expression of c-erbB-2 oncoprotein in cancer of the larynx in relation to invasion of the cartilaginous framework and prognosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **1999**; 256:72–77

31. **Weinstein GS, Nuamah IF, Tucker J, Montone K** Evaluation of HER-2/NEU (c-erbB-2) oncogene expression in whole organ sections of supraglottic squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **1996**; 105:275–279

32. **Padovan P, Salmaro R, Marchethi M, Padovan R.** Prognostic value of bcl-2, p53, Ki-67 in invasive squamous carcinoma of the uterine cervix. *Eur J Gynecol Oncol* **2000**;21: 267-272.

33. **Pich A, Chiusa L, Navone R.** Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Ann Oncol* **2004**; 15: 1319-1329. Review

34. **Van Diest PJ, Brugal G, Baak JPA.** Proliferation markers in tumors: interpretation and clinical value. *J Clin Pathol* **1998**; 51: 716-724.

35. **Tubiana M, Courdi A.** Cell proliferation kinetics in human solid tumors: relation to probability of metastatic dissemination and long term survival. *Radiother Oncol* **1989**;15:1-18

36. **Cattoretti G, Becker MHG, Key G et al.** Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB-1 and MIB-3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* **1992**;168:357-363.

37. **Gallo A, Marco DV.** CO₂ laser cordectomy for early stage glottic carcinoma: A Long Term Follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* **2002**; 112:370-374

38. **Ambrosch P, Rödel R, Kron M, et al.** Transoral laser microsurgery for cancer of larynx. A retrospective analysis of 657 patients(in German). *Onkologie* **2001**;7: 505-512

39. **Thomas JV, Olsen KD, Neel HB 3rd et al,** Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1994**; 120 : 264-268

40. **Giovanni A,Guelfuci B, Gras R, et al.** Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early stage carcinoma. *Laryngoscope* **2001**; 111:663-668

41. **Fein DA, Menedenhall WM, Parsons JT,et al.** T1-T2 squamous cell carcinoma of the larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1993**;25: 605-611

42. **Cellai E, Frata P, Magrini SM, et al.** Radical radiotherapy for early glottic cancer: results in a series of 1087 patients from two italian radiation oncology centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **2005**;63:1378-1386

43. **Eckel HE, Thumfart W, Jungehulsing M, et al.** Transoral Laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2000**; 257:221-226
44. **Peretti G, Piazza C, Bolzoni A, et al.** Analysis of recurrences in 322 Tis, T1 or T2 glottic carcinomas treated by carbondioxide laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* **2004**; 113:853-858
45. **Marshak G, Brenner B, Shvero J, et al.** Prognostic factors for local control of early glottic cancer: The Rabin medical center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **1999**;43:1009-1013
46. **Reedy SP, Mohideen N, Marra S, et al.** Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer. *Radiother Oncol* **1998**;47:161-166
47. **Ledda GP, Puxeddu R.** Carbon dioxide laser microsurgery for early glottic carcinoma *Arch Otolaryngol- Head Neck* **2006**;134:911-915
48. **Buckley JG, Mac Lennan K.** Cancer spread in the larynx: apathological basis for conservation surgery. *Head Neck* **2000**;22:265-274.
49. **Mortuaire G, Wiel JF, Chevalier D.** Local recurrence after CO₂ laser cordectomy for early glottic carcinoma, *Laryngoscope* **2006**;116:101-105
50. **Steiner W, Ambrosch P, Rödel RM, et al.** Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope* **2004**;114:1485-1491
51. **Peretti G, Nicolai P, Piazza C, et al.** Endoscopic CO₂ laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognosis factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* **2000**; 123:124-131
52. **Bocciolini C, Presutti L, Laudadio P.** Oncological outcome after CO₂ laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* **2005**;25:86-93
53. **Kropveld A, Slootweg PJ, Blankenstein MA, Terhaard CH, Hordijk GJ.** Ki-67 and p53 in T2 laryngeal cancer. *Laryngoscope* **1998**;108:1548-1552
54. **Polkowski W, van Lanschot JJ, Ten Kate FJ, Baak JP, Tytgat GN, Obertop H, et al.** The value of p53 and Ki67 as markers for tumour progression in the Barrett's dysplasia-carcinoma sequence. *Surg Oncol* **1995**;4:163-171
55. **Gerdes J, Becker MH, Key G, Cattorette G.** Immunohistological detection of tumour growth fraction (Ki-67 antigen) in formalin-fixed and routinely processed tissues. *J Pathol* **1992**;168:85-86
56. **Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA.** Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis* **2007**;13:126-133

57. **Mielcarek-Kuchta D, Olofsson J, Golusinski W.** p53, Ki67 and cyclin D1 as prognosticators of lymph node metastases in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* **2003**;260:549-554.
58. **Cabanillas R, Rodrigo JP, Astudillo A, Domvnguez F, Suarez C, Chiara MD.** P53 expression in squamous cell carcinomas of the supraglottic larynx and its lymph node metastases: New results for an old question. *Cancer* **2007**;109:1791-1798
59. **Brennan, J. A.; Mao, L.; Hruban, R. H.; Boyle, J. O.; Eby, Y. J.; Koch, W. M.; Goodman, S. N.; Sidransky, D.** Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* **1995**; 332:429–435
60. **Vielba R, Bilbao J, Ispizua A et al:** p53 and cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*, **2003**; 113: 167–172
61. **Pastuszewski W, Dziegiel P, Krecicki T, Podhorska-Okolow M, Ciesielska U, Gorzynska E, Zabel M.** Prognostic significance of metallothionein, p53 protein and Ki-67 antigen expression in laryngeal cancer. *Anticancer Res.* **2007** ;27:335-342
62. **Bradford CR, Zhu S, Poore J, Fisher SG, Beals TF, Thoraval D, Hanash SM, Carey TE, Wolf GT.** p53 mutation as a prognostic marker in advanced laryngeal carcinoma: Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Cooperative Study Group. *Arch otolaryngol Head Neck Surg* **1997**;123:605–609
63. **Bradford CR, Wolf GT, Carey TE, Zhu S, Poore J, Beals TF, Truelson JM, McClatchey KD, Fisher SG.** Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* **1999**;121: 534–538.
64. **Kazkayasi M, Hucumenoglu S, Siriner GI, Hucumenoglu M:** Over-expression of p53 and c-erbB-2 oncoproteins in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **2001**; 258: 329–335
65. **Klatka J:** Prognostic value of the expression of p53 and bcl-2 in patients with laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, **2001**; 258: 537–541
66. **Yildirim S, Cermik H, Isitmangil T et al:** Significance of p53 and bcl-2 immunoexpression in the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma. *J Int Med Res*, **2002**; 30: 597–600
67. **Luo K, Wang Z, Wang N, Zhang X, Yang J.** Effect of expression of p53 in squamous cell carcinoma of larynx and mucosa adjacent in tumor on the biological behavior. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* **2005**; 19:405-408.
68. **Calli C, Calli A, Pinar E et al:** Expression of Ki-67 and p53 in laryngeal squamous cell carcinomas. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg*, **2005**; 15: 9–13
69. **Rodrigues RB, Motta Rda R, Machado SM, Cambruzzi E, Zettler EW, Zettler CG, Jotz GP.** Prognostic value of the immunohistochemistry correlation of Ki-67 and p53 in squamous cell carcinomas of the larynx. *Braz J Otorhinolaryngol.* **2008**;74:855-859.

70. **Nees M, Homann N, Discher H, Andl T, Enders C, Herold-Mende C, Schuhmann A, Bosch FX.** Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients: a possible molecular basis for the development of multiple tumors. *Cancer Res* **1993**;53:4189–4196.
71. **Waridel F, Estreicher A, Bron L, Flaman JM, Fontollet C, Monnier P, Frebourg T, Iggo R.** Field cancerisation and polyclonal p53 mutation in the upper aero-digestive tract. *Oncogene* **1997**;14:163–169
72. **Van Houten VM, Tabor MP, van den Brekel WM, Denkers F, Wishaupt RGA, Kummer JA, Snow GB, Brakenhoff RH.** Molecular assays for the diagnosis of minimal residual head-and-neck cancer: methods, reliability, pitfalls, and solutions. *Clin cancer Res* **2000**;6: 3803–3816.
73. **Sun D, Wang Y, Liu H, Kong W, Liu B.** Prognostic value of Ki67 and VEGF in squamous cell carcinoma of larynx. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* **2006** ;20:246-248.
74. **Ahmed WA, Suzuki K, Imaeda Y, Horibe Y.** Ki-67, p53 and epidermal growth factor receptor expression in early glottic cancer involving the anterior commissure treated with radiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* **2008**; 35:213-219.
75. **Micozkadioğlu D, Unal M, Pata YS, Baştürk M, Cinel L.** Prognostic value of expression of p53 , proliferating cell nuclear antigen, and c-erbB-2 in laryngeal carcinoma. *Med Sci Monit.* **2008**; 14 :299-304
76. **Motta G, Esposito E, Motta S, et al.** CO2 laser surgery in the treatment of glottic cancer *Head Neck* **2005**;27:556-574
77. **Ferri E, Armato E.** Diode laser microsurgery for treatment of Tis and T1 glottic carcinomas. *Am J Otolaryng* **2008**;29:101–105
78. **Motta G, Esposito E, Cassiano B, Motta S.** T2–T2–T3 glottic tumors: fifteen years experience with CO2 laser. *Acta Otolaryngol Suppl* **1997**; 527:155–159.
79. **Chevalier d, Beatse V, Darras JA, Desaulty A, Piquet JJ.** Surgical treatment of T1–T2 glottic carcinomas. *Acta Oto Shino Laryngol Belg* **1999**;53:179–180.
80. **Shapshay SM, Wang Z, Rebeiz EE, Perrault Jr DF, Pankratov MM.** A combined endoscopic CO2 laser and external approach for treatment of glottic cancer involving the anterior commissure: an animal study. *Laryngoscope* **1996**;106:273–279.
81. **Manola M, Moscillo L, Costa G, Barillari U, Lo Sito S, Mastella A, Ionna F.** Conservative laser microsurgery for T1 glottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* **2008**;35:141–147
82. **Rödel R, Steiner W, Müller R, Kron M, Matthias C.** Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: Involvement of the anterior commissure *Head Neck* **2009**; 31: 583-592

83. **Chone CT, Yonehara E, Martins JE, Altemani A, Crespo AN.** Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* **2007**; 133:882-887.
84. **Eckel HE.** Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* **2001**; 110:7-15.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Erdinç ÇEKİÇ

Doğum yeri ve tarihi: Antakya 08.12.1982

Medeni durumu: Evli

Adres: Yeni baraj mahallesi 68050 sokak Yıldırım Apt. Kat:5 No:5 Adana

Telefon: 0(535) 810 87 12

Fax: -

E posta: erdinc82@gmail.com

Mezun olduğu tıp fakültesi: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce 2006)

Varsa mezuniyet derecesi: -

Dernek üyelikleri: Çukurova KBB Derneği

Alınan burslar: -

Yabancı Dil(ler): İngilizce