



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KANSER KÖK HÜCRE BELİRTECİ OLAN CD133
EXPRESYONUNUN LARİNGS KANSERLERİNDE
RADYOTERAPİ CEVABINDAKİ ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emrah GÜLMEZ

KAYSERİ-2019



**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**KANSER KÖK HÜCRE BELİRTECİ OLAN CD133
EXPRESYONUNUN LARİNGS KANSERLERİNDE
RADYOTERAPİ CEVABINDAKİ ROLÜ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Hazırlayan
Dr. Emrah GÜLMEZ**

**Danışman
Prof. Dr. İmdat YÜCE**

KAYSERİ-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlık ve yapım aşamalarında bana yol gösteren ve yardımcı olan, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım ve kıymetli hocam Prof. Dr. İmdat Yüce'ye,

Bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan değerli hocalarım Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Yaşar Ünlü' ye, Prof. Dr. İbrahim Ketenci'ye, Prof. Dr. Mehmet Akif Somdaş'a, Prof. Dr. Sedat Çağlı'ya, Öğr. Gör. Dr. M. İlhan Şahin'e ve Öğr. Gör. Dr. Alperen VURAL'a

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bana her türlü desteği sağlayan tüm araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görev yapan diğer tüm personel arkadaşlara,

Tüm hayatım boyunca maddi ve manevi destekleriyle hep yanımda olan aileme,

TEŞEKÜRLERİMİ SUNARIM

Dr. Emrah GÜLMEZ

Ocak 2019, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Larenks Embriyolojisi	3
2.2. Larenks Anatomisi	3
2.3. Larenks Kanseri	10
2.4. Larenks Kanserinde Tanı	14
2.5. Larenks Kanserinde Görüntüleme.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Hasta Seçimi.....	25
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama.....	26
3.3. Skor Değerlendirilmesi	27
3.4. İstatiksel Değerlendirme	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
TEZ ONAY SAYFASI	62

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ATP	: Adenozin trifosfat
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
HPV	: Human Papilloma Virüs
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
N	: Nodal
RT	: Radyoterapi
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
T	: Tümör
TNM	: Tümör Nod Metastaz

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.	Hastaların nüks durumuna göre dağılımı.....	28
Şekil 2.	Hastaların yaşa göre dağılımı.....	29
Şekil 3.	Larenksin skuamöz hücreli karsinoma ait mikroskopik görünüm.....	29
Şekil 4.	Larenksin skuamöz hücreli karsinoma ait mikroskopik görünüm.....	30
Şekil 5.	İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre zayıf (+) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi.....	31
Şekil 6.	İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre orta (++) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi	31
Şekil 7.	İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre güçlü (+++) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi	32
Şekil 8.	CD133 pozitifliği ile genel sağ kalım arasındaki ilişki.....	35
Şekil 9.	CD133 pozitifliği ile hastalısız sağ kalım süresi arasındaki ilişki	36
Şekil 10.	CD133 pozitifliği ile hastaların larenksi ile geçirdiği süre arasındaki ilişki Prognostik faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.	37

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Evrelendirme tablosu	18
Tablo 2. Hastaların CD133 skorlarının dağılımı	30
Tablo 3. Nüks gösteren hastalarda uygulanan ikinci tedaviler	32
Tablo 4. Hastaların nüks olup olmaması ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı	33
Tablo 5. Hastaların ex olup olmaması ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı	33
Tablo 6. Hastaların T evrelendirmesi ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı	34
Tablo 7. Hastaların 60 yaşına göre ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı	34
Tablo 8. Larenks kanserlerinde prognostik değeri araştırılan çeşitli tümör belirteçleri	41

KANSER KÖK HÜCRE BELİRTECİ OLAN CD133 EXPRESYONUNUN LARINKS KANSERLERİNDE RADYOTERAPİ CEVABINDAKİ ROLÜ

ÖZET

Amaç: Erken evre glottik larinks kanserlerinde immunohistokimyasal olarak CD133 pozitifliği ile radyoterapi cevabı arasındaki ilişkinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Primer tedavisi radyoterapi olan 37 adet erken evre glottik larinks kanseri hastası değerlendirildi. En az 3 yıllık düzenli takipleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce larenkse yönelik kemoterapi alan veya cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalar nüks olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup immünohistokimyasal yöntemle CD133 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların onunda nüks oldu ve bunların 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif, 3 tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks görülmeyen 27 hastanın, 16 (%59) tanesinde CD133 pozitif, 11 (%41) tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks olan 10 hastanın 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif olarak bulunmasına rağmen; nüks olan ve nüks olmayan iki hasta grubu arasında CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Erken evre glottik larinks kanserlerinde radyoterapi cevabı ve CD133 boyanması arasında bir ilişki bulunmadı. Literatürdeki; erken evre glottik larenks kanseri hastalarının, CD133 pozitifliği ile radyorezistans ilişkisinin karşılaştırıldığı en fazla hasta sayısına sahip çalışmadır. Çok basamaklı bir süreç olan karsinogenezisin moleküler yapısının anlaşılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılması ve farklı belirteçlerin değerlendirilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: CD133, kanser kök hücre, larenks kanseri, radyoterapi

THE ROLE OF CD133 EXPRESSION OF CANCER STEM CELLS ON RADIOTHERAPY ANSWER IN LARENGEAL CANCER

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between CD133 positivity and radiotherapy response in early stage glottic laryngeal cancers.

Materials and Methods: Thirty three patients with early-stage glottic laryngeal carcinoma who were treated with primary radiotherapy were evaluated. Patients with regular follow-up of at least 3 years were included in the study. Patients who had previously received chemotherapy for laryngeal surgery or underwent surgery were not included in the study. The patients were divided into two groups as recurrent and non-recurrent. These two groups were compared in terms of CD133 expression by immunohistochemical method.

Results: Ten patients had recurrence and 7 (70%) had CD133 positive and 3 had CD133 negative. Of 27 patients who had no recurrence, 16 (59%) had CD133 positive and 11 (41%) had CD133 negative. 7 (70%) of 10 patients with recurrence were found to be positive for CD133; There was no statistically significant difference between two recurrent and non-recurrent patient groups in terms of CD133 positivity.

Conclusion: There was no correlation between radiotherapy response and CD133 staining in early-stage glottic laryngeal cancers. In the literature; early stage glottic laryngeal cancer patients, CD133 positivity and radioresistance relationship is the most number of patients to compare the study. In order to understand the molecular structure of carcinogenesis, which is a multi-step process, it will be useful to conduct studies involving more patient numbers and to evaluate different markers.

Key words: CD133, cancer stem cell, laryngeal cancer, radiotherapy

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Larinks kanserleri baş boyun malign neoplazileri içinde sık görülen kanserlerden biri olup tüm baş boyun kanserlerinin %25'ini oluşturur (1). Larinks kanserlerinin büyük bir kısmı glottik kanserleridir (%55-75). Erken evre glottik tümörlerde cerrahi ya da radyoterapi tek başına kullanılabilir. Bu kanserlerde tedavi oranları yüksek olsa da optimal tedavi tartışmalıdır (2, 3).

Larenks kanserinde tümörün nasıl davranacağı konusundaki düşüncemizi ve tedaviyi, TNM evrelemesi, ile histolojik derecelendirme sistemi yönlendirmektedir. Fakat aynı yaş grubu ve lokalizasyondaki tümörlerde, benzer tedavi girişimleri yapılmasına rağmen farklı sonuçlar alınması, bu sınıflamaların çok yeterli olmadığını göstermektedir. Bu da araştırmacıları yeni prognostik faktörlerle ilgili incelemelere yöneltmiştir. Moleküler ve immunohistokimyasal tümör belirleyicileri bu faktörler arasında önemli yer tutar (4). Larenks kanserinde prognostik belirteç çalışmalarının amacı, kanser önleyici tedavilerin geliştirilmesi, larenks kanserinde sık rastlanan nüks ve sekonder kanserlerin önceden tahmin edilmesi ve hangi durumlarda ne tipte tedavi yapılacağını belirleyerek morbiditenin ve mortalitenin önlenmesidir (4, 5).

Kanser kök hücreleri, kendi kendini yenileyebilme ve tümör içinde birçok farklı hücre tipine farklılaşma özelliğine sahip olan kanser hücrelerinin alt gruplarıdır (6). Kanser kök hücresi, kanseri başlatan hücre olarak da bilinmektedir (7). Hangi kanser kök hücre belirtecinin tedavi cevabında önemli olduğu tedaviye yön verebilir. Bu amaçla çeşitli

kök hücre belirteçleri kullanılmış ve bunlardan biri de CD133 tür. CD133 pozitif kanser kök hücrelerinin kanser oluşumunda etkin olduğu bilinmektedir.

Larinks kanserlerinde, kanser kök hücre belirteci olarak CD133 ün kullanılabilceğı çalışmalarda gösterilmiştir (8, 9). Ayrıca kanser kök hücrelerinin hücre kültürlerinde tedavilere direnç gösterdiği bilinmektedir (9, 10).

CD133 pozitif larinks kanserlerinin klinik önemi henüz aydınlatılmamıştır. Hücre kültür çalışmalarında, CD133 pozitif larinks kanser hücrelerinin radyoterapiye direnç gösterdiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada CD133 pozitifliği ve radyoterapi cevabı arasındaki ilişkiye bakılacaktır. Bu ilişki erken evre glottik larinks kanserlerinin tedavisinin planlanmasında yol gösterici olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Larenks Embriyolojisi

Larenks iki farklı taslaktan gelişir. Bukko-farengeal tomurcuktan (üçüncü ve dördüncü brankiyal ark) supraglottis, trakeobronşial tomurcuktan (beşinci ve altıncı brankiyal arklardan) ise glottis ve subglottis gelişim gösterir. Postnatal dönemde gelişmeye devam eder, larenks kıkırdakları 25 yaş civarında kemikleşmeye başlar ve 65 yaş civarında bu kemikleşme tamamlanır (11).

2.2. Larenks Anatomisi

Larenks Kıkırdakları

Larenks kıkırdakları larenksin iskeletini oluşturur. Tek ve çift kıkırdaklar olarak ikiye ayrılırlar.

Tek Kıkırdaklar

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

Tiroid Kıkırdak: İki laminadan oluşan hyalin yapıda perikondrium ile kaplı en büyük kıkırdaktır. Yunanca thyeros yani kalkan kelimesinden köken alır. Larenksi darbelerden korur. Her iki laminanın arka sınırında yukarı ve aşağı doğru uzantıları vardır. Aşağı doğru olan uzantıya inferior kornu, yukarı doğru olan uzantıya süperior kornu denir. İnférieur kornu, krikoid kıkırdak ile eklemleşirken, süperior kornu ligaman aracılığıyla hyoid kemiğe bağlanır. Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzeyi perikondrium ile kaplıdır. Dış perikondrium iç perikondriyuma göre daha zayıf yapılmıştır. Kıkırdağın iç yüzeyi

oldukça düzdür. İç yüzde tiroid çentik ile alt kenar arasındaki bölgenin ortasına denk gelen bölgede küçük bir kabartı bulunur. Buraya ön kommisür tendonu (Broyle Ligamanı) yapışır. Perikondrium içermeyen bu bölge kanser invazyonu için önemlidir. Epiglotun petiolusu bu noktanın yaklaşık bir cm kadar üzerine tiroepiglottik ligaman ile yapışır. Broyle ligamanı kan ve lenfatik damarlar içerir ve larengeal neoplazmların yayılımına karşı önemli bir bariyer oluşturur. Tiroid kıkırdağın üst kenarına tirohyoid membran, alt kenarına krikotiroid membran ve ligaman yapışır. Ergenlikte alt kenardan yukarıya doğru kemikleşmeye başlar ve 20-30 yaşlar arasında kemikleşmesi tamamlanır (3, 12).

Krikoid Kıkırdak: Larenksin en güçlü kıkırdağıdır. Yunanca krikos yani halka anlamına gelmektedir. Bu kıkırdakta tiroid kıkırdak gibi hyalen yapıdadır. Larengeal iskeletin tek halka tarzında destekçisidir. Arka-dış tarafta tiroid kıkırdak ile arka üst kısımda aritenoid kıkırdaklar ile eklem yapar. Ön-orta hatta tiroid kıkırdak ile krikoid kıkırdak arasında krikotiroid membran uzanır ve acil hava yolu problemlerinde krikotirotomi buradan açılır (3, 12).

Epiglot: Fibroelastik kartilaj yapısında, yaprak şeklindedir. Yutma sırasında larenks ön üste doğru yükselir, epiglot ana fonksiyonu olan yutulan maddenin aditusu girişini engeller. Epiglot üstte hyoepiglottik ligaman ile hyoid kemiğe, aşağıda tiroepiglottik ligaman ile küçük dar kısmı olan petiolünden ön kommisür üzerinde tiroid kıkırdağa bağlanır. Epiglottun yüzeyinde çok sayıda delik vardır. Epiglot yüzeyindeki bu delikler, kanserin epiglotun bir yüzünden diğerine yayılımına potansiyel oluşturur (12).

Çift Kıkırdaklar

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

Aritenoid kıkırdaklar: Çoğunlukla hyalen kıkırdak yapısında olan, larenksin açılıp kapanmasından sorumlu kartilajdır. Piramit şeklindedir ve ön uzantısı olan processus vokalis vokal kordların arka ucu ile birleşir. Yan yüzleri ise processus muskularis olarak adlandırılır ve larenks iç kaslarının yapışma noktasını oluşturur. Otuzlu yaşlarda kemikleşir (12).

Kornikulat Kıkırdaklar: Santorini kıkırdağı da denilir. Aritenoid kıkırdaklarının tepesi ile eklem yapar (3).

Kuneiform Kıkırdaklar: Wrisberg kıkırdağı da denilir. Kornikulat kıkırdağın hemen önünde ariepiglottik plika içinde olup destek görevleri vardır. Diğer kıkırdaklarla eklem yapmaz (3).

Hyoid Kemik: Tam olarak larenksin bir parçası değildir ancak larengeal fonksiyonlarda yer alır. Tiroid kıkırdağın hemen üzerinde 3. servikal vertebra seviyesinde bulunur. Gövdesinin her iki tarafında kornu majus ve kornu minus olarak adlandırılan boynuzları vardır. Preepiglottik mesafenin ön bölümünü oluşturur. Tirohyoid membran ve süperior kornu ile tiroid kıkırdağa tutunur. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar arasında asılıdır (3).

Larenks Eklemleri

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

Krikotiroid Eklem: Tiroid kıkırdağın alt kornusu ile krikoid kıkırdağın eklem yüzeyi arasında bulunur. Rotasyon ve kayma hareketi yapar.

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

Larenks Ligamentleri ve Membranları

Hiyoepiglottik ligament, epiglotun ön yüzü ile hiyoidin arka üst parçasında yer alır. Krikotrakeal ligament, krikoid ile birinci trakea halkası arasındadır. Farengoepiglottik ligament, epiglotun yan kenarlarından yanlara farenks fasyasına doğru uzanır. Krikotiroid membran, tiroid kartilaj alt kenarından krikoid kartilajın üst kenarına kadar uzanır. Tirohyoid membran, tiroid kıkırdağın üst kenarından başlayıp hiyoidin üst kenarında sonlanır. Krikovokal membran (konus elastikus), glottik ve subglottik mesafeyi paraglottik mesafeden ayırır. Kuadranguler membran epiglotun serbest kenarına tutunarak başlar ve arkaya doğru ilerleyerek aritenoid kıkırdağın medial yüzüne yapışır (11).

Larenks Kasları

Larenksin kasları intrinsik ve ekstrinsik kaslar olarak iki grupta incelenmektedir.

Ekstremsik Kaslar: Larenksin bir bütün halinde hareketi ve fiksasyonu ile ilgilidir. Suprahyoid ve infrahyoid kaslar olarak iki gruba ayrılır. Suprahyoid kaslar hyoid ve larenksi yukarı ve öne, infrahyoid kaslar ise aşağı çeker.

Geniohyoid, mylohyoid, stilohyoid ve digastrik kaslar suprahyoid kaslardır. Omohyoid, sternohyoid sternotiroid, tirohyoid kaslardır.

İntrensik Kaslar: Larenks fonksiyonlarından esas sorumlu kaslardır. Krikotiroid kas hariç diğer kaslar rekürren larengeal sinir tarafından innerve olur.

Abdüktör Kaslar: Posterior krikoaritenoid kas vokal kasın vokal kordların tek abdüktör kasıdır. Bu kasın hareketi ile vokal kordlar birbirinden uzaklaşır, uzar ve gerginleşir.

Addüktör Kaslar: Vokal kordları birbirine yaklaştırır. Lateral krikoaritenoid, tiroaritenoid ve interaritenoid kaslardır.

Tensör kaslar: Krikotiroid kas ve vokalis (internal tiroaritenoid) kasıdır (3).

Larenks Damarları

Larenksin kanlanması süperior ve inferior tiroid arterin larengeal dallarından sağlanır. Süperior larengeal arter, süperior larengeal sinir ile birlikte tirohyoid membranı delerek larenkse girer. Vokal kordların üzerinde ki bölgeyi kanlandırır. Tiroservikal trunkusun inferior tiroid arter dalının bir devamı olan inferior larengeal arter, rekürren sinir ile birlikte trakea ve özafagus arasındaki olukta yukarı doğru çıkar. Vokal kordların serbest kenarlarının altında kalan bölümü kanlandırır. Venöz drenaj arterlere eşlik eder. Süperior ve inferior larengeal venler aracılığı ile internal juguler ven ve tiroservikal trunkusa boşalır (3).

Larenksin Sinirleri

Süperior larengeal sinirin internal dalı; supraglottik mukoza, tiroepiglottik ve krikoaritenoid eklemine duyuşal innervasyonunu sağlar. Süperior larengeal sinirin

eksternal dalı; krikotiroid kasın motor, anterior subglottik mukoza ve krikotiroid eklemin duysal innervasyonunu sağlar.

İnferior larengeal sinirin anterolateral dalı; krikotiroid kas haricindeki tüm intrensek kasların motor innervasyonunu, posteromedial dalı; subglottik mukozanın duysal innervasyonunu sağlar. İnteraritenoid kas, inferior larengeal sinirden iki taraflı uyarı alan tek kastır.

Süperior ve inferior larengeal sinirin anastomoz yapması ile oluşan Galen siniri ise subglottik bölgenin duysal innervasyonunu ve aortik kavsın kemoreseptörlerinin ve baroreseptörlerinin innervasyonunu sağlar (3).

Larenks Lenfatikleri

Glottik bölgenin lenfatik drenajının çok az olduğu ya da olmadığı kabul edilmektedir. Larengeal lenfatiklerin en yoğun olduğu supraglottik bölgenin lenfatik drenajı tirohiyoid membranı geçerken üst ve orta derin servikal zincire doğru olur. Subglottik bölgenin lenfatik drenajı krikotiroid membranı geçerek önce pretrakeal ve prelarengeal, buradan da orta derin servikal zincire doğru olmaktadır (3).

Larenks Boşluğu

Larenks kavitesi farenksle ilişkili olan larengeal girişten, krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar devam eder. Endolarenkste kenarlardan kaynaklanıp ve iç kısma doğru uzanan sağlı sollu bir çift plika vardır. Üstteki plikalara band ventrikül, alttakine vokal kord denir. Vokal kordlar larenksi üç bölgeye ayırır (3).

Supraglottik Bölge

Epiglotun suprahyoid, infrahyoid bölümleri, preepiglottik bölge, ariepiglottik plikalar, iki aritenoid, band ventriküler bu bölgededir. Vallekula orofarenkse aittir. Alt sınır olarak ventrikül apeksinden geçen horizontal düzlem kabul edilir (13). Supraglottik kanserlerde marjinal zon önemli bir bölgedir. Bu bölgeden gelişen kanserler daha agresiftir. Bu bölgeye suprahyoid, epiglot ve ariepiglotik plikalar dahildir (3).

Vestibulum Larenks: Larengeal kavitenin farenkse açıldığı boşluktur. Bant ventrikül ile larenks girişi arasındadır. Bu boşluk önde epiglotun serbest kenarları ile yanlarda ariepiglottik plikanın serbest kenarları ile arkada aritenoid kıkırdaklar ve bunların arasında seyreden aritenoid kaslar ile sınırlıdır (3).

Bant Ventrikül: Bant ventrikül önde petiolun hemen altına, yanlarda tiroid kıkırdağa ve arkada aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzüne yapışır (3).

Ventrikül: Bant ventrikül ile vokal kordların üst sınırı arasındaki mesafedir (3).

Larengeal ventrikülün ön kısmından başlayan, koni şeklinde tiroid kartilaj ile bant ventriküller arasında yer alan bir boşluk vardır ve sakkül denir. Sakkülde çok sayıda minör tükrük bezi bulunur ve vokal kordları nemlendirmek için mukozal yüzeye açılır. İki bant ventrikül arasındaki açıklığa rima vestibüli adını alır. Vokal kordların serbest kenarları arasındaki açıklığa ise rima glottis denir. Bant ventrikül yutma ve glottal kapanma sırasında önemli rol oynar. Vokal kordlar ise ses oluşumu ve alt solunum yollarının korunması ile ilişkilidir (3, 12).

Glottik Bölge

Glottik bölge, vokal kordlar, anterior ve posterior kommissürleri içerir. Alt sınır apeksin bir cm altından geçen horizontal çizgidir. Vokal kordlar, tiroid kıkırdağın açısının orta kısmından aritenoid kıkırdağın vokal çıkıntısına uzanan iki beyaz banttandır. Vokal kordlar ön kommissürde fikse, arka kommissürde ise hareketlidir. Kan damarları açısından fakir olduğu için parlak beyaz görünümü vardır (3, 12).

Subglottik Bölge

Glottik bölgenin alt sınırından krikoid kartilajın alt kenarına kadar uzanan bölgedir. Genellikle glottik kanserler bu bölgeye uzanır. Primer olarak burdan başlayan tümörler son derece nadirdir (3).

Potansiyel Boşluklar

Pre-epiglottik Boşluk: Önde tiroid kıkırdağın üst kısmı ve tirohyoid membran, üstte hyoepiglottik bağ ve vallekula mukozası, arkada epiglot ve kuadrangular membran ve

aşağıda petiolün tiroid kıkırdak iç perikondriyumuna yapıştığı yerle sınırlıdır. Lateralde paraglottik boşluk ile devamlıdır. Bu alandaki tümörler, supraglottik bölgeye ve paraglottik bölgeye yayılmaya meyillidir (3, 12).

Paraglottik Boşluk: Anterolateralde tiroid kıkırdak, inferomedialde konus elastikus, medialde ventrikül ve kuadrangüler membran, arkada fossa priformis mukozası ile sınırlıdır. Bu boşluk krikotiroid boşluk vasıtasıyla boynun paralarengeal yapıları ile devam eder. Paraglottik boşluk seviye olarak vokal kordların hem alt hem üst kesiminde yer aldığından tümörlerin transglottik ve ekstralarengeal yayılımlarında önemlidir. Ön üst kısmında preepiglottik boşlukla ilişkilidir (3, 12).

Reinke Boşluğu: Vokal kordların epitel ile vokal bağlar arasında yer alan subepitelyal bir boşluktur. Kord kanserlerinin bu aralığa girmesi lenfatik geçişin başladığını gösterir (3, 12).

Larenks Mukozası

Larenks mukozası silyalı çok katlı kolumnar epitel ve çok katlı yassı epitelden 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 döşelidir. 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, 12).

Larenks Histolojisi

Sadece vokal kord larenksin vibratuar hareketlerine katılır. Bu yapı ön kommissürden aritenoidin vokal proçesine kadar uzanır. Vokal kordlar aşağıdaki yapılardan oluşan katmanlı bir yapıdır (3).

1. Keratinize olmayan çok katlı yassı epitel
2. Lamina proprianın yüzeysel 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

Larenks Fonksiyonları

- a) Hava Yolunun Korunması: Larenks bir sfinkter gibi davranarak yutma sırasında akciğerlere hava dışında herhangi bir madde kaçışını önler. Larenksin kapanması, rima glottisin kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenini kapatması olmak üzere üç basamakta oluşur.
- b) Solunum: Gaz değişimine ve asit baz dengesine yardımcı olur.
- c) Ses oluşumu
- d) Göğüs kafesinin fiksasyonu
- e) Deglutisyon (Yutmaya yardımcı rolü)
- f) Ekspektorasyon (Öksürük)
- g) Sirkülasyon (Dolaşıma yardımcı rolü)
- h) Emosyon: Kişinin psikolojik durumuna göre larenkste ses değişiklikleri olur (3, 12).

2.3. Larenks Kanseri

Larenks kanseri erken tanı konulup, uygun tedavi yapıldığında iyileşme şansı yüksek bir malignitedir. Tüm malignitelerin yaklaşık %2-5'ini oluşturur. Baş boyun kanserleri arasında deri kanserlerinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Son yıllarda bayanlarda da görülme sıklığı artmaktadır.

Larenks kanserlerinin büyük bir kısmı glottik kanserlerdir. Supraglottik kanserler ikinci sıklıktadır. En az subglottik tümörler izlenir (13, 14).

Larenks Kanseri Risk Faktörleri

Larenks kanseri multifaktöriyel bir hastalıktır. Bunların en önemlileri, alkol ve sigara kullanımı ile iş ortamında çeşitli toksik maddelere maruz kalınması gibi davranışsal ve

çevresel risk faktörleridir. Düşük eğitim düzeyi, papilloma virüs enfeksiyonu ve gastroözofagiyal reflü bazı çalışmalara göre kofaktörlerdir. Öte yandan taze sebze ve meyvedan zengin diyetin koruyucu etkisi olduğu öne sürülmüştür (15, 16).

Sigara:

Larenks ve genel olarak tüm skuamöz hücreli baş boyun kanserlerinin gelişiminde en önemli risk faktörü sigaradır. Larenks kanserli hastaların %95'inde sigara içme öyküsü mevcuttur (17).

Baş boyun kanserli hastalarda, sigara içmeyi bıraktıktan sonra senkron veya metakron ikinci kanser görülme sıklığı sigarayı bırakmayanlar ile farklı bulunmamıştır. Araştırmalara göre hücre içinde kritik düzeylerde kümülatif ve persistan hasar oluştuktan sonra sigarayı bırakmanın etkisi pek azdır (18).

Araştırmalar tütünde kansere neden olan primer maddenin nikotin olmadığını, aromatik heterosiklik radikaller ve epoksitler gibi çok sayıda başka karsinojenlerin olduğu gösterilmiştir (19).

Alkol

Sigara ve alkol, kanser gelişimi açısından bağımsız risk faktörleridir. Kombine alkol ve tütün kullanımının aditiften çok multiplikatif etkisi olduğu gösterilmiştir (20).

Diyet

Lifli gıda tüketimi arttıkça, larenks kanseri riskinin azaldığı, özellikle sebze ve meyveden zengin diyetle bu azalmanın daha daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde çok kullanılmayan betel quid yapraklarının çiğnenmesi ve mate çayı tüketimi de larenks kanseri ile ilişkilendirilmiştir (21).

Çevresel Faktörler

Larenks kanseri gelişimde mesleki ve çevresel faktörler rol oynayabilir. Larenks kanseri gelişiminde polisiklik aromatik bileşikler, çimento ve metal tozları, asbest ve verniğe maruz kalma etkili olabilir (15).

Viral Risk Faktörleri

Herpes simplex enfeksiyonu ile larenks lökoplakileri ve kanseri arasında ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Larenks kanserinde Human Papilloma Virus enfeksiyonunun rolü tam bilinmemektedir (22).

Gastroözofagiyal ve Larengofarengeal Reflü

Gastroözofagiyal reflü ve larengofarengeal reflünün, sigara ve alkol kullanmayan hastalarda tek başına, kullananlarda ise bu ajanların reflü yapıcı etkileri ile birlikte, larenks kanseri etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (23).

Radyasyon

İyonize radyasyonun larenks kanseri için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Respiratuar papillomatozisten larenks kanseri gelişen olguların çoğunun papillomları için radyoterapi almış olduğu görülmüştür. Larenks kanserinde, radyoterapiden yıllar sonra oluşan tümörlerin, rekürren tümör değil radyasyona bağlı oluşan ikinci primer tümör olduğu savunulmaktadır (24).

Histopatoloji

Tüm larenks malignitelerinin %95-98'i yassı hücreli kanserdir. Diferansiyasyon derecesi farklılık göstermekle birlikte, glottik kanserler daha iyi diferansiyedir. Bununla birlikte larenkste bulunan hücre tiplerine bağlı olarak düşük oranlarda diğer patolojiler de izlenebilir. Bunlar arasında epitelyal kaynaklı (verrüköz yassı hücreli, bazaloid yassı hücreli), nöroendokin kaynaklı (karsinoid tümör, küçük hücreli karsinom), müköz gland kaynaklı (adenokarsinom, adenoid kistik karsinom, mukoepidermoid karsinom), melanosit kaynaklı, mezenkimal kaynaklı (fibrosarkom, kondrosarkom), ve lenforetiküler kaynaklı (lenfoma, plazmositoma) tümörler düşük oranlarda yer alır (14).

Larenks Kanseri Yayılım Yolları

Larenks kanseri kaynaklandığı bölgeye göre farklı davranış paterni gösterir. Ligamanlar ve kıkırdak yapılar direnç bölgeleridir. İnvazyon olması kötü prognoz göstergesidir. Perinöral yayılım nadirdir (14).

Lokal Yayılım

Supraglottik tümörler: Bu tümörler vallekuladan dil köküne, ariepiglottik plikadan priform sinüse yayılırlar. İleri evrelerde glottik bölgeye yayılabilir. Bant ventrikül kökenli tümörlerin yayılımı kuadrangular membran ve tiroid kartilaj iç perikondriyumu tarafından engellenmeye çalışılır. Epiglottaki dehisanslar tümörlerin preepiglottik boşluğa yayılımı kolaylaştırır (12, 14).

Supraglottik tümörleri suprahyoid ve infrahyoid olmak üzere ikiye ayrılabilir. Suprahyoid epiglot kanserleri genellikle eksofitiktir. Kartilaj destrüksiyonu ve derin invazyon potansiyelleri kısıtlıdır. İnfrahyoid epiglot kanserleri epiglottaki fenestralardan geçerek preepiglottik boşluğa, dil kökü ve vallekulaya yayılabilir (14).

Glottik Tümörler: Glottik bölgede 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. Kord fiksasyonunun en sık sebebi tiroaritenoid kas infiltrasyonudur. Daha az olarak da posterior krikaritenoid kas, krikaritenoid eklem, paraglottik boşluk ve rekürren larengeal sinir tutulumu sonrası görülür (3, 14).

Subglottik Tümörler: Başlangıç semptomlarının belirsiz olması, mukoza ile kartilaj arası belirgin bir bariyer yapısı olmaması nedeni ile submukozal ve çevresel yayılım oranı yüksektir. Arkaya doğru yayılımla hipofarenks ve özafagus invazyonu yapabilir (3, 14).

Lenfatik Yayılım

Larenks kanserlerinde en önemli prognostik faktör boyun metastazıdır. Supraglottik kanserler yüksek oranda palpabl ve okkült metastaz yapabilir. Bu bölgenin servikal metastaz oranları T1 lezyonlarda %6-25, T2 lezyonlarda %30-70, T3 ve T4 lezyonlarda %65-80 oranında çeşitli serilerde gösterilmiştir. Okkült metastaz oranı T evresine göre %20 ile %50 arasında değişmektedir. En sık tutulan lenf bezi grupları iki, üç ve dördüncü grup lenf nodlarıdır.

Glottik bölge kanserlerinin servikal metastaz yapma olasılığı düşüktür. T1 kanserlerde metastaz yapma olasılığı %5'den az, T2 kanserlerde %5-10, T3 kanserlerde %10-20, T4

kanserlerde %25-40 civarındadır. En sık tutulan lenf bezi grupları iki, üç ve dördüncü grup lenf nodlarıdır.

Subglottik tümörlerde boyun metastaz oranı %20 civarındadır. Paratrakeal ve mediastinal lenf bezi metastazı olabilir (3).

2.4. Larenks Kanserinde Tanı

Larenks kanserinde tanı; klinik bulgu ve semptomların değerlendirilmesi, larenks muayenesi görüntüleme ve histopatolojik bulguların incelemesi ile konur (25).

Supraglottik kanserli hastalar boğaz ağrısı, kulak ağrısı, ses kalitesinde bozulma ya da büyümüş lenf nodu ile ileri evrede başvurabilir.

Glottik kanserli hastalar ses kısıklığı nedeniyle genelde erken dönemde başvururlar. İleri evre de hava yolu tıkanıklığı gelişebilir.

Subglottik bölge kanserleri hava yolu tıkanıklığı ya da vokal kord immobilitesi ile karşımıza çıkabilir (26).

Larenks muayenesi larenks aynası ile yapılabilir. Endolarenks görüntülenir tümör lokalizasyonu, yayılımı ve ses tellerinin hareketi incelenir. Endoskopik yapılan muayenede daha detaylı bilgi sahibi olunur. Tümörün kaynaklandığı bölge, tümörün yayılımı, ses tellerinin hareketi, dil kökü yayılımı, hipofarenks yayılımı, ön komissüre invazyon daha net görülür (12).

2.5. Larenks Kanserinde Görüntüleme

Larengeal kanserden şüphelenilen hastada tümörün mukozal yayılımı ve kord hareketleri en iyi endoskopi ile değerlendirilse de kesitsel görüntüleme derin submukozal yapıların ve boşlukların değerlendirilmesini sağlayan tamamlayıcı bir yöntemdir. Görüntüleme yöntemleri tümör evrelemesinin doğruluğunu arttırarak tedavi protokolünü etkiler (27, 28).

Radyoloji raporları tümör yerleşimi, tümör hacmi, preepiglottik alan invazyonu, paraglottik alan invazyonu, transglottik tümör yayılımı, anterior ve posterior komissür ilişkisi, kıkırdak invazyonu, lenf nodu yayılımı hakkında bilgi vermelidir (29).

Bilgisayarlı tomografi larinksin değerlendirilmesinde tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Bilgisayarlı tomografi yeterli bilgiyi sağlamıyorsa manyetik rezonans görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (30).

Bilgisayarlı tomografinin avantajları; kısa inceleme süresi, artmış hasta toleransı, düşük maliyeti kemik yapıların net değerlendirilmesi, gerektiğinde toraksın görüntüye kolaylıkla dahil edilmesi sayılabilir.

Bilgisayarlı tomografinin dezavantajları; iyonizan radyasyon içermesi, iyotlu kontrast madde kullanılması, düşük yumuşak doku görüntü kalitesi, metalik artefakt sayılabilir (31).

Manyetik rezonans görüntüleme, tedavi planını etkileyen kıkırdak invazyonuna karar vermede zorlanıldığı durumlarda kullanılır. Ayrıca tümör ile tiroaritenoid kasın sınırlarını ve dil kökü invazyonunu daha net gösterir (32).

Pozitron emisyon tomografi; rekürren tümörün, radyoterapi sonrası görüntü ayırımında oldukça kullanışlıdır. Negatif tarama rekürrensi yüksek olasılıkla dışlar (32).

2.6. Sınıflandırma ve Evrelendirme

Larenks kanserinin yerleştikleri anatomik bölgelere göre sınıflandırması tedavi ve prognozu etkilemesi ile önemlidir. Anatomik olarak üç grup vardır. Supraglottik (epiglot, aritenoid, ariepiglottik fold, band ventrikül), glottik (vokal kord, ön komissür, arka komissür) ve subglottik bölgedir.

Ayrıca herhangi bir bölgeden başlayan ve glottik bölgeyi de içeren tümörlere transglottik ismi verilmektedir.

AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) 2010 yılında son düzenlenmiş şekline göre, larenks kanserlerinin evrelemesi: Tümör veya T evrelemesi, larenksin horizontal alanlarına göre yapılır. Nodal metastaz veya N evrelemesi lenf nodu boyutuna ve sayısına göre yapılır. Uzak metastaz veya M evrelemesi boyun ve larenksin ötesindeki lezyonu gösterir. Evre I ve Evre II tümörler erken evre olarak kabul edilir (33).

Primer tümör

Tx: Tümör değerlendirilemedi

To: Primer tümör yok

Tis: Karsinoma in situ

Glottis

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

T1a: Tümör tek bir vokal korddadır.

T1b: Her iki vokal kordda tümör mevcuttur.

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

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır ve/veya paraglottik alan invazyonu vardır ve/veya minör tiroid kıkırdakinvasyonu vardır (iç korteks).

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

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

Supraglottis

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

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

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

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

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

Subglottis

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

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

T3: Tümör larenks içinde sınırlı olmakla birlikte kord fiksasyonu vardır.

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

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

Bölgesel Lenf Nodları

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

N1: En büyük çapı 3 cm'yi geçmeyen tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır veya hiçbirinin çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodların da metastaz vardır.

N2a: En büyük çapı 3–6 cm arasında tek bir ipsilateral lenf nodunda metastaz vardır.

N2b: Çapı 6 cm'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N2c: Çapı 6 cm'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm' den büyük metastaz vardır.

Uzak Metastaz

Mx: Uzak metastazlar değerlendirilememektedir. M0: Uzak metastaz yoktur. M1: Uzak metastaz vardır.

Tablo 1. Evrelendirme tablosu

EVRE	T	N	M
EVRE I	T1	N0	M0
EVRE II	T2	N0	M0
EVRE III	T3 T1 T2 T3	N0 N1 N1 N1	M0 M0 M0 M0
EVRE IVA	T4a T4a T1 T2 T3 T4a	N0 N1 N2 N2 N2 N2	M0 M0 M0 M0 M0 M0
EVRE IVB	T4b Herhangi bir T	Herhangi bir N N3	M0 M0
Evre IV C	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.7. Tedavi

Larenks kanseri tedavisi lezyonun yerine ve evresine göre değişiklik gösterir. Erken tanı konulan hastalarda sonuçlar daha yüz güldürücüdür. Tüm evrelerde toplam iyileşme oranı %64-67 oranında bulunmuştur (14, 34).

Larenks, hayat konforu ve ses fonksiyonu nedeniyle vücudun tam olarak yerine konması mümkün olmayan bir parçasıdır. Hedef her zaman tam şifa olsa da tedavi şeklinin kararında hasta istekleri ve hayat beklentisi de ön planda tutulmalıdır (35).

Larenks cerrahisi 30 Aralık 1873'te Billroth tarafından yapılan ilk total larenjektomi ile başlamıştır. 1920'lerde radyoterapinin olumlu etkileri gösterilmiş ve takip eden 30 yıl boyunca tedavide radyoterapi tercih edilmiştir (36).

Larenks kanserlerinin tedavisinde, günümüzde cerrahi ve radyoterapi olmak üzere geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur. Primer tedavi olarak uygulanan radyoterapi başarısız olduğunda, kurtarma tedavisi olarak cerrahiye başvurulmaktadır. Kemoradyoterapi başarısız kaldığında yine kurtarma cerrahisi tek seçenektir. Cerrahi tedavi primer tedavi olarak, radyoterapi ya da kemoradyoterapi başarısızlığından sonra uygulanmak üzere en sık başvuru olan yöntemdir (3).

Her tedavi yönteminin avantaj ve dezavantajları vardır. Hekimin, hasta için en uygun tedaviyi planlaması gerekmektedir. Erken evre tümörlerde radyoterapi veya cerrahi tedavi olarak seçilebilir. İleri evrelerde ise kombine tedavi gerekir. 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. Hastaya ilişkin faktörler hastanın yaşı, genel sağlık, psikososyal durumu ve kişisel tercihidir (3).

Supraglottik

Erken evre supraglottik kanserlerde son yıllarda tercih edilen tedavi şekli endolarengeal lazer cerrahisi gerekirse postoperatif radyoterapidir. Hastalık evresi ilerledikçe, supraglottik larenjektomi radyoterapiye oranla daha başarılıdır (37, 38).

Transoral lazer rezeksiyonu ile T1 ve T2 supraglottik kanserlerde kontrol oranı %85 olarak rapor edilmiştir. Morbiditesinin daha az olması, hastanın günlük yaşamına kısa sürede dönebilmesi gibi avantajları vardır (37).

İleri T3, T4 supraglottik kanserler, performansı düşük olan ve parsiyel cerrahi sonrası muhtemel solunum sistemi komplikasyonlarını tolere edemeyecek hastalar için total larenjektomi gerekirse postoperatif radyoterapi, yalnızca radyoterapi, ya da kemoradyoterapi seçenekleri gündeme gelmektedir (37, 38).

Glottik

T1 ve T2 glottik kanserlerde kabul gören tedavi şekilleri lazer ile eksizyon, parsiyel larenjektomi ya da radyoterapidir. Hedef şifa ve sesin korunmasıdır. Ses kalitesi açısından tedavi sonuçları radyoterapi ve lazer eksizyonda benzer olup parsiyel larenjektomide daha kötüdür. Yaşlılarda radyoterapi ile toksisite ve geç etkiler daha sık görüldüğünden lazer ile eksizyon tercih edilir. Lokal kontrol oranı evreye göre değişmekle birlikte benzerdir (38).

Subglottik tutulumu olmayan T3 glottik kanserlerde, en az bir aritenoid kıkırdak korunabilecek ise krikohyoidopeksi ya da krikohyoidoepiglottopeksi ile birlikte suprakrikoid larenjektomi uygulanabilir (39).

Glottisin T3-T4 evre tümörlerinde uygulanan cerrahi tedavi total larenjektomidir. Konservasyon cerrahisinde uygun bir rekonstrüksiyonla fonksiyone edilebilen larenks için bulunması gereken en küçük birim aritenoid birimdir. Aritenoid birim, hareketli aritenoid, ona bağlı vokal kord ve bant ventrikülün bir bölümü ve sağlam krikoid bölgeden oluşur (3).

Subglottik

Primer subglottik kanserler, tüm larenks kanserlerinin sadece %4'ünü oluşturur. Subglottik tümörün primer lokalizasyonunu saptamak güçtür. Subglottik tümörlerin tanı anında yarısında krikoid kırıldak invazyonu vardır. Subglottik bölge kanserlerin cerrahi tedavisi total larenjektomidir (3).

Radyoterapi

T1 ve T2 glottik larenks kanserinin radyoterapisinde primer lezyonu kapsayan küçük alanlar tercih edilir. Profilaktik lenf nodu ışınlamasına gerek yoktur. T1 lezyonlar için radyoterapi alanı üst sınır hyoid kemik altına, alt sınır krikoid kırıldak altına, arka sınır ise vertebraların önüne ve ön sınır da cildi taşıyacak şekilde belirlenir (40).

T2N0 glottik karsinomlarda elektif boyun ışınlaması tartışmalıdır. Kord mobilitesi bozulduğunda subdigastrik ve midjuguler lenf nodlarının ışınlanmasını önerenler vardır (41). Bazı araştırmacılar T2N0 glottik larinks olgularında en azından ilk istasyon lenf bezlerinin ışınlanmasını önermektedir (42). Diğer bazı araştırmacılar ise primer bölge kontrol altında iken lenf nodu gizli boyun lenf bezi metastaz riskini %3 ve rekürrens olduğunda %22 olduğunu işaret etmişlerdir (43).

Kök Hücre

Kök hücre; kendini yenileyebilen, uzun süre bölünebilen ve aynı zamanda gereksinime göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücrelere denir. Farklılaşmamış kök hücrelerin kendi karakteristik özelliklerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme; bir dokunun işlevsel olarak yeniden yapılandırılmasını sağlama ve tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilme özellikleri vardır (44).

Kök hücrelerin bazı özellikleri vardır.

-Kök hücreler özelleşmemişlerdir. Bir kök hücre, kalp kasında olduğu gibi kanı vücuda pompalamak için komşu hücrelerle birlikte çalışmaz. Fakat özelleşmiş hücrelere dönüşmek için kaynak oluşturabilir.

-Kök hücreler, özelleşmemiş hücrelere kaynaklık edebilirler. Bu olaya farklılaşma denir. Kök hücreler birden fazla hücre tipine farklılaşabilirler.

-Kök hücreler, hasar gören alıcıya nakil sonrasında kaynak dokuyu işlevsel olarak tekrar çoğaltabilirler.

-Kök hücreler, in vivo koşullarda doku hasarının olmadığı durumlarda bile farklılaşmamış kuşaklara katkı sağlayabilirler. Buna örnek olarak, embriyonik ya da yakın geçmişte gösterildiği gibi erişkin kök hücrelerinin blastokiste enjekte edildiklerinde farklı hücre tiplerine kaynaklık etmeleri verilebilir.

-Kök hücreler uzun süre bölünebilme ve kendini yenileyebilme özelliklerine sahiptir. Hücrelerin uzun bölünebilmesini belirleyen faktörlerden birisi, kromozomların ucunda yer alan telomer denenen ve binlerce kez tekrarlanan kısa DNA tekrar dizileridir. Telomerler, kromozom uçlarının parçalanmasını, diğer kromozomlarla kaynaşmasını engelleyerek kromozomların yapısal bütünlüğünün korunmasını sağlar. Fakat, her bir çoğalmada hücre siklusu esnasında ve oksidatif DNA hasarlanması gibi nedenlerle kromozom kısalır (45).

Bir dokudan elde edilen ve o dokuya adanmış kök hücrelerin, uygun ortam ve uyarılarla farklı dokuların hücrelerine dönüşebilme yetenekleri ise plastisite olarak tanımlanmıştır (46). Kök hücreler pratikte totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üç grup altında tanımlanmaktadır (47).

Totipotent kök hücreler, tam ve işlev gören canlı bir yapıyı oluşturan tüm hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip, ilk embriyonel hücredir (44). Pluripotent kök hücreler ise embriyonun blastosist evresinde varolan hücrelerdir. Embriyonik kök hücrelere kaynaklık eden iç hücre kitlesinden elde edilen hücreler pluripotent kök hücreler olup, yaklaşık iki yüz hücre türüne dönüşebilecek potansiyele sahiptir. Fakat, işlev gören bir

organizmayı oluşturmazlar. Multipotent kök hücreler özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşır ve erişkin kök hücrelerine dönüşürler. Erişkin kök hücreleri, buldukları dokuda var olan tüm hücre tiplerini üretebilirler (44, 48).

Kanser Kök Hücresi

Kanser kök hücreleri kanser kitlesi içinde bulunan nadir hücre popülasyonudur. Kök hücre gibi davranarak tümör gelişiminden ve metastazından sorumlu oldukları düşünülmektedir (49). Kanser kök hücreleri, kendi kendini yenileyebilme ve tümör içinde birçok farklı hücre tipine farklılaşma özelliğine sahip olan kanser hücrelerinin alt gruplarıdır. Kanser kök hücresi, kanseri başlatan hücre olarak da bilinmektedir (6).

Kanser kök hücre hipotezi ilk olarak 1983 yılında, her tümörün fonksiyonel olarak tam bir kök hücre özelliğinde olan kanser kök hücre popülasyonu içerdiği şeklinde ortaya atılmıştır (50). Tümör başlatıcı hücreler olarak da bilinen kanser kök hücreleri, tümör başlatma ve günümüz klinik tedavilerine karşı direnç gösterme kapasitesine sahiptirler (51).

Kanser kök hücre modeli, tümörün tümör başlatıcı olan, kendini yenileyebilme ve farklılaşma kapasitesine sahip kök hücre benzeri hücreler aracılığıyla oluştuğunu ileri sürmektedir (52).

Karsinogenez ile ilgili ortaya atılan kanser kök hücre teorisi iç ya da dış etkenlerin kök hücrelerde kazanımsal ya da kalıtsal olarak genetik hasara yol açması sonucu embriyonik gelişim sırasında bu hasar almış kök hücrelerin kendi kök hücre özelliklerini koruyarak canlının yaşamının ilerleyen zamanlarında tümör gelişimi ile metastazından sorumlu oldukları düşünülür. Ayrıca tümör hücrelerini günümüzde kullanılan tedavi tekniklerine karşı dirençli hale getirme potansiyeline de sahip oldukları esasına dayanmaktadır (53, 54).

Onkogenik mutasyonların, kök hücreleri diğer hücrelere kıyasla daha fazla etkiyebileceği düşünülmektedir. Bu düşünce uzun ömürlü, farklılaşmamış kök hücrelerin, diğer farklılaşmış hücrelere kıyasla genotoksik strese daha fazla maruz kalmasından dolayı olduğu düşünülmektedir (49).

Bir diğerk teori klonal evrim teorisidir. Buna göre karsinogenez, somatik hücrelerde meydana gelen genetik anormalliklerin birikiminden ya da kendini yenileme özelliğini tekrar kazanan progenitör hücrelerin herhangi bir sebeple kanser kök hücresine dönüşümünden kaynaklanmaktadır (55).

Kanser kök hücreleri tümör hücrelerinin proliferasyonu, tümör rekürensisi, tümör hücrelerinin kemoterapi ajanlarına karşı direnç geliştirilmesinden sorumludurlar. Kanser kök hücreler primer tümör odağından uzak bölgelerde tümör hücrelerinin tutunup yeni bir odak oluşturmasından da sorumludur (56).

Son yıllarda yapılan çalışmalar kanser kök hücrelerinin baş ve boyun, beyin, akciğer, meme, prostat ve over dahil birçok kanser türünde varlığını göstermiştir (57, 58).

Son yıllarda akım sitometrisi tekniklerindeki gelişmeler kanser kök hücrelerinin moleküler patogenezinin anlaşılmasında büyük kolaylıklar getirmiştir. Özellikle akım sitometrisi tekniğinin yardımıyla yüzey belirteçleri kullanılarak kanser kök hücre ayrıştırılması son yıllarda oldukça yaygın olarak kullanılmıştır. CD44, CD24, CD29, CD90, CD133 sıklıkla kullanılan yüzey belirteçleri arasında gösterilebilir (59, 60).

CD133 (Prominin 1)

CD133 ya da diğerk adıyla Prominin 1, insanlarda kromozom 4'te yerleşik bir genin ürünü olan, 865 aminoasitten oluşan 120 kDa ağırlığında transmembran bir glikoproteindir (61).

İlk olarak 2003 yılında CD133+ hücre popülasyonunun kök hücre açısından zenginleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada 100.000'den fazla CD133- hücrenin hayvan modellerinde tümör oluşturmadığı gösterilirken, 100 kadar az sayıda CD133+ hücrenin tumor oluşturmak için yeterli olduğu ortaya koyulmuştur. Ayrıca in vivo ve in vitro değişik çalışmalarda CD133+ hücrelerin artmış kendini yenileme ve farklı hücre türlerine farklılaşma potansiyeline sahip oldukları gösterilmiştir (59).

Larinks kanserlerinde, kanser kök hücre belirteci olarak CD133 ün kullanılabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (8).

Kanser kök hücrelerinin hücre kültürlerinde tedavilere direnç gösterdiği bilinmektedir (10). CD133 pozitif larinks kanser hücrelerinin, hücre kültür çalışmalarında kemoterapiye ve radyoterapiye belirgin bir direnç gösterdiği belirlenmiştir (62, 63).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada, 2010 ve 2015 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı ile Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı tarafından tanı, tedavi ve takipleri yapılan; primer tedavisi radyoterapi olan 37 adet erken evre glottik larenks yassı hücreli karsinomlu hasta değerlendirildi. En az 3 yıllık düzenli takipleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Daha önce larenkse yönelik kemoterapi alan, cerrahi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarında bulunan hasta kayıtları, cerrahi epikriz, patoloji raporları, endoskopik muayene bulguları, radyolojik görüntüleme bulguları, kontrol tetkik ve muayene notları incelenmiştir. Eksik olan bilgiler hastalar kontrol muayenesine çağrılarak veya telefon ile irtibat kurularak toplanmıştır.

Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik tanı, TNM sınıflaması, tümörün lokalizasyonu, nüks gelişim süresi açısından değerlendirildi. Bu hastalara uygulanan ikincil tedavi yöntemleri hastaların larenksi ile yaşadığı süre ve sağ kalım süreleri incelendi. Video larengoskopik bulguları, cerrahi sırasındaki görünüm, bilgisayarlı tomografi görüntüleri ve patoloji sonuçları değerlendirilerek hastaların TNM sistemine göre (American Joint Committee on Cancer 2010) evrelendirilmesi yapılmıştır.

Hastalar rekürrens gösteren ve göstermeyen şeklinde iki gruba ayrıldı. Bu iki grup yaş, evre ve immünohistokimyasal yöntemle CD133 ekspresyonu yönünden karşılaştırıldı ve bu faktörlerin rekürrens gelişimi üzerine etkileri incelendi.

Genel Sağ Kalım (GSK), tanı tarihinden eksitus tarihine kadar geçen süre, göz önüne alınarak hesaplanmıştır.

Hastalısız Sağ Kalım (HSK), lokal ve bölgesel nüks edenlerde lokal ve bölgesel nüks tarihi göz önüne alınarak hesaplandı.

Larengeal Sağ Kalım (LSK), tanı tarihinden, total larenjektomi yapılan tarihe kadar geçen süre, göz önüne alınarak hesaplanmıştır.

Hastalar ilk bir yıl bir ay ara ile, ikinci ve üçüncü yıllarda üç ay ara ile, üçüncü yıldan sonra altı ay ara ile, beşinci yıldan sonra on iki ay ara ile rutin kontrollere çağrıldı. Hastalara her kontrolde rutin KBB muayenesi ve larenksin endoskopik muayeneleri yapılmıştır.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

CD133 immünohistokimyasal belirteci erken evre larenks kanseri vakalarında çalışıldı. Hastalara ait 37 adet formalin fikse parafine gömülü dokudan 5 mikronluk kesitler yapıldı ve dokuların dökülmemesi için poli-L-lizinle kaplı lamlara alındı. Kesitler 60 derecelik etüvde bir saat bekletildi. İmmünohistokimyasal boyamalar Ventana BenchMark XT marka cihazda yapıldı. Primer antikor çalışma öncesinde uygun şekilde dat-sheet deki prosedüre göre optimize edildi. Uygun optimizasyon sağlandıktan sonra primer antikor ile uzatılmış CC1' de, iki saat antikor inkubasyonu olacak şekilde protokol oluşturuldu ve preparatlar cihazda boyandı. Primer antikor 1/70 oranında antibody diluent ile dilue edildi. Daha sonra otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar manuel olarak derecesi gittikçe artan alkollerden (%96 ve %99,5) sırasıyla beşer dakika geçirildikten sonra 15 dakika ksilolde bekletildi. Preparatlar kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Hazırlanan kesitler ışık mikroskobunda değerlendirildi. Pozitif kontrol olarak beyin dokusu kullanıldı.

3.3. Skor Değerlendirilmesi

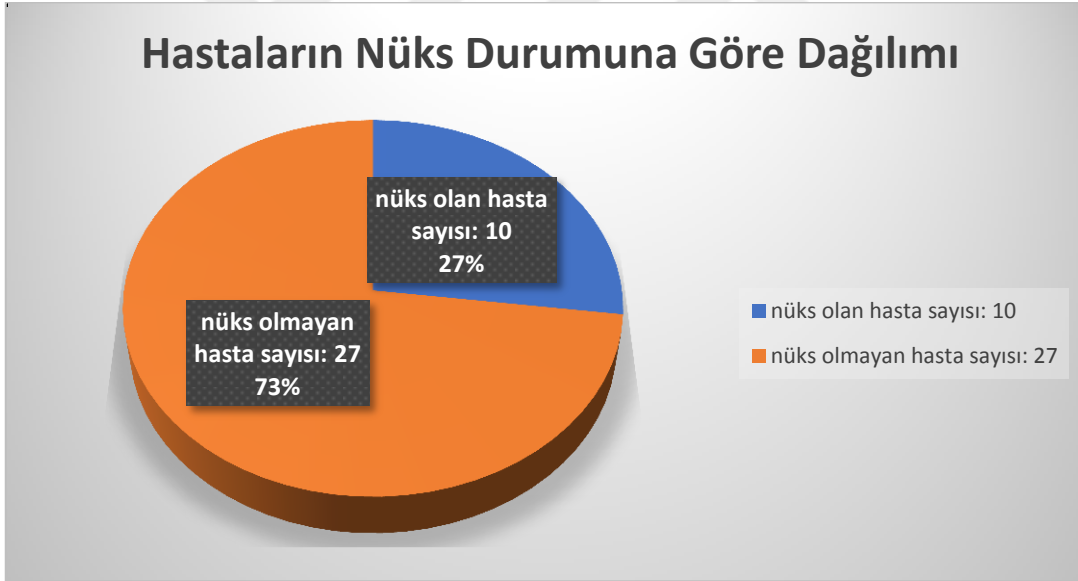
Işık mikroskobu altında preparatların protein boyanma paternini değerlendirmek için iki gözlemci tarafından bağımsız olarak incelendi. Görme alanı rastgele seçildi. CD133 ekspresyon skoru hesaplanırken immün reaksiyon yoğunluğu ve alanı hesaplandı. Yoğunluğa göre skorlamada 0, negatif; 1, zayıf; 2, orta; 3, güçlü; şeklinde verildi. Pozitif boyanan hücre yüzdesine göre skorlamada ise %10 ve altı 1 puan, %11-%50 2 puan, %50-%75 3 puan, %76 ve üzeri ise 4 puan aldı. Final puanı yoğunluk ve alan puanlarının çarpılmasıyla hesaplandı. 3 ve üzerindeki değerleri CD133 pozitif olarak kabul edildi.

3.4. İstatiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı, kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasında fark için ki kare testi yapıldı. Sağ kalım analizi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. Çoklu değişkenler için Cox Regresyon testleri kullanıldı. P değerinin 0.05 altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

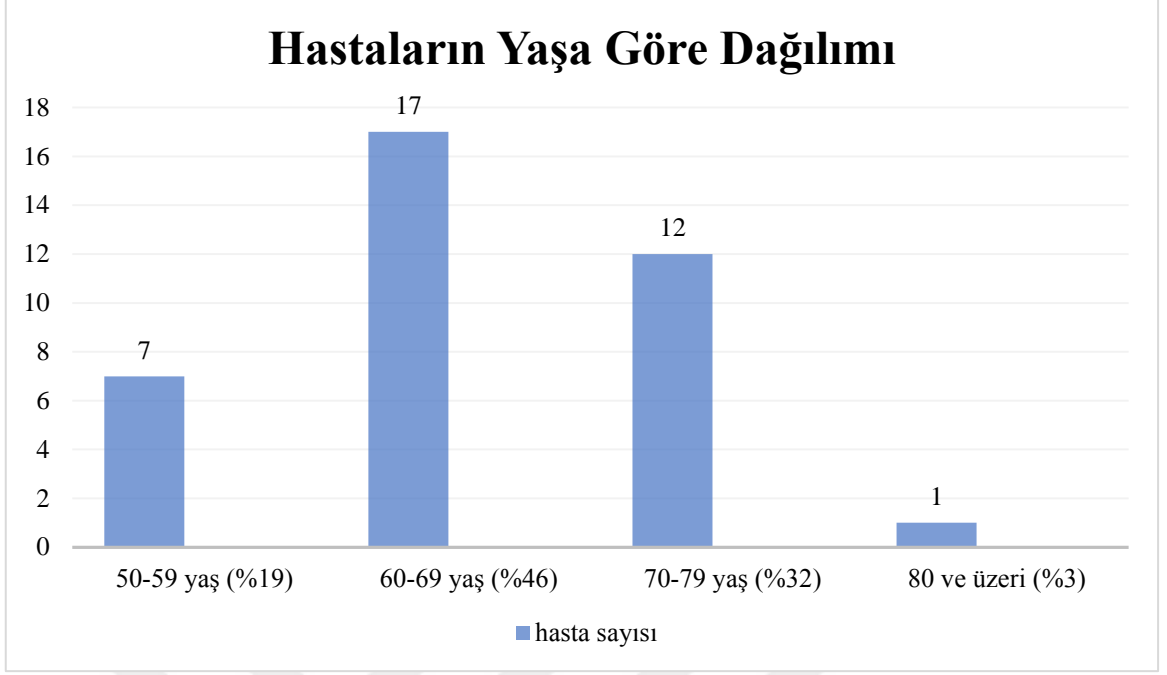
Çalışmaya dahil edilen 37 hastanın tamamı erkekti. Nüks olan hasta sayısı 10 (%27), nüks olmayan hasta sayısı 27' ydi (%73) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastaların nüks durumuna göre dağılımı

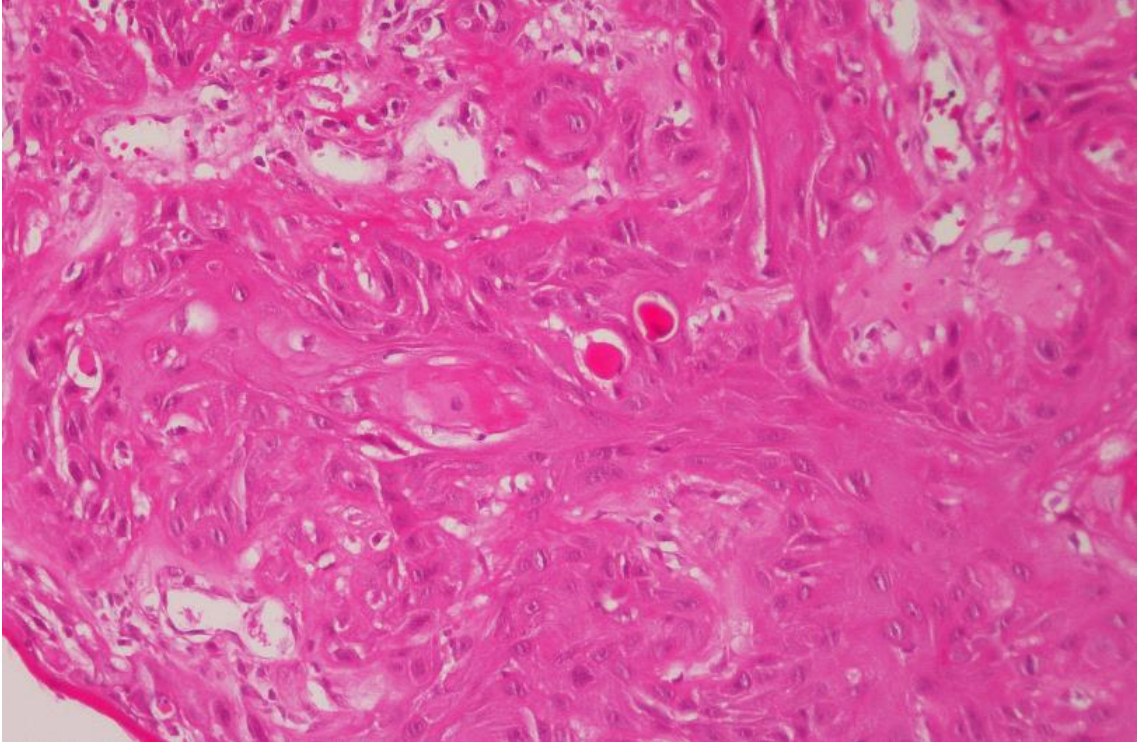
Hastaların yaşları 50 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65,7 olarak hesaplandı (Şekil 2). Nüks olan hastaların yaşları 58 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65,7 olarak hesaplandı. Nüks olmayan hastaların yaşları 50 ile 75 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65,8 olarak hesaplandı.

Hastaların 29 (%78) tanesi T1, 8 (%22) tanesi T2 evresindeydi.

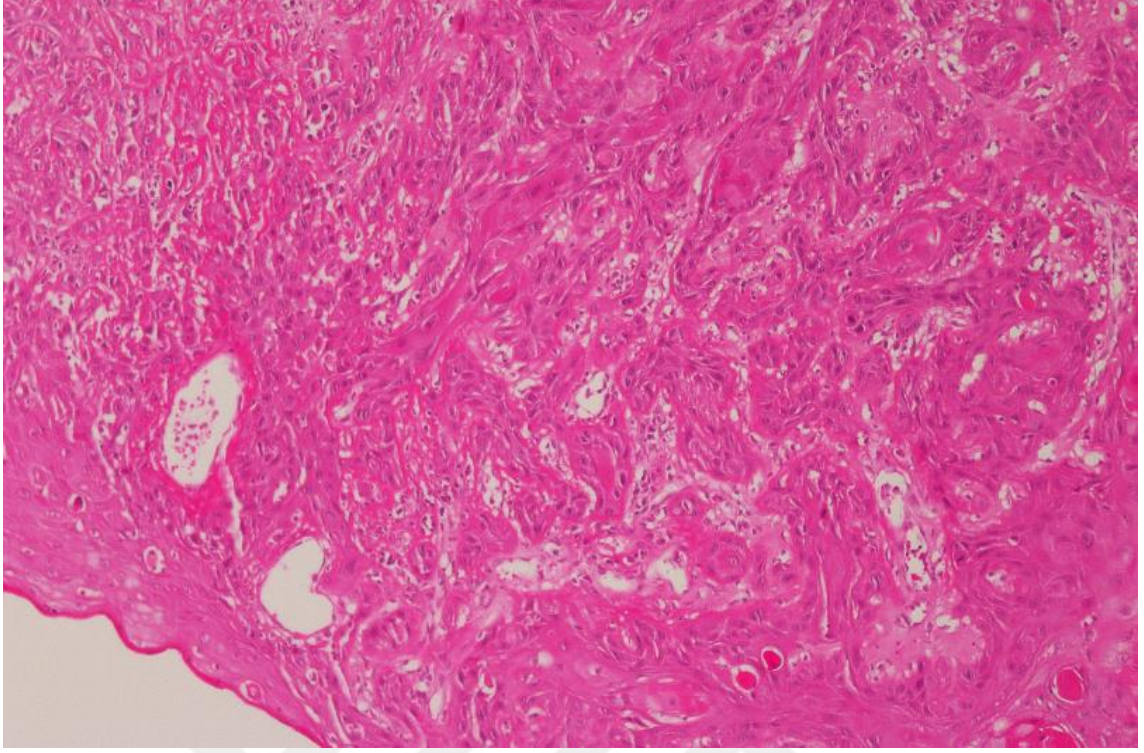


Şekil 2. Hastaların yaşa göre dağılımı

Bütün hastaların patoloji sonuçları skuamöz hücreli karsinomdu. Larenksin skuamöz hücreli karsinomuna ait mikroskopik görümleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 3-4).



Şekil 3. Larenksin skuamöz hücreli karsinoma ait mikroskopik görünüm. (Hematoksilen-Eozin ile boyanan X200 lük büyütmedeki görüntüleri)



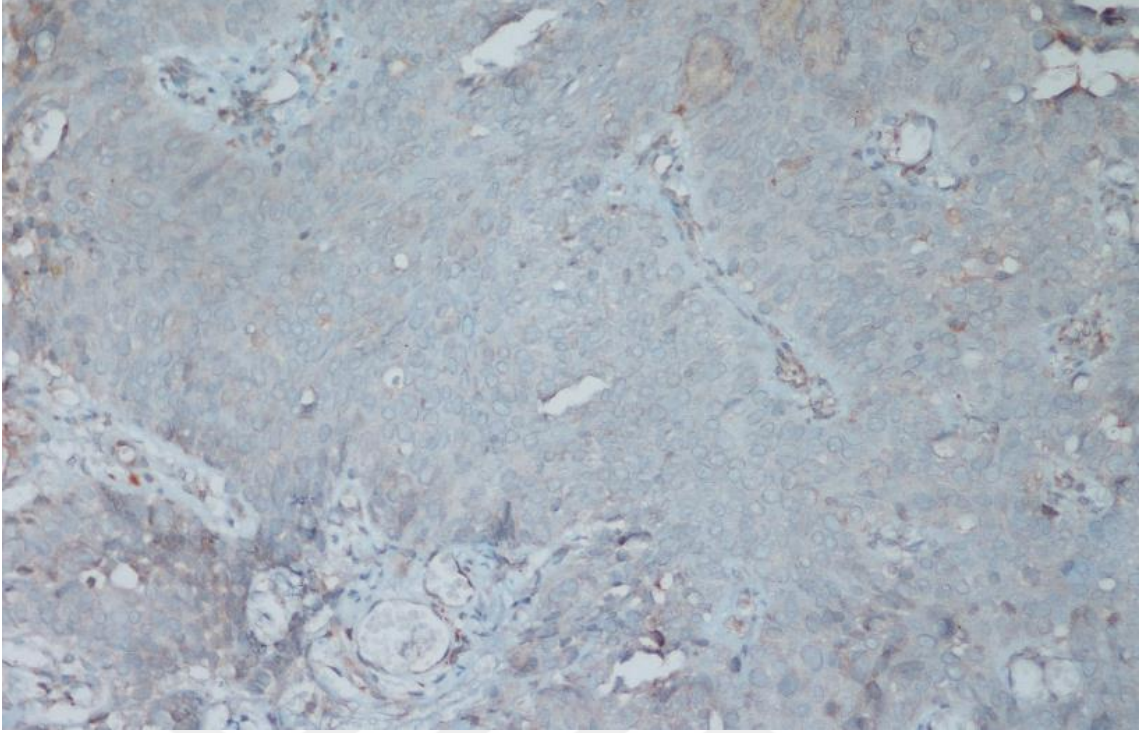
Şekil 4. Larenksin skuamöz hücreli karsinoma ait mikroskopik görünüm. (Hematoksilen-Eozin ile boyanan X100 lük büyütmedeki görüntüleri)

Hastaların final puanı, yoğunluk ve alan puanlarının çarpılmasıyla hesaplandı. 3 ve üzerindeki değerleri CD133 pozitif olarak kabul edildi. CD133 pozitif olarak kabul edilen hasta sayısı 23 (%62), CD133 negatif kabul edilen hasta sayısı 14 (%38) olarak tespit edilmiştir. Hastaların skorları 1 ile 12 arasında değişmekteydi. Skorların dağılımı detaylı olarak tablo 2 de verilmiştir.

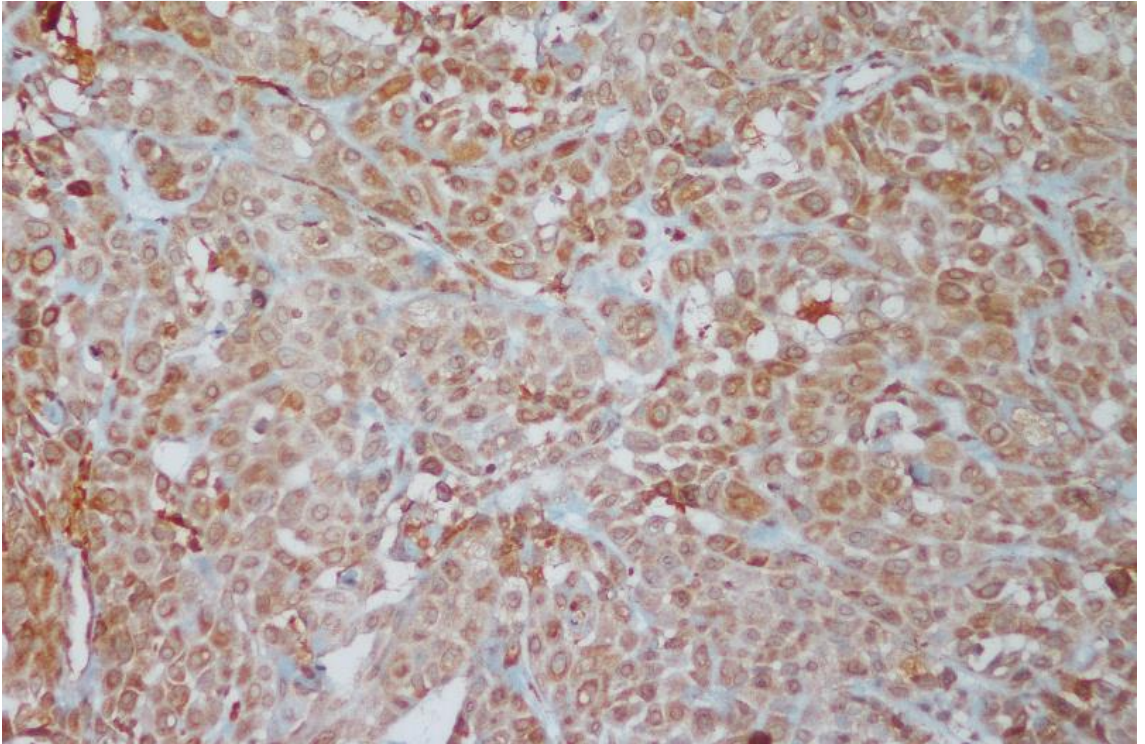
Tablo 2. Hastaların CD133 skorlarının dağılımı

Skor	Hasta Sayısı	Yüzde (%)
1 puan	8	21.6
2 puan	6	16.2
4 puan	4	10.8
6 puan	10	27
8 puan	3	8.1
9 puan	4	10.8
12 puan	2	5.4
Toplam	37	100

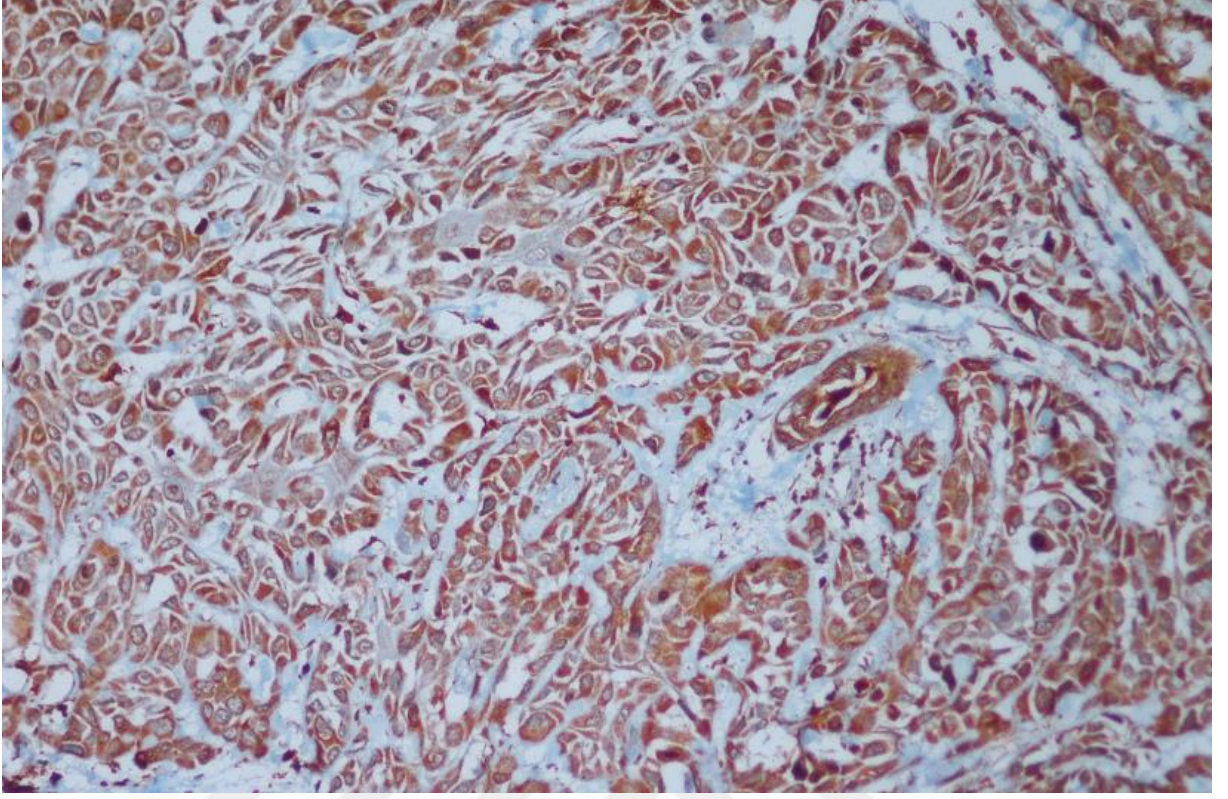
İmmünohistokimyasal olarak CD133' ün farklı yoğunlukta boyanma gösteren hastaların mikroskopik görünümleri aşağıdaki şekillerde gösterilmiştir (Şekil 5-7).



Şekil 5. İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre göre zayıf (+) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi (CD133 ile boyanan X200 büyütmedeki görüntüsü)



Şekil 6. İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre göre orta (++) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi (CD133 ile boyanan X200 büyütmedeki görüntüsü)



Şekil 7. İmmünohistokimyasal yöntemle CD133' ün yoğunluğa göre güçlü (+++) derecede boyanma gösteren hastanın mikroskopik incelemesi (CD133 ile boyanan X200 büyütmedeki görüntüsü)

Erken evre glottik larenks kanseri nedeniyle radyoterapi alan 37 hastadan, 10 hastada nüks görülmüştü. Nüks görülen 6 hastaya total larenjektomi, 1 hastaya suprakrikoid larenjektomi, 2 hastaya endolarengal lazer cerrahisi uygulandı. Endolarengal lazer cerrahisi uygulanan bir hastaya 8 ay sonra nüks nedenli total larenjektomi uygulandı. Nüks görülen 1 hastaya palyatif KRT önerildi (Tablo 3).

Tablo 3. Nüks gösteren hastalarda uygulanan ikinci tedaviler

Tedavi	Hasta Sayısı
Total Larenjektomi	6
Endolarengal Lazer	2
Suprakrikoid Larenjektomi	1
Kemoradyoterapi	1
Toplam	10

Nüks olan hasta sayısı 10 (%27), nüks olmayan hasta sayısı 27'ydi (%73). Nüks olan 10 hastanın, 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif, 3 tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks görülmeyen 27 hastanın, 16 (%59) tanesinde CD133 pozitif, 11 (%41) tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi (Tablo 4). Nüks olan 10 hastanın 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif olarak bulunmasına rağmen; nüks olan ve nüks olmayan iki hasta grubu arasında CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,7 olarak bulundu.

Tablo 4. Hastaların nüks olup olmaması ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı

Hastaların Nüks Durumu	CD133 negatif	CD133 pozitif	Toplam
Nüks yok	11	16	27
Nüks var	3	7	10
Toplam	14	23	37

Hastaların 12 (%32) tanesi ex olmuştu. Hastaların 25 (%68) tanesi yaşıyordu. Yaşayan 25 hastanın 16 (%64) tanesinde CD133 pozitif, 9 (%36) tanesinde CD133 negatif olarak bulundu. Ex olan 12 hastanın 7 (%58) tanesinde CD133 pozitif, 5 (%42) tanesinde CD133 negatif olarak bulundu (Tablo 5). Ex olan ve yaşayan iki hasta grubunda CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 5. Hastaların ex olup olmaması ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı

Hastaların exitus durumu	CD133 negatif	CD133 pozitif	Toplam
Yaşayan Hasta	9	16	25
Ex Olan Hasta	5	7	12
Toplam	14	23	37

Hastaların 29 (%78) tanesi T1, 8 (%22) tanesi T2 evresindeydi. T1 evresindeki 20 (%69) hastada CD133 pozitifliği, 9 (%31) hastada CD133 negatifliği bulundu. T2 evresindeki 3 (%37) hastada CD133 pozitifliği, 5 (%63) hastada CD133 negatifliği bulundu (Tablo 6). Hastaların T evrelendirmesi ve CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,2 olarak bulundu.

Tablo 6. Hastaların T evrelendirmesi ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı

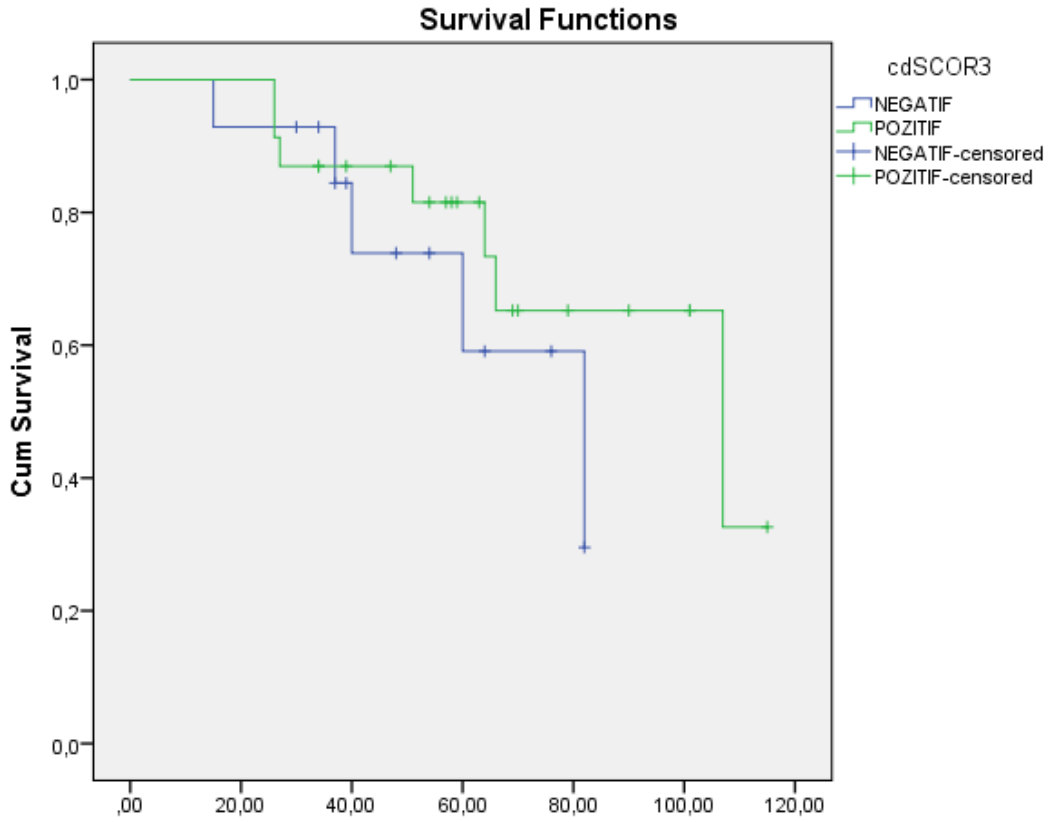
Evre	CD133 pozitifliği	CD133 negatifliği	Toplam
T1	20	9	29
T2	3	5	8
Toplam	23	14	37

60 yaş ve altı 9 (%24) hasta, 60 yaş üzeri 28 (%76) hasta vardı. 60 yaş üzeri, 16 (%57) hastada CD133 pozitifliği, 12 (%43) hastada CD133 negatifliği saptandı. 60 yaş ve altı, 7 (%78) hastada CD133 pozitifliği, 2 (%22) hastada CD133 negatifliği saptandı (tablo 7). 60 yaşa göre dağılımı ve CD133 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,4 olarak bulundu.

Tablo 7. Hastaların 60 yaşına göre ve CD133 pozitifliğine göre dağılımı

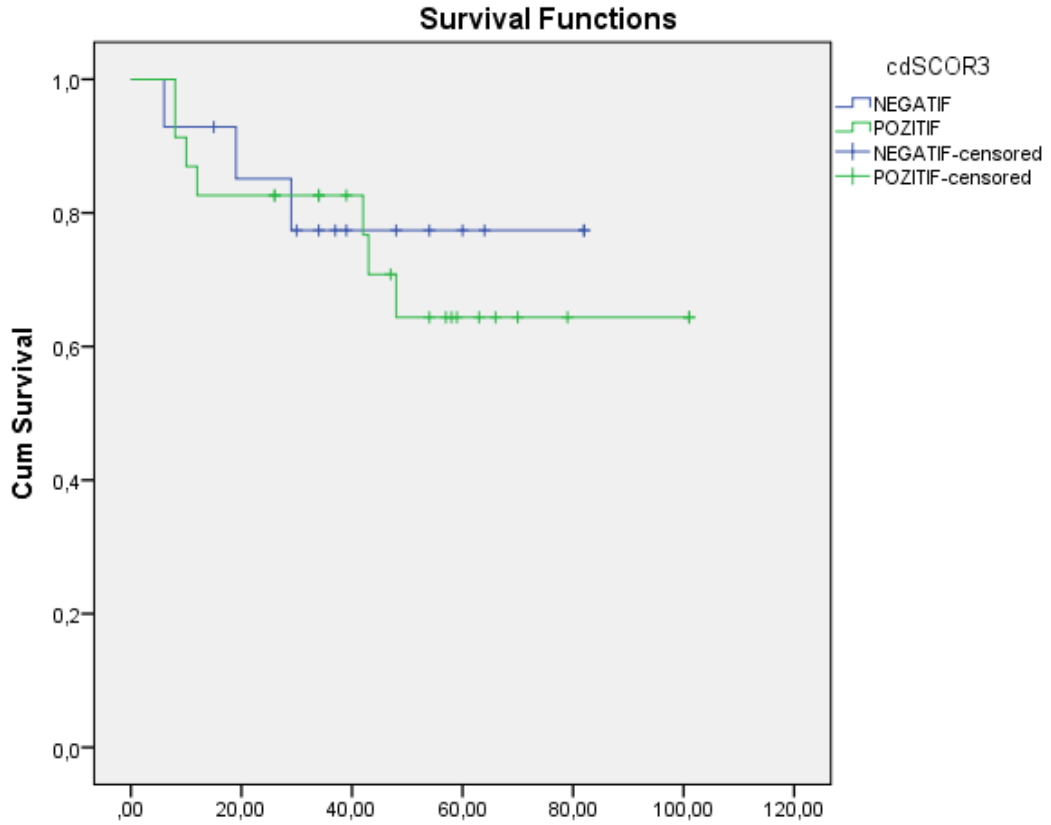
Yaş	CD133 pozitifliği	CD133 negatifliği	Toplam
60 yaş ve altı	7	2	9
60 yaş üzeri	16	12	28
Toplam	23	14	37

CD133 pozitif olan 23 hastadan, 7 (%30) tanesi ex oldu. CD133 negatif olan 14 hastadan, 5 (%35) tanesi ex oldu. Hastalardan sadece CD133 pozitif olan bir hasta kendi hastalığına bağlı ex oldu. Diğer hastalar primer olarak başka sebeplere bağlı olarak ex oldular. CD133 negatif olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $65,7 \pm 7,4$ ay, CD133 pozitif olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $89,1 \pm 7,6$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,3 olarak bulundu (Şekil 8).



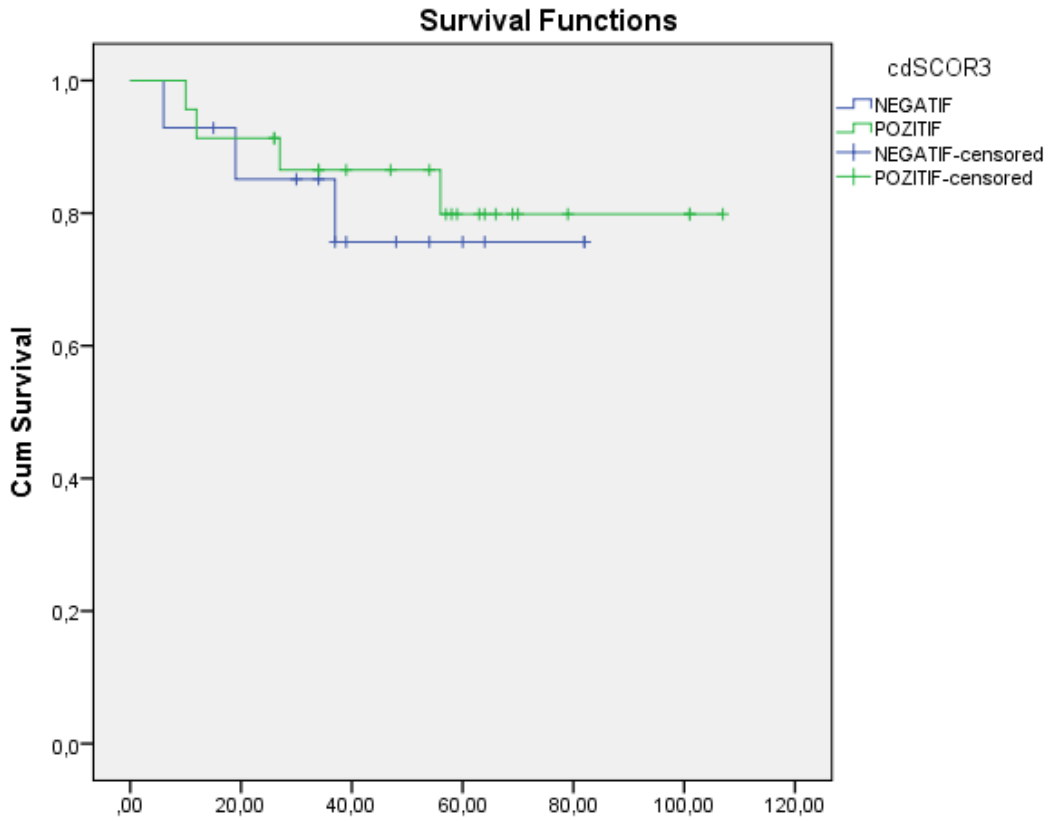
Şekil 8. CD133 pozitifliği ile genel sağ kalım arasındaki ilişki

CD133 pozitif olan 23 hastadan, 7 (%30) tanesinde nüks görüldü. CD133 negatif olan 14 hastadan, 3 (%21) tanesinde nüks görüldü. CD133 pozitif olan hastaların ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $74,4 \pm 8,1$ ay olarak bulundu. CD133 negatif olan hastaların ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $67,5 \pm 7,3$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,6 olarak bulundu (Şekil 9).



Şekil 9. CD133 pozitifliği ile hastaliksız sağ kalım süresi arasındaki ilişki

CD133 pozitif olan 23 hastadan, 4 (%17) hastaya total larenjektomi yapıldı. CD133 negatif olan 14 hastadan, 3 (%21) hastaya total larenjektomi yapıldı. CD133 pozitif olan hastaların, ortalama larenksi ile geçirdiği süre $91,4 \pm 7$ ay olarak bulundu. CD133 negatif olan hastaların ortalama larenksi ile geçirdiği süre $67,4 \pm 7,4$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. P değeri 0,6 olarak bulundu (Şekil 10).



Şekil 10. CD133 pozitifliği ile hastaların larenksi ile geçirdiği süre arasındaki ilişki Prognostik faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Cilt kanserleri hariç tutulursa larenks kanserleri baş-boyun kanserleri içinde en sık görülen kanserdir. Boyun tutulumu ve uzak metastaz olmaksızın Tis, T1, T2, (evre I ve evre II) tümörler erken evre kanser olarak kabul edilir. Evre III ve evre IV kanserler ileri evre olarak kabul edilmektedir. Erken dönem glottik kanserler, vokal korda uzanan tümörün erken semptom vermesi ve tanınması ayrıca larenksin glottik mukoza ve altında lenfatik drenaj bulunmaması, boyun metastaz oranının çok düşük olması sebebiyle fonksiyon kaybı olmaksızın genelde başarıyla tedavi edilir (3).

Larenks kanserlerinin %95'den fazlası yassı hücreli kanserlerdir. Larenks kanserlerinin tedavisi; son 30-40 yıl içinde konservasyon cerrahisinin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapideki gelişmeler sayesinde değişikliğe uğramıştır. Bu gelişmeler sayesinde lokorejyonel tümör kontrol oranları artmış. Daha fazla sayıda hastada tüm larenks ya da larenksin bir bölümü korunarak glottik hava yolu ve ses korunmuştur. Bugün her birinin değişik morbiditesi olmasına rağmen elimizde çok çeşitli tedavi metodları mevcuttur (3).

Erken evre tümörlerde önceden cerrahi tedavi olarak larengofissür kordektomi ve glottektomi sıkça uygulanırken daha sonraları endolarengeal lazer cerrahisi popüler olmaya başlamıştır. Mikroskopik görünüm altında cerrahi sahanın üç boyutlu kontrolü, tümörün makroskopik uzanımının ve rezeksiyon derinliğinin net görülmesi gibi avantajları vardır. 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 lazer cerrahisi erken glottik kanserlerin cerrahi tedavisinde geniş kabul gören bir yaklaşım haline gelmiştir (64).

Erken evre glottik larenks kanserlerinde hedef sadece tümörün ortadan kaldırılması değil aynı zamanda fonksiyonun da korunmasıdır. Endolarengeal lazer cerrahisi ve radyoterapi sonrası ses kalitesi tartışmalıdır. Bazı çalışmalar iki yöntemde de ses kalitesinin eşit olduğunu söylemektedir. Ses kalitesi rezeksiyon genişliği ile de ilişkilidir (65). Yapılan bir metaanalizde T1 glottik larenks kanserlerinde, radyoterapi ve endolarengeal lazer cerrahisi sonrası ses kalitesi arasında anlamlı fark bulunamıştır (66).

Larenks korunması hem hekim hem de hasta tarafından istenmektedir. Korunan larenks sayısı arttıkça, bu larenkslerde gelişen nüks sayıları da artmaktadır. Nüks; uygulanan tedavi sonrası aynı lokalizasyonda, aynı histopatolojik özellik gösteren tümör gelişimi anlamına gelmektedir. Literatürde 5 yıldan sonra aynı bölgede gelişen tümörlere nüks yerine ikinci primer tümör denilmektedir (67).

Larenks kanserinde en önemli risk faktörleri çevresel ve davranışsal olanlardır. Primer korunma zararlı davranış ve çevreden kaçınarak gerçekleştirilebilir. Fakat tüm larenks kanserli hastalarda önceden bilinebilen risk faktörleri ya da klinik olarak tanı konulmuş prekanseröz lezyonlar mevcut değildir. Karsinojene maruz kalma ile invaziv kanser oluşana kadar geçen süre içinde riskli mukozada oluşan değişiklikler, klinik bulgu vermeden önce tümör belirteçleri(marker) ile erkenden saptanabilir. Moleküler ve immunohistokimyasal tümör belirteçleri larenks kanseri riski taşıyan hastaların ve larenks mukozasının risk taşıyan alanlarının belirlenmesinde yardımcı olur. Belirteçler kanser önleyici tedavide hangi ilaçlarla hangi hedeflere yöneleceğimizi de gösterir (4).

Larenks kanserinde, tümörün davranışı ve prognozu ile ilgili düşüncemizi ve yapılacak tedaviyi, lezyonun yerleşim yeri ve metastazlarını gösteren TNM evreleme sistemi ve histolojik derecelendirme sistemi yönlendirmektedir. Ancak aynı yaş grubunda, lokalizasyonu aynı olan, benzer prognostik faktörlere sahip ve tedavi girişimleri benzer hastalardaki sonuç farklılıkları, bu sınıflamaların bazı yetersizlikleri olduğunu göstermektedir. Ayrıca konservatif cerrahide, kemoterapi ve radyoterapi ki gelişmeler,

larenks kanserli hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde yükseltmekle birlikte sağ kalım süresini fazla etkilememiştir (4).

Larenks kanserlerinde hastalıksız sağ kalım süresini, genel sağ kalım süresini ve organ korunmasını arttırabilmek için tümör davranışı hakkında bilgi edinilmeli ve bu duruma etki eden etken detaylı bir şekilde incelenmelidir. Tümör evresi, anatomik lokalizasyonu histolojik diferansiyasyonu ve boyunda metastaz varlığı larenks kanserleri için genel prognostik faktörler olarak düşünölmekle birlikte özellikle boyun metastazı varlığı kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Fakat benzer histopatolojik tanı, grade ve evresi olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışları gözlemlenebilmesi bizi farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir (68, 69).

Hangi hastaya hangi tedavinin daha uygun olduğunun belirlenmesi, hangi faktörlerin nüks gelişimini kolaylaştırdığının bilinmesi giderek önem kazanmaktadır. Uzun bir süredir birçok genetik faktörün tümör gelişimi konusunda sorumlu olduğu bilinmektedir. Tümör gelişimi tümör supresör genler ve proto-onkogenler' deki bir sürü genetik bozukluklarla oldukça sıkı ilişkili bulunmuştur (68, 69).

Bu gibi sebepler, larenks kanserine klinik yaklaşımda ve tedavi protokollerinde yenilikler yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu da araştırmacıları yeni prognostik faktörler araştırmaya yöneltmiştir. Prognostik 'marker' çalışmaları, kanser önleyici tedaviye katkılarının yanı sıra tümör ve konakçının biyolojik davranışları ile ilgili veriler sağlayarak en uygun tedavinin sunulmasını hedef alır (4).

Baş boyun bölgesindeki birçok tümörde genetik faktörler araştırılmıştır. Bu faktörlerin tümör prognozu üzerine etkileri incelenmiştir. Bu genetik değişiklikler sonrasında, artmış hücre proliferasyonu tümör oluşumunda oldukça önemli bir mekanizma olup birçok yöntemle değerlendirilmektedir. Artmış hücre proliferasyonun tümör prognozu üzerine etkisi bir çok araştırmacının dikkatini çekmiş olup baş boyun bölgesindeki tümörler dahil olacak şekilde pek çok tümörde incelenmiştir (70).

Erken evre larenks kanserinde tümörün radyorezistans derecesi, belirteç (marker) çalışmaları ile önceden belirlenerek hastanın tedavi protokolü belirlenebilir.

Radyorezistans derecesi yüksek olan tümörler, öncelikli olarak cerrahiye yönlendirilebilir. Gelecekte, hedefe yönelik çeşitli tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte total larenjektomi gibi hasta yaşamını çok zorlaştıran bir operasyon önlenebilir (5, 71).

Larenks kanseri, nükslerin ve sekonder primer kanserlerin nispeten sık görülebildiği bir kanser türüdür. Prognostik belirteçlerin, tümör nüksü ve oluşabilecek sekonder kanserleri de önceden tahmin ederek tedavi etme şansını verebilir (5, 71).

Larenks kanserinde immunohistokimyasal ve moleküler tekniklerle çok sayıda tümör belirtecinin (marker) prognostik değeri günümüzde araştırılmaktadır. Bunlardan bazıları tablo 9’da görülmektedir (4, 15, 72-75).

Tablo 8. Larenks kanserlerinde prognostik değeri araştırılan çeşitli tümör belirteçleri

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

19. yüzyılda öne sürülen embriyonal rest hipotezi ile kanserleşme ve embriyogenezin benzerliği hakkında ilk fikir olgunlaşmıştır. Sonraki çalışmalarla kanserden sorumlu olan hücrelerin normal kök hücelere benzer olduğu birçok mekanizma ile açıklanmıştır. Kanser kök hücreleri ile normal kök hücrelerin birbirine olan benzerliklerine dayanarak kanser kök hücrelerinin kök hücrelerden, progenitör hücrelerden veya farklılaşmış hücrelerden meydana gelebileceği düşünülmektedir. Kanser kök hücrelerinin oluşumuyla ilgili üç hipotez düşünülmektedir (76)

Kök hücrenin mutasyonu ile oluşum,

Progenitör hücrenin mutasyonu ile oluşum ve farklılaşmış hücreden çeşitli mutasyonlar sonucu geriye farklılaşma geçirerek kök hücreleri meydana getirmesi ile oluşmasıdır.

Kök hücreler kendini yenileme ve pluripotensi (farklı hücelere farklılaşabilme) özellikleri ile diğer hücrelerden ayrılmaktadırlar. Kanser kök hücreleri normal kök hücrelerden oluşması hipotezine göre kanser kök hücreleri var olan düzenleyici hücre yollarını kullanmaktadırlar. Kendini çoğaltmakta ve yaşam süresini oluşturduğu kopya hücreler sayesinde uzatmış olmaktadır. Olgun hücrelerin yaşam süreleri belirlidir, ancak seri mutasyonlar geçirmesi halinde tümör oluşumu ve metastaza yol açabilmektedir (53)

Kanser kök hücrelerinin kökeni konusunda sunulan ikinci hipoteze göre; kanser kök hücreleri progenitör adı verilen ve kök hücreden farklılaşmış hücreye geçiş evresinde oluşan ara tip hücrelerden köken alabilmektedir. Progenitör hücreler kısmen kendilerini yenileme kapasitelerini korurlar. Bu özellikleri ve erişkin dokulardaki kök hücelere olan akrabalıkları ele alındığında, progenitör hücrelerin kanser kök hücresi oluşumunda kaynak olabileceğini düşünülmektedir (76).

Kanser kök hücrelerinin oluşumu ile ilgili üçüncü hipoteze göre; farklılaşmış hücrelerin tekrar farklılaşarak kök hücre benzeri özellikler göstermesiyle kanser kök hücrelerini oluşturabileceği düşünülmektedir. Bu hipotez, onkojenik genetik mutasyonların gelişmesi ve yeniden farklılaşma süreci sonucunda farklılaşmış hücrelerin kendini yenileme özelliğinin geri kazanılabileceğini önermektedir. Bu modelde dokudaki büyük

bir hücre popülasyonu tümörojenik potansiyele erişebilmektedir. Fakat bunu sağlayan, doku içindeki tümör başlatıcı küçük bir hücre kümesidir (77).

Tümördeki farklılaşmış hücreler tümör kitlesini oluşturmaktadır. Ancak bu hücreler, kendini yenileme özellikleri olmadığından ve sınırlı çoğalma potansiyellerinden dolayı yeni bir tümör oluşturamazlar. Buna bağlı olarak tümör dokusu içinde aynı zamanda tümörü oluşturabilme yeteneğine sahip kanser kök hücrelerin varlığı birçok çalışmada kabul görmektedir (78).

Az sayıdaki kanser kök hücrelerinin bile kanseri başlatarak kanser hücrelerini çoğaltmada yeterli olabileceği belirtilmiştir (79). Kanser kök hücreleri kendini yenileyebilme yetenekleri, yavaş hücre bölünmesine sahip olmaları, birçok farklı hücreye farklılaşabilmeleri, herhangi bir tümörü başlatabilme yetenekleri, kendilerine özgü enzim sistemleri olması, moleküler hücre yüzey işaretçileri ve embriyonik sinyal yollarına sahip olmaları sayesinde oldukça özel hücrelerdir (49).

Kanser kök hücre varlığı ilk olarak akut lenfoblastik lösemide gösterilmiştir (80). Daha sonra beyin, meme, kolon, pankreas, prostat, akciğer ve baş-boyun kanseri gibi çeşitli solid tümörlerde de kanser kök hücrelerinin varlığı yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (7, 57, 58, 81, 82).

Larenks kanser kök hücreleri ile ilgili yapılmış çalışmalar vardır. 2008 yılında Wei ve arkadaşları tarafından Hep-2 hücre hattında CD133'ün olası kanser kök hücresi belirteci olarak incelenmesine yönelik bir çalışma yayınlanmıştır. Araştırmacılar Hep-2 hücre hattında oldukça sınırlı sayıda bir hücre grubunun yüzeyinde CD133 taşıdıklarını ve bu hücre grubunun belirgin bir şekilde tümör formasyonu kapasitesine sahip olduklarını in vivo olarak gösterdiklerini bildirmişlerdir (9).

Wan ve arkadaşları tarafından 2010 yılında yapılan bir diğer çalışma ise larenks kanseri hücre hatlarında, yan popülasyon karakterizasyonu ile ilgilidir. Araştırmacılar yine Hep-2 hücre hattında kendi kendini yenileme, proliferasyon, radyoterapi direnci ve tümörojeniteye sahip olan bir yan popülasyonun varlığını gösterdiler (83).

2011 yılında Wu ve arkadaşları Hep-2 hücre hattında CD133-PE antikoru kullanarak FACS sistemi aracılığıyla ayırıştırma sağlamıştır. Bu CD133 pozitif ve CD133 negatif

hücrelerde ilaç duyarlılığı gibi deneyler yapılmıştır. CD133 pozitif hücrelerde, CD133 negatif hücrelere kıyasla ilaçlara daha fazla direnç gözlenmiştir (84).

2012 yılında Wu ve arkadaşları tarafından Hep-2 hücre hattından CD133 ile ayrıştırılan hücreler, farelere enjekte edilerek bu hücrelerin tümör oluşturma kapasitesine sahip oldukları gösterilmiştir (85).

2013 yılında Wei ve arkadaşları tarafından Hep-2 hücre hattındaki CD133 pozitif hücrelerin biyolojik karakterleri incelenmiş ve sonuç olarak CD133+ hücrelerin, CD133 negatif olan hücrelere kıyasla kemoterapötiklere daha fazla dirençli oldukları ve radyoterapi sonrası büyüme inhibisyonlarının ise daha az olduğu gösterilmiştir (86).

Kanser için kullanılan mevcut tedavi teknikleri tümörün küçültülmesini hedeflemektedir. Fakat tümörün devamlılığını sağlayan kanser kök hücreleri yok edilmediğinde kanserin tekrarlama riski devam etmektedir (87).

Farklı kanserlerde yapılan çalışmalarda, kanser kök hücrelerin günümüzde ki tedavide kullanılan ilaçlara direnç gösterdikleri bildirilmektedir (88).

Kanser kök hücrelerinin tedaviye direnç göstermesinde etkili olduğu düşünülen çeşitli mekanizmalar vardır. Bunlar aşağıda özetlenmiştir.

Kanser kök hücreleri, kendilerine zarar olabilecek kimyasalların seçici olarak hücreden atılımını sağlayan, ilaç atılım pompalarına sahiptir. Bu sayede DNA bütünlüğünü kolayca koruyabilmektedirler. ATP-bağlayıcı kaset süper ailesinin üyeleri, kanser kök hücrelerinde ilaç atılım pompaları olarak iş görmektedir. Kanser kök hücrelerinde zararlı kimyasal ajanlar hücre dışına atılabildiğinden tedaviye dirençli hücreler oldukları düşünülmektedir (89).

Kanser kök hücrelerin bir kısmı asimetrik bölünme sonrası sessiz durumda kalabilmektedir. Sessiz durumda kalan bu hücrelerin, tedaviye dirençte etkili olabileceği düşünülmektedir (90).

DNA hasarlarına ve mutasyonlara karşı çok güçlü olan tamir mekanizmaları vardır. Kanser kök hücreleri, tedavide kullanılan kemoterapi ilaçlarına ve radyasyona karşı

direnç gösterirler. Oluşabilen hasarı hızla onarabildikleri bazı çalışmalarla gösterilmiştir (91).

Kanser kök hücrelerin özelleşmiş mikro çevrelerinde davranışlarını etkilediği düşünülmektedir. Kanser kök hücreleri serbest radikallerden korunabilmek için oksijenden fakir bir mikro çevreye yerleşmeleri beklenirken, kanser kök hücreleri tam tersine oksijenden zengin kan damarları yakınına yerleştikleri çalışmalarda gösterilmiştir (92).

Baş-boyun kanserlerindeki kanser kök hücrelerinin de normal kök hücrelere benzer şekilde artmış antioksidan koruma sistemine sahip oldukları bulunmuştur. Kanser kök hücrelerinin hem oksijenden zengin bir mikro çevrede yerleşip hem de nasıl serbest radikallerden korunabildikleri açığa kavuşmuştur (93).

Kanser kök hücrelerin apopitoz mekanizmalarına karşı direnç sağladığı için tedaviye direnç gösterdiği de düşünülmektedir (94).

CD133, hücre çıkıntılarında lokalize olan bir transmembran glikoproteindir. CD133'ün görevsel özellikleri tam olarak karakterize edilememiş olmasına rağmen bu molekülün kolesterol ile etkileştiği ve plazma membran organizasyonuna katıldığına dair düşünceler vardır (95).

CD133 proteini ilk olarak fare nöroepitelyal kök hücrelerinde tanımlanmıştır (96). CD133+hücre popülasyonlarının artmış kendini yenileme kapasitesine ve birden fazla hücre serisine farklılaşabilme yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir (59).

CD133'ün hem normal kök hücreler için hem de kanser kök hücre için hücre yüzey işaretçisi olduğu bilinmektedir. Larenks kanserinde kanser kök hücrelerinin karakterizasyonu Hep-2 hücreleri ile yapılan fonksiyonel çalışmalarla sınırlı olmasına rağmen, CD133 larenks kanserindeki kanser kök hücreleri için de belirteç olarak önerilmiştir (9, 63).

CD133 pozitif Hep-2 hücrelerinin in vivo ve in vitro ortamda kemoterapiye artmış direnç göstermelerine ek olarak yüksek klonojenik potansiyel gösterdikleri de tespit edilmiştir (63, 97).

Literatürde larenks kanser insidansı erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Raitiola ve arkadaşlarının 312 larenks kanseri tanılı hastalarının %5'i kadın hastalardan oluşmaktaydı (98). Bizim çalışmamızdaki hastaların tamamı erkekti. Nüks olan hasta sayısı 10 (%27), nüks olmayan hasta sayısı 27' ydi (%73).

Erken evre glottik larinks karsinomlu hastalarda ortalama yaş 60-65 arasındadır (99, 100). Bizim çalışmamızda, hastaların yaşları 50 ile 85 arasında değişmekte olup ortalama yaş 65,7 olarak hesaplandı.

Larenks kanser patogenezindeki nüks, metastaz, tedaviye cevap, kemoterapi ve radyoterapiye direnç gibi konular tam aydınlatılamamıştır. Moleküler mekanizmalardaki gelişmeler ile çeşitli prognostik faktörler bize yol gösterebilir. Son yıllardaki çalışmalarda larenks kanserlerinde, kanser kök hücre markeri olarak CD133 kullanılabileceği gösterilmiştir. Yapılan tek klinik çalışma Yu ve arkadaşlarına aittir (101-103).

Yu ve arkadaşlarının, bölge ve evre ayrımı gözetmeksizin 83 larenks kanserli hasta ile yaptığı çalışmada, 60 yaş altı 27 hastadan, 15 hastada CD133 negatif, 12 hastada CD133 pozitif olarak bulundu. 60 yaş ve üzeri 56 hastadan, 29 hastada CD133 pozitif, 27 hastada ise CD133 negatif olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı değildi (104). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar bulunmuştur.

CD133 pozitif larengeal kanser kök hücrelerin, kemoterapi ve radyoterapiye rezistans özellik gösterdiği gösterilmiştir (62, 63, 105). Radyoterapi sonrası nüks olan ve nüks olmayan erken evre glottik larenks kanseri hastalar CD133 pozitifliği açısından değerlendirildi. Nüks olan 10 hastanın, 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif, 3 tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks görülmeyen 27 hastanın, 16 (%59) tanesinde CD133 pozitif, 11 (%41) tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi.

Yu ve arkadaşlarının, bölge ve evre ayrımı gözetmeksizin 83 larenks kanserli hasta ile yaptığı çalışmada, TNM evrelemesine göre evre 1 ve 2'deki 53 hastadan, 33 hastada CD133 negatif, 20 hastada CD133 pozitif olarak bulundu. TNM evrelemesine göre evre 3 ve 4'deki 30 hastadan, 9 hastada CD133 negatif, 21 hastada CD133 pozitif olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlıydı (104). Bizim çalışmamızda hastaların 29 (%78)

tanesi T1, 8 (%22) tanesi T2 evresindeydi. T1 evresindeki 20 (%69) hastada CD133 pozitifliği, 9 (%31) hastada CD133 negatifliği bulundu. T2 evresindeki 3 (%37) hastada CD133 pozitifliği, 5 (%63) hastada CD133 negatifliği bulundu. Hastaların T evrelendirmesi ve CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yu ve arkadaşlarının, bölge ve evre ayrımı gözetmeksizin 83 larenks kanserli hasta ile yaptığı çalışmada, CD133 pozitif olan grubun ortalama genel sağ kalım süresi 42,4 ay, CD133 negatif olan grubun ortalama genel sağ kalım süresi 73,3 aydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı. CD133 pozitif olan grubun ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 37,1 ay, CD133 negatif olan grubun ortalama hastaliksız sağ kalım süresi 65,6 aydı ve istatistiksel olarak anlamlıydı (104).

Bizim çalışmamızda, CD133 pozitif olan 23 hastadan, 7 (%30) tanesi ex oldu. CD133 negatif olan 14 hastadan, 5 (%35) tanesi ex oldu. CD133 negatif olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $65,7 \pm 7,4$ ay, CD133 pozitif olan hastaların ortalama genel sağ kalım süresi $89,1 \pm 7,6$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bizim çalışmamızda, CD133 pozitif olan 23 hastadan, 7 (%30) tanesinde nüks görüldü. CD133 negatif olan 14 hastadan, 3 (%21) tanesinde nüks görüldü. CD133 pozitif olan hastaların ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $74,4 \pm 8,1$ ay olarak bulundu. CD133 negatif olan hastaların ortalama hastaliksız sağ kalım süresi $67,5 \pm 7,3$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Bizim çalışmamızda, CD133 pozitif olan 23 hastadan, 4 (%17) hastaya total larenjektomi yapıldı. CD133 negatif olan 14 hastadan, 3 (%21) hastaya total larenjektomi yapıldı. CD133 pozitif olan hastaların, ortalama larenksi ile geçirdiği süre $91,4 \pm 7$ ay olarak bulundu. CD133 negatif olan hastaların ortalama larenksi ile geçirdiği süre $67,4 \pm 7,4$ ay olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hastaların evresi ilerledikçe prognozun kötüleştiği bilinmektedir. Nguyen ve arkadaşlarının lokal ileri evre larenks kanseri tanılı olguları içeren çalışmasının tek değişkenli analiz sonuçlarına göre; klinik evrenin hem lokal bölgesel kontrolü hem de

sağkalımı etkilediğini ve T evresinin ise tek başına yalnızca sağkalım üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (106).

Benzer şekilde Cooper ve arkadaşlarının çalışmasında da T evresinin sağkalım üzerine en önemli prognostik faktör olduğunu rapor etmişlerdir. Yine bu çalışmada yapılan alt gurup analizlerinde N0 olgular arasında T evresinin lokal bölgesel yinelemeyi etkileyen en önemli faktör olduğu da gösterilmiştir (107).

Johansen ve arkadaşlarının çalışmasında radikal ışınlanan olgularda T evresinin hem lokal kontrol hem de sağkalımda anlamlı prognostik faktör olduğu saptamışlardır (108).

Yu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, prognostik faktörlerin tek değişkenli istatistiksel analiz sonuçlarına göre genel sağ kalım açısından CD133 pozitifliği ve negatifliği, TNM evresine göre (evre 1 ve 2 ile evre 3 ve 4) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıydı. CD133 pozitifliği ve evrenin artması genel sağ kalımı olumsuz yönde etkilemekteydi. Yaşa göre (60 yaş ve yukarısı, 60 yaş altı) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (104).

Bizim çalışmamızda, prognostik faktörler tek değişkenli istatistiksel analizi ile değerlendirildiğinde, genel sağ kalım açısından CD133 pozitifliği, yaşa (60 yaş ve altı, 60 yaş üstü) göre dağılım, T1 ve T2 evresine göre dağılım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değer bulunmadı. Hastalısız sağ kalım açısından; CD133 pozitifliği, yaşa (60 yaş ve altı, 60 yaş üstü) göre dağılım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değer bulunmadı. T1 ve T2 evresine göre dağılım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. P değeri 0,04 olarak bulundu. 3,7 kat etki ettiği görüldü. Larenksi ile geçirdiği süre açısından CD133 pozitifliği, yaşa (60 yaş ve altı, 60 yaş üstü) göre dağılım, T1 ve T2 evresine göre dağılım açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değer bulunmadı.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda primer tedavisi radyoterapi olan 37 adet erken evre glottik larenks kanseri hastası, CD133 ekspresyonu açısından değerlendirildi.

Nüks olan 10 hastanın, 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif, 3 tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks görülmeyen 27 hastanın, 16 (%59) tanesinde CD133 pozitif, 11 (%41) tanesinde CD133 negatif olarak tespit edildi. Nüks olan 10 hastanın 7 (%70) tanesinde CD133 pozitif olarak bulunmasına rağmen; nüks olan ve nüks olmayan iki hasta grubu arasında CD133 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

CD133 pozitif ve CD133 negatif hastalar genel sağ kalım, hastalıksız sağ kalım ve larenks ile yaşadığı süre açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Prognostik faktörler tek değişkenli istatistiksel analizi ile değerlendirildiğinde; hastalıksız sağ kalım açısından, T1 ve T2 evresine göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Benzer histopatolojik tanı, grade ve evresi olan tümörlerde dahi farklı tümör davranışlarının gözlemlenebilmesi bizi farklı prognostik faktörlerin araştırılmasına ve yeni moleküler çalışmaların yapılmasına yönlendirmektedir. Erken evre larenks kanserinde tümörün radyorezistans derecesi, belirteç çalışmaları ile önceden belirlenerek hastanın tedavi protokolü belirlenebilir. Prognostik belirteçlerin, tümör

nüksü ve oluşabilecek sekonder kanserleri de önceden tahmin ederek tedavi etme şansını verebilir.

Literatürdeki; erken evre glottik larenks kanseri hastalarının, CD133 pozitifliği ile radyorezistans ilişkisinin karşılaştırıldığı en fazla hasta sayısına sahip çalışmadır. Çok basamaklı bir süreç olan karsinogenezisin moleküler yapısının anlaşılabilmesi için daha fazla hasta sayısı içeren çalışmaların yapılması ve farklı belirteçlerin değerlendirilmesi yararlı olacaktır.



KAYNAKLAR

1. Ersoy A, Pınar E, Çalli Ç, Öncel S, Çalli A. Larenks kanserlerinde tümör yerleşimine göre invazyon derinliği ve tümör çapının değerlendirilmesi. The Turkish Journal of Ear Nose and Throat 2008;18(5):284-8.
2. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in women: tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers 2003;12(6):514-7.
3. Koç C. Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013.
4. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Paludetti G, Maurizi M. Molecular markers in laryngeal squamous cell carcinoma: towards an integrated clinicobiological approach. European Journal of Cancer 2005;41(5):683-93.
5. Nix P, Lind M, Greenman J, Stafford N, Cawkwell L. Expression of Cox-2 protein in radioresistant laryngeal cancer. Annals of oncology 2004;15(5):797-801.
6. Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. Current opinion in genetics & development 2008;18(1):48-53.
7. Prince M, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf G, Kaplan M, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences 2007;104(3):973-8.
8. Zhou L, Wei X, Cheng L, Tian J, Jiang JJ. CD133, one of the markers of cancer stem cells in Hep-2 cell line. The Laryngoscope 2007;117(3):455-60.
9. Wei XD, Zhou L, Cheng L, Tian J, Jiang JJ, MacCallum J. In vivo investigation of CD133 as a putative marker of cancer stem cells in Hep-2 cell line. Head & neck 2009;31(1):94-101.
10. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance

- to the most aggressive cancers. *Journal of cellular and molecular medicine* 2007;11(5):981-1011.
11. Meller S. Functional anatomy of the larynx. *Otolaryngologic clinics of North America* 1984;17(1):3-12.
 12. Ballenger JJ, Snow JB. *Ballenger's otorhinolaryngology: head and neck surgery: Pmph-usa*; 2003.
 13. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, et al. *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*: Springer Science & Business Media; 2002.
 14. Çelik O. *Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş boyun cerrahisi: Asya Tıp Kitabevi*; 2007.
 15. Wünsch V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *São Paulo Medical Journal* 2004;122(5):188-94.
 16. Busquets JM, García HA, Trinidad-Pinedo J, Báez A. Clinicopathologic characteristics of head and neck squamous cell carcinoma in Puerto Ricans. *Puerto Rico health sciences journal* 2011;22(3).
 17. Rosai J. Lymph node. *Rosai and Ackerman's surgical pathology* 2004:1877-2017.
 18. Tomek MS, McGuirt WF. Second head and neck cancers and tobacco usage. *American journal of otolaryngology* 2003;24(1):24-7.
 19. Agudelo D, Quer M, León X, Díez S, Burgués J. Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use. *Head & neck* 1997;19(3):200-4.
 20. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *European journal of cancer prevention* 2004;13(3):165-72.
 21. Pelucchi C, Talamini R, Levi F, Bosetti C, La Vecchia C, Negri E, et al. Fibre intake and laryngeal cancer risk. *Annals of oncology* 2003;14(1):162-7.

22. Almadori G, Cadoni G, Cattani P, Galli J, Bussu F, Ferrandina G, et al. Human papillomavirus infection and epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research* 2001;7(12):3988-93.
23. Dağlı S, Dağlı U, Kurtaran H, Alkim C, Sahin B. Laryngopharyngeal reflux in laryngeal cancer. *Turk J Gastroenterol* 2004;15(2):77-81.
24. Ferlito A, Rinaldo A, Marioni G. Laryngeal malignant neoplasms in children and adolescents. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 1999;49(1):1-14.
25. Blitz AM, Aygun N. Radiologic evaluation of larynx cancer. *Otolaryngologic clinics of North America* 2008;41(4):697-713.
26. Kaanders JH, Hordijk GJ. Carcinoma of the larynx: the Dutch national guideline for diagnostics, treatment, supportive care and rehabilitation. *Radiotherapy and Oncology* 2002;63(3):299-307.
27. Becker M. Larynx and hypopharynx. *Radiologic Clinics* 1998;36(5):891-920.
28. Yousem DM, Tufano RP. Laryngeal imaging. *Neuroimaging Clinics* 2004;14(4):611-24.
29. Huang BY, Solle M, Weissler MC. Larynx: anatomic imaging for diagnosis and management. *Otolaryngologic clinics of North America* 2012;45(6):1325-61.
30. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *European journal of radiology* 2008;66(3):460-79.
31. MOCAN BÖ. Baş-Boyun Kanserlerinde Görüntüleme. *Türkiye Klinikleri Journal of Medical Oncology Special Topics* 2010;3(1):15-22.
32. Connor S. Laryngeal cancer: how does the radiologist help? *Cancer imaging* 2007;7(1):93.
33. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology* 2010;17(6):1471-4.

34. Rubinstein M, Armstrong WB. Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: a primer and review of laser dosimetry. *Lasers in medical science* 2011;26(1):113-24.
35. Ansarin M, Cattaneo A, Santoro L, Massaro M, Zorzi S, Grosso E, et al. Laser surgery of early glottic cancer in elderly. *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 2010;30(4).
36. Silver CE. *Laryngeal cancer*: Thieme Medical Pub; 1991.
37. Iro H, Waldfahrer F, Altendorf-Hofmann A, Weidenbecher M, Sauer R, Steiner W. Transoral laser surgery of supraglottic cancer: follow-up of 141 patients. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 1998;124(11):1245-50.
38. Chawla S, Carney AS. Organ preservation surgery for laryngeal cancer. *Head & neck oncology* 2009;1(1):12.
39. Garden AS, Forster K, Wong P-F, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the “2” stand for twice-daily treatment? *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2003;55(2):322-8.
40. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2010;78(2):461-6.
41. Browman GP, Wong G, Hodson I, Sathya J, Russell R, McAlpine L, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine* 1993;328(3):159-63.
42. Harwood AR, Deboer G. Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer* 1980;45(5):991-5.
43. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *Journal of clinical oncology* 2001;19(20):4029-36.

44. Weissman IL. Translating stem and progenitor cell biology to the clinic: barriers and opportunities. *Science* 2000;287(5457):1442-6.
45. Verfaillie CM, Pera MF, Lansdorp PM. Stem cells: hype and reality. *ASH Education Program Book* 2002;2002(1):369-91.
46. Vescovi A, Gritti A, Cossu G, Galli R. Neural stem cells: plasticity and their transdifferentiation potential. *Cells Tissues Organs* 2002;171(1):64-76.
47. Rossetti M, Gregori S, Roncarolo MG. Granulocyte-colony stimulating factor drives the in vitro differentiation of human dendritic cells that induce anergy in naïve T cells. *European journal of immunology* 2010;40(11):3097-106.
48. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science* 1998;282(5391):1145-7.
49. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105.
50. J. Mackillop W, Ciampi A, E. Till J, N. Buick R. A stem cell model of human tumor growth: implications for tumor cell clonogenic assays. *Journal of the national cancer institute* 1983;70(1):9-16.
51. Masters J, Kane C, Yamamoto H, Ahmed A. Prostate cancer stem cell therapy: hype or hope? *Prostate cancer and prostatic diseases* 2008;11(4):316.
52. Wang Z, Shen M. Revisiting the concept of cancer stem cells in prostate cancer. *Oncogene* 2011;30(11):1261.
53. Wicha MS, Liu S, Dontu G. Cancer stem cells: an old idea—a paradigm shift. *Cancer research* 2006;66(4):1883-90.
54. Sharma B, Singh RK. Emerging candidates in breast cancer stem cell maintenance, therapy resistance and relapse. *Journal of carcinogenesis* 2011;10.
55. Nowell PC. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 1976;194(4260):23-8.

56. Miki J, Rhim J. Prostate cell cultures as in vitro models for the study of normal stem cells and cancer stem cells. *Prostate cancer and prostatic diseases* 2008;11(1):32.
57. Suer I, Faruk Karatas O, Yuceturk B, Yilmaz M, Guven G, Oz B, et al. Characterization of stem-like cells directly isolated from freshly resected laryngeal squamous cell carcinoma specimens. *Current stem cell research & therapy* 2014;9(4):347-53.
58. Ozen M, Sevli S. The Role of Cancer Stem Cells and MicroRNAs in Human Prostate Cancer. *Prostate Cancer-From Bench to Bedside: InTech*; 2011.
59. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer research* 2003;63(18):5821-8.
60. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003;100(7):3983-8.
61. Li Z. CD133: a stem cell biomarker and beyond. *Experimental hematology & oncology* 2013;2(1):17.
62. Wei X, Wang J, He J, Ma B, Chen J. Biological characteristics of CD133+ cancer stem cells derived from human laryngeal carcinoma cell line. *International journal of clinical and experimental medicine* 2014;7(9):2453.
63. Yang J-P, Liu Y, Zhong W, Yu D, Wen L-J, Jin C-S. Chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in laryngeal carcinoma. *Chinese medical journal* 2011;124(7):1055-60.
64. Peppino Ledda G, Puxeddu R. Carbon dioxide laser microsurgery for early glottic carcinoma. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 2006;134(6):911-5.
65. Rydell R, Schalén L, Fex S, Elnér Å. Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. *Acta oto-laryngologica* 1995;115(4):560-5.

66. Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 2015;152(5):811-9.
67. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 2001;110(1):7-15.
68. Tomasino R, Bazan V, Daniele E, Nuara R, Morello V, Tralongo V, et al. Biological characterization of laryngeal squamous-cell carcinoma. *Anticancer research* 1996;16(4B):2257-67.
69. Gale N, Zidar N, Kambič V, Poljak M, Cör A. Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 and p53 overexpressions in epithelial hyperplastic lesions of the larynx. *Acta oto-laryngologica* 1997;117(sup527):105-10.
70. Pich A, Chiusa L, Navone R. Prognostic relevance of cell proliferation in head and neck tumors. *Annals of oncology* 2004;15(9):1319-29.
71. Nix P, Cawkwell L, Patmore H, Greenman J, Stafford N. Bcl-2 expression predicts radiotherapy failure in laryngeal cancer. *British journal of cancer* 2005;92(12):2185.
72. Almadori G, Bussu F, Cadoni G, Galli J, Rigante M, Artuso A, et al. Multistep laryngeal carcinogenesis helps our understanding of the field cancerisation phenomenon: a review. *European Journal of Cancer* 2004;40(16):2383-8.
73. Liu M, Lawson G, Delos M, Jamart J, Chatelain B, Remacle M, et al. Prognostic value of cell proliferation markers, tumour suppressor proteins and cell adhesion molecules in primary squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 2003;260(1):28-34.
74. Jäckel MC, Sellmann L, Dorudian MA, Youssef S, Füzesi L. Prognostic Significance of p53/bcl-2 Co-expression in Patients With Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *The Laryngoscope* 2000;110(8):1339-45.
75. Saarilahti K, Kajanti M, Kouri M, Aaltonen L-M, Franssila K, Joensuu H. Cyclin A and Ki-67 expression as predictors for locoregional recurrence and

- outcome in laryngeal cancer patients treated with surgery and postoperative radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2003;57(4):986-95.
76. Allan AL, Vantyghem SA, Tuck AB, Chambers AF. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast disease* 2007;26(1):87-98.
77. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318(5858):1917-20.
78. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell stem cell* 2007;1(5):555-67.
79. Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature reviews cancer* 2008;8(10):755.
80. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994;367(6464):645.
81. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer research* 2007;67(3):1030-7.
82. Kim CFB, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005;121(6):823-35.
83. Wan G, Zhou L, Xie M, Chen H, Tian J. Characterization of side population cells from laryngeal cancer cell lines. *Head & neck* 2010;32(10):1302-9.
84. Wu C, Zhou L, Xie M, Tao L, Zhang M, Tian J. Isolation and in vitro characterization of CD133 (+) side population cells from laryngeal cancer cell line. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* 2011;46(9):752-7.

85. Wu C, Zhou L, Xie M, Tao L, Zhang M, Tian J. Isolation and in vivo tumorigenicity assay of CD133+ side population cells from laryngeal cancer cell line. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* 2012;47(3):223-7.
86. Wei X, He J, Gao J, Wang J, Ma B, Chen J. Investigation on biological characteristics of CD133+ cancer stem cells in human laryngeal carcinoma Hep-2 cell line. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi= Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* 2013;48(7):578-83.
87. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004;23(43):7267.
88. Matsui W, Wang Q, Barber JP, Brennan S, Smith BD, Borrello I, et al. Clonogenic multiple myeloma progenitors, stem cell properties, and drug resistance. *Cancer research* 2008;68(1):190-7.
89. Dean M. ABC transporters, drug resistance, and cancer stem cells. *Journal of mammary gland biology and neoplasia* 2009;14(1):3-9.
90. Facompre N, Nakagawa H, Herlyn M, Basu D. Stem-like cells and therapy resistance in squamous cell carcinomas. *Advances in pharmacology*. 65: Elsevier; 2012; 235-65.
91. Eyler CE, Rich JN. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2008;26(17):2839.
92. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. *Cancer cell* 2007;11(1):69-82.
93. Diehn M, Cho RW, Lobo NA, Kalisky T, Dorie MJ, Kulp AN, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells. *Nature* 2009;458(7239):780.
94. Ma S, Lee T, Zheng B, Chan K, Guan X. CD133+ HCC cancer stem cells confer chemoresistance by preferential expression of the Akt/PKB survival pathway. *Oncogene* 2008;27(12):1749.

95. Mizrak D, Brittan M, Alison M. CD133: molecule of the moment. *The Journal of pathology* 2008;214(1):3-9.
96. Weigmann A, Corbeil D, Hellwig A, Huttner WB. Prominin, a novel microvilli-specific polytopic membrane protein of the apical surface of epithelial cells, is targeted to plasmalemmal protrusions of non-epithelial cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1997;94(23):12425-30.
97. Zhang Q, Shi S, Yen Y, Brown J, Ta JQ, Le AD. A subpopulation of CD133+ cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer letters* 2010;289(2):151-60.
98. Raitiola H, Pukander J, Laippala P. Glottic and supraglottic laryngeal carcinoma: differences in epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *Acta otolaryngologica* 1999;119(7):847-51.
99. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Sartor G, Caruso G, et al. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 1998;40(3):541-8.
100. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma—patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients. *Radiotherapy and Oncology* 2002;63(3):257-67.
101. Fan Z, Li M, Chen X, Wang J, Liang X, Wang H, et al. Prognostic value of cancer stem cell markers in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Scientific Reports* 2017;7:43008.
102. Karatas OF, Barlak N, Sahin H, Aydin H. Current cancer stem cell biomarkers in laryngeal cancer. *The European Research Journal*;3(3):200-6.
103. Curtarelli RB, Gonçalves JM, dos Santos LGP, Savi MG, Nör JE, Mezzomo LAM, et al. Expression of Cancer Stem Cell Biomarkers in Human Head and Neck Carcinomas: a Systematic Review. *Stem Cell Reviews and Reports* 2018:1-16.
104. Yu L, Zhou L, Wu S, Gong X, Feng Z, Ma L, et al. Clinicopathological significance of cancer stem cells marked by CD133 and KAI1/CD82 expression

- in laryngeal squamous cell carcinoma. *World journal of surgical oncology* 2014;12(1):118.
105. Wang J, Wu Y, Gao W, Li F, Bo Y, Zhu M, et al. Identification and characterization of CD133+ CD44+ cancer stem cells from human laryngeal squamous cell carcinoma cell lines. *Journal of Cancer* 2017;8(3):497.
 106. Nguyen-Tan PF, Le Q-T, Quivey J-M, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3–4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics* 2001;50(5):1172-80.
 107. Cooper JS, Farnan NC, Asbell SO, Rotman M, Marcial V, Fu KK, et al. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. *Cancer* 1996;77(9):1905-11.
 108. Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma--multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)* 2003;42(7):771-8.

T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emrah GÜLMEZ'e ait **“Kanser Kök Hücre Belirteci Olan CD133 Expresyonunun Larinks Kanserlerinde Radyoterapi Cevabındaki Rolü”** adlı çalışma jürimiz tarafından **Kulak-Burun-Boğaz Anabilimdalı Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tarih:../../2019

JÜRİ

İmza

Danışman : Prof. Dr. İmdat YÜCE

Üye : Prof. Dr. Sedat ÇAĞLI.....

Üye : Doç. Dr. İbrahim ÖZCAN.....