

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETİFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

(Eğitim Sorumlusu: DOÇ. DR. BERNA USLU COŞKUN)

LARENKS KANSERİ OLGULARINDA

NÖTROFİL-LENFOSİT, PLATELET-LENFOSİT ve LENFOSİT-MONOSİT  
ORANLARININ PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. SENEM KURT DİZDAR

İSTANBUL 2015

T.C

SAĞLIK BAKANLIĞI

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

(EĞİTİM SORUMLUSU: DOÇ. DR. BERNA USLU COŞKUN)

LARENKS KANSERİ OLGULARINDA

NÖTROFİL-LENFOSİT, PLATELET-LENFOSİT ve LENFOSİT-MONOSİT  
ORANLARININ PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MELTEM AKPINAR

## ÖNSÖZ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde almış olduğum uzmanlık eğitimi esnasında yetişmem için özveriyle emek harcayan, başta klinik şefim sayın Doç. Dr. Berna Uslu Coşkun'a olmak üzere, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Meltem Akpınar'a, kliniğimizin değerli uzmanları sayın Op. Dr. Aslı Batur Çalış, sayın Doç. Dr. Arzu Yasemin Korkut, sayın Doç. Dr. Esra Sözen, sayın Op. Dr. Özlem Ünsal, sayın Op. Dr. Kerem Sami Kaya, sayın Op. Dr. Bilge Türk'e, eski klinik şefimiz sayın Prof Dr. Suat Turgut'a, kliniğimizden ayrılan değerli uzmanlarımız Doç. Dr. Çetin Vural, Doç Dr. Şenol Civelek ve Doç. Dr. Burak Ömür Çakır'a verdikleri emeklerden dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bana her konuda yardımcı olan ve çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarımdan Barış Erdoğan, Ayfer Uluçay Belgü, Hüseyin Sabuncu, Ömürsen Yıldırım, Yusuf Orhan Uçal, Eymen Oruç, Gülpembe Talayhan, Mehtap Özkahraman, İrmak Uçak, Fatih Tetik, Didem Rıfkı, Nazlı Selvi, Mustafa Bağlı, Zeynep Nur Erol, Okan Parmaksız, Çağlar Eker ve Mahmut Cankaya'ya, kliniğimiz hemşire hanımlarına, personeline ve canımız klinik sekreterimiz Yasemin Gülden Bulak'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Özveri, sabır ve destekleriyle bugüne gelmemi sağlayan çok sevdiğim annem, babam ve ablama ve sevgisiyle beni yalnız bırakmayan canım eşim Denizhan Dizdar'a sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Senem Kurt Dizdar

## İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR .....	IV
ŞEKİL LİSTESİ .....	V
TABLO LİSTESİ .....	VI
KISALTMALAR .....	VII
ÖZET .....	VIII
ABSTRACT .....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 Larenks Embriyolojisi ve Antatomisi .....	3
2.2. Larenks Histolojisi .....	13
2.3. Larenks Fizyolojisi .....	14
2.4. Larenks kanseri .....	15
2.5. Kanser ve İnflamasyon .....	29
3.MATERYAL-METHOD .....	31
4. BULGULAR .....	33
5. TARTIŞMA .....	44
5.1. NLO Larenks Kanseri İlişkisi .....	45
5.2. LMO Larenks Kanseri İlişkisi .....	47
5.3. PLO Larenks Kanseri İlişkisi .....	49
6. SONUÇ .....	51
7. KAYNAKLAR .....	52

## KISALTMALAR

NLO	: Nötrofil-Lenfosit Oranı
PLO	: Platelet-Lenfosit Oranı
LMO	: Lenfosit-Monosit Oranı
LAP	: Metastatik lenfadenopati
PNİ	: Perinöral İnvazyon
PVİ	: Perivasküler İnvazyon
TKİ	: Tiroid Kartilaj İnvazyonu
T	: Tümör
N	: Lenf nodu
M	: Metastaz
Lig	: Ligamentum
M	: Musculus
A	: Arteria
V	: Vena
N	: Nervus
RLS	: Rekürren Larengal Sinir
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
AJCC	: American Joint Commite On Cancer
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
SD	: Standart deviasyon
Min	: Minimum
Max	: Maximum
Ort	: Ortalama
IL	: İnterlökin
TAM	: Tümörle İlişkili Makrofaj
MMP-2	: Matrik Metalloproteinaz-2
GP	: Glikoprotein

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1:Larenks kıkırdaklarının önden görünümü .....	4
Şekil-2: Larenks kıkırdaklarının sagital kesit sonrası yandan görünümü .....	5
Şekil-3: Larenks kıkırdaklarının arkadan görünümü .....	5
Şekil-4: Larenksin intrensek kaslarının görünümü .....	8
Şekil-5: Larenksin anatomik bölgelerinin yandan görünümü .....	10
Şekil-6 : Larenksin arterleri, venleri ve sinirleri .....	11
Şekil-7 : Kartilaj invazyonu sağ kalım ilişkisi .....	40
Şekil-8 : T evresi ve sağ kalım ilişkisi .....	41
Şekil-9 : Nüks, LMO sensitivite- spesifite ilişkisi .....	42
Şekil-10 : Nüks, PLO sensitivite- spesifite ilişkisi.....	43

## TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Larenks kanseri evrelemesi .....	23
Tablo-2: Hastaların demografik verileri (yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları) .....	33
Tablo-3: Hastaların ortalama takip süresi .....	33
Tablo-4: Evrelere göre hasta dağılımı .....	33
Tablo-5: Tümör bölgesine göre hasta dağılımı .....	34
Tablo-6: Patolojik tanı özelliklerine göre hasta dağılımı .....	34
Tablo-7: Nüks olan hastaların ve ölen hastaların sayıları ve oranları .....	34
Tablo-8: Uygulan tedavi yöntemlerinin dağılımı .....	35
Tablo-9: Hastaların ortalama kan değerleri .....	35
Tablo-10: T evresine göre NLO, LMO ve PLO ortalamalarının dağılımları .....	36
Tablo-11: Evreler arası NLO, LMO ve PLO ortalamaları arası ilişki .....	36
Tablo-12: Patolojik tanı özelliklerine göre NLO, LMO, PLO dağılımı .....	37
Tablo-13: T evresine göre nüks olan/olmayan hastalarda NLO, LMO, PLO .....	38
Tablo-14: Erken ve ileri evre larenks kanserlerinde nüks ve NLO, LMO, PLO ilişkisi .....	39
Tablo-15: NLO, LMO, PLO ortalamaları ve sağ kalım süresi arası ilişki .....	39
Tablo-16: Ölümü belirleyen faktörler arasında LMO .....	41
Tablo-17: Nüks, LMO sensitivite- spesifite ilişkisi .....	42
Tablo-18: Nüks, PLO sensitivite- spesifite ilişkisi .....	43

## ÖZET

**Amaç:** İnflamatuvar cevap tümör rejeksiyonuna doğan bir yanıt olmakla birlikte, onkogenezin gelişimine de katkıda bulunabilmektedir. Over, pankreas, akciğer kanseri ve kolorektal kanser gibi bir çok kanser türünde periferik kanda bulunan inflamatuvar hücre cevabı prognostik faktör olarak araştırılmıştır. Amacımız larenks kanseri olgularında Nötrofil-Lenfosit oranı (NLO), Platelet-Lenfosit oranı (PLO) ve Lenfosit-Monosit oranının (LMO) kanser evresi ve prognozu ile olan ilişkisini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** 2003 ile 2014 yılları arası kliniğimizde larenks kanseri tanısı almış hastalar geriye dönük tarandı. NLO, LMO ve PLO değerleri, Tümör (T) evresi, metastatik lenf nodu durumu (LAP), perinöral invazyon durumu (PNİ), perivasküler invazyon durumu (PVI), tiroid kartilaj invazyon durumu (TKİ) ve nüks gelişimi araştırıldı. Sağ kalım süreleri hesaplandı.

**Bulgular:** Artan NLO ve PLO ve azalan LMO artan T evresi ile korele bulundu. TKİ(+) grupta, TKİ(-) gruba göre NLO ve PLO istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek ( $p=0.011, p=0.01$ ); LMO istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p=0.004$ ) bulundu. LAP(+) grupta LAP(-) gruba göre NLO ve PLO istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek ( $p=0.001, p=0.004$ ); LMO istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p=0.04$ ) bulundu. PVI(+) grupta NLO ortalaması PVI(-) gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $p=0.018$ ), LMO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ( $p=0.006$ ) bulundu, T1 evre hastalarda nüks olanlarda LMO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük PLO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ( $p=0.024$   $p=0.036$ ) bulundu. LMO  $\leq 3,01$  (Sensivite: %61,1, Spesifite: %60,9) olan hastalarda ve PLO  $\geq 122,9$  (Sensivite: %63,9, Spesifite: %61,7) olan hastalarda nüks oranlarının arttığı görüldü.

**Sonuç:** Basit ve düşük maliyeli yöntemler ile hesaplanan, NLO, LMO ve PLO değerleri larenks kanserinde önemli prognostik faktörler ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle erken evre larenks kanseri hastalarında yüksek PLO ve düşük LMO değerleri nüks ile yakından ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar NLO, LMO ve PLO değerlerinin larenks kanserinde prognostik faktör olarak kullanılabilineceğini göstermektedir.



## ABSTRACT

**Background:** Although the inflammation is a response to tumor rejection, it may contribute to the progression of oncogenesis. Peripheral inflammatory blood cell response has been investigated as a prognostic factor in many cancers such as lung, colorectal, pancreatic and ovarian cancer. Our goal is to determine the relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR), platelet lymphocyte ratio (PLR), lymphocyte monocyte ratio (LMR) and cancer prognosis in laryngeal cancer patients.

**Material and Method:** Patients treated in our clinic between 2003 and 2014, with a diagnosis of laryngeal cancer were analyzed retrospectively. NLR, LMR and the PLR values, tumor (T) stage, metastatic lymph node status (LAP), perineural invasion status (PNI) and perivascular invasion status (PVI), thyroid cartilage invasion status (TCI) were investigated. Mortality and recurrence rate was calculated.

**Results:** Increased NLR, PLR and decreased LMR were correlated with increasing T stage. NLO and PLO were significantly higher ( $p = 0.011, p=0,01$ ) and LMO was significantly lower ( $p=0,004$ ) in TCI(+) group according to TCI(-) group. NLO and PLO were significantly higher ( $p=0.001, p=0,004$ ) and LMO was significantly lower ( $p=0,004$ ) in LAP(+) group according to LAP(-) group. NLO statistically higher ( $p=0.018$ ) and LMO is significantly lower ( $p =0.006$ ) in PVI(+) group according to PVI(-) group. In patients with recurrence in T1 stage LMR was significantly lower ( $p=0.024$ ) and PLO significantly higher ( $p=0.036$ ). Increased recurrence rates was found in patients with  $LMO \leq 3.01$  (Sensitivity: %61,1, Specificity: %60,9) and  $PLO \geq 122.9$  (Sensitivity: %63,9, Specificity: %61,7).

**Conclusion:** Calculated by simple and inexpensive methods, NLR, LMR and PLR are associated with important prognostic factors of laryngeal cancer. High PLR and low LMR, especially in the early stage laryngeal cancer patients have been found closely associated with recurrence. These results suggest that NLR, LMR, PLR have prognostic value in laryngeal cancer.

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Larenks kanseri cilt tümöründen sonra baş boyun kanserleri arasında en sık görülen malignite olup dünyada tüm malignitelerin %2-5'ini, tüm baş ve boyun kanserlerinin ise yaklaşık %25-30'nu oluşturur. Larenks kanserlerinin %90-95'i yassı hücreli kanserdir. Farklı yaş gruplarına göre değişmekle beraber erkek/kadın oranı 3-5/1'dir (1,2). Ülkemizde ise en sık görülen kanserler arasında %9,7 ile 6. sırada bulunmaktadır (3). En önemli etiyojik faktör sigara ve alkol kullanımı olarak görülmektedir.(4)

Larenks kanseri olgularında prognostik değerlendirmede histolojik grade, klinik evre, tümörün yerleşimi, yayılımı ve boyun metastazı gibi bir çok faktör kullanılmakta ve yeni prognostik faktörler tanımlanmak üzere yeni çalışmalar yapılmaktadır(5). Bu yeni çalışmalar arasında inflamasyon ve koagülasyon sürecinin karsinogenezis ile ilişkisini araştıran ve bu süreçte görev alan hücre ve kemokinlerin prognoz üzerine etkilerini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır.

Tümöral dokunun gelişimi esnasında oluşan mikroçevrede inflamatuvar hücrelerin, kemokinlerin ve sitokinlerin varlığı insanlarda ve deneysel hayvan modellerinde gösterilmiştir (6). Kanıtlar göstermektedir ki inflamasyon tümör rejeksiyonu için doğan bir yanıt olmakla birlikte, onkogenезisin gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Bu paradoks iki farklı inflamatuvar cevap arasındaki denge ve geçişle açıklanabilmektedir. Kanser hücrelerinin yaşam şansını arttıran remodeling, DNA hasarı, baskılanmış apoptozis ve angiogenезis ile süregelen kronik inflamasyon ve kanser hücrelerine primer öldürücü etki yapan, doku destrüktif edici inflamatuvar reaksiyon arasındaki denge, tümör gelişimi ve yayılımını primer olarak etkilemektedir.

Kanser hücrelerine karşı doku cevabı dentritik hücreler ile başlamaktadır. Aktive olmuş dentritik hücreler proinflamatuvar sitokinleri salgılamakta, antijen sunucu hücreler olarak görev yapıp antijen spesifik T ve B lenfositleri uyarmakta ve anti-tümör etki oluşturan sitotoksik mekanizmayı devreye sokmaktadırlar. Bu süreç giderek artan anti-neoplastik bir inflamatuvar yanıt olarak devam etmektedir (7,8). Dokuda gerçekleşen bu inflamatuvar tablo ile periferik kandaki hücrelerin sayıları ve oranları arasındaki bağ, periferik kan hücrelerinin değerleriyle tümör prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik çalışmalar yapılmasına neden olmuştur.

Periferik kan hücreleri olan nötrofil, lenfosit, monosit, platelet düzeyleri ve bu hücrelerin birbirlerine oranları farklı kanser türlerinde prognostik faktör olarak değerlendirilmişlerdir. Baş boyun kanseri olan hastalarda artmış nötrofil düzeyleri, kolorektal kanseri olan hastalarda ise azalmış lenfosit düzeyleri kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Oral kavite kanserinde, orafarenks kanserinde, kolorektal kanserde ve over kanserinde artmış NLO (nötrofil-lenfosit oranı) kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Baş boyun kanseri olan hastalarda ve pankreas kanseri olan hastalarda artmış PLO (platelet lenfosit oranı) kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur. Nazofarenks kanserli olgularda azalmış LMO'nun (lenfosit-monosit oranı) kötü prognozla ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (8-14).

Özellikle larenks kanseri olgularına yönelik NLO, PLO ve LMO'nun birlikte prognoz üzerine etkilerini araştıran bir çalışma yapılmamıştır. Çalışmamızın amacı NLO, PLO ve LMO'nun larenks kanserinde evre, tiroid kartilaj invazyonu, servikal lenf nodu metastazı, perinöral invazyon, perivasküler invazyon ve prognozla olan ilişkisini belirlemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi

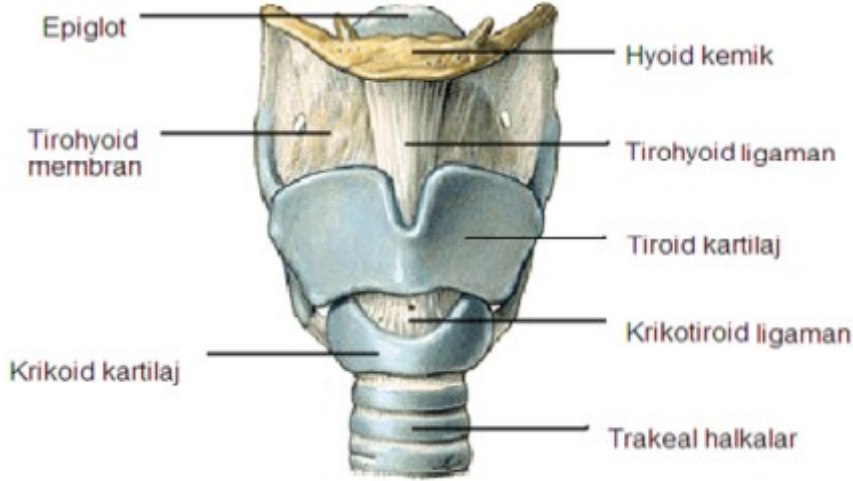
Larenks, boyun orta hatta, dil kökü ile trakea arasında uzanan, yanlarda büyük damarlar ile komşuluğu olan, kıkırdak çatı üzerine membranlar, ligamentler ve kasların oturmasıyla oluşmuş, hareketli, boşlukları mukoza ile örtülü bir organdır (15). Fonasyon, solunum ve solunum yollarının aspirasyondan korunması gibi etkin fizyolojik fonksiyonlar üstlenmiştir. Erişkinlerde 3 ve 6. servikal vertebralar arasında bulunan larenks yenidoğanlarda 1. ve 4. servikal vertebralar arasında yer alır (16).

Larenks; supraglottik, glottik ve subglottik olmak üzere üç bölümden oluşur. Supraglottik kısım; üçüncü ve dördüncü brankiyal arklardan köken alırken glottik ve subglottik kısımlar ise; altıncı brankial arktan gelişir ve ilk larenks taslağı intrauterin 4. haftada oluşur. Farklı embriyolojik orjinlere sahip bu iki bölge, embriyolojik dönemde ventrikül seviyesinde birleşir. Bu bölgelerin nöronal innervasyonları, arteriyel ve venöz dolaşimleri ve lenfatik dolaşimleri birbirinden bağımsızdır (17-18).

Larenksin iskeletini hyoid kemik, tek kıkırdaklar; tiroid kartilaj, krikoid kartilaj, epiglot, çift kıkırdaklar; aritenoid kartilajlar, kornikulat kartilajlar, kuneiform kartilajlar ve bunlarını birbirine bağlayan ligamanlar ve membranlar oluşturur. Larenks iskeletini oluşturan bu yapılar aynı zamanda larenks kanseri yayılımında bariyer görevi görürler. (19).

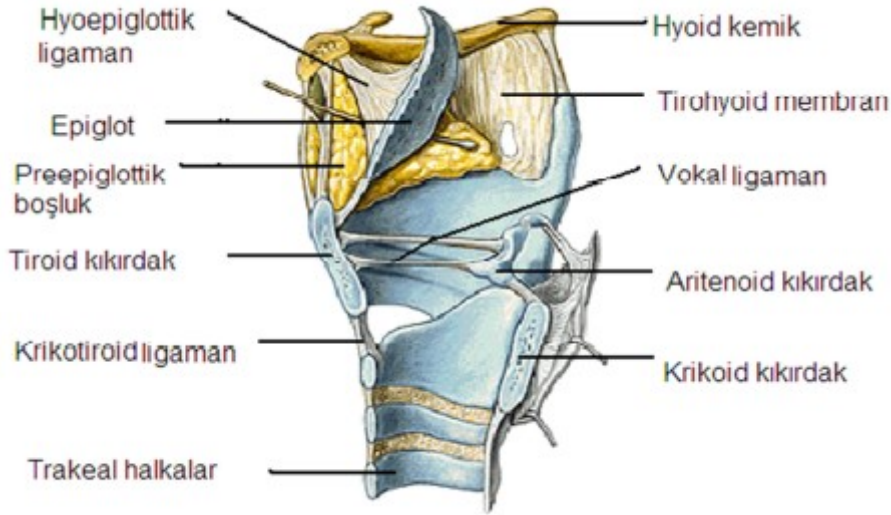
#### 2.1.1 Larenks Kıkırdakları ve Hyoid Kemik (Resim1-2-3)

**Hyoid Kemik:** Hyoid kemik 3. servikal vertebra seviyesinde açıklığı arkaya bakan "U" şeklinde bir kemiktir. Hyoid kemik; korpus, kornu minus ve kornu majus olmak üzere üç kısımdan oluşur. Larenksin ekstrensek kasları ve tirohyoid membran bu kemiğe tutunur. Bu nedenle bu kemik larengeal yapılara dahil edilir (20).



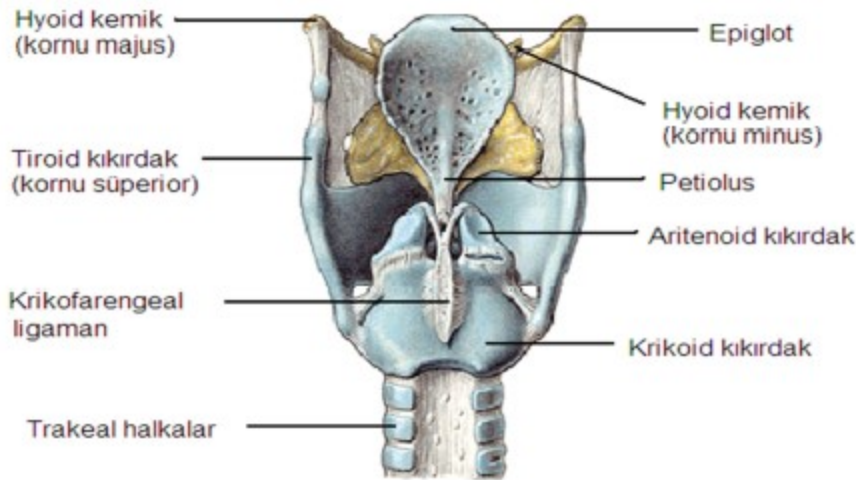
**Şekil-1:** Larenksin kıkırdaklarının önden görünümü (Staubesand J. Larenks. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. Türkçe 3. Baskı,1.Cilt, Urban & Schwarzenberg München, 1990)

**Tiroid Kıkırdak:** Larenksin en büyük kıkırdağıdır. Hyalin kıkırdağ yapısındadır puberteden sonra kemikleşmeye başlar. Dörtgen şeklinde iki laminadan ve bu laminaların arka kısmında yukarıya ve aşağıya doğru uzanan ikişer adet kornu süperior ve kornu inferiordan oluşur. İki lamina erkeklerde 90 derece, kadınlarda ise 120 derece açıyla birleşir (21). İnférieur kornu, krikoid kıkırdağ ile eklemleşirken, superior kornu ise bir ligaman ile hyoid kemiğe bağlanır. İki laminanın orta hatta birleşmesi ile üstte oluşan çukurluğa incisura tiroidea, öndeki çıkıntıya ise prominensia tiroidea (Adem Elması) denir. Kornu majustan başlayıp laminanın medial ve distal köşesine doğru uzanan çizgiye linea oblikua denir. Bu çizgi üzerine M. (musculus) Sternotiroideus, M. Tirohiyoideus ve M. Konstrüktör Farengus İnférieur tutunur (22).Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü perikondriyum ile örtülüdür. Dış perikondriyum, iç perikondriyuma göre kıkırdağa daha zayıf yapışmıştır. Kıkırdağın iç yüzeyi oldukça düzdür. İç yüzde tiroid çentik ile alt kenar arasındaki mesafenin yaklaşık olarak ortasına denk gelen yerde küçük bir kabartı vardır. Buraya ön komissür tendonu (Broyle Ligamanı) yapışır. Perikondriyum içermeyen bu bölge kanser invazyonu için önemlidir. Epiglotun petiolusu bu noktanın yaklaşık 1 cm kadar üzerine tiroepiglottik ligaman ile yapışır (23). Tiroid kıkırdağın üst kenarına tirohyoid membran, alt kenarına krikotiroid membran ve ligaman yapışır (15).



**Şekil-2** Larenks kıkırdaklarının sagital kesit sonrası yandan görünümü (Staubesand J. Larenks. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. Türkçe 3. Baskı,1.Cilt, Urban & Schwarzenberg München, 1990)

**Krikoid Kıkırdak:** Hava yolunda tam halka yapan tek kıkırdaktır (22). Hyalin kıkırdak yapısındadır. Ön kısmı yaklaşık 5-7 mm yüksekliğindedir ve arkus krikoida adını alır. Arka kısmıysa erkeklerde 20-30 mm bayanlarda 18-22 mm yüksekliğindedir ve lamina krikoida denir. Lateralde tiroid kıkırdak kornu minusu ile, posteriorda aritenoid kıkırdaklarla eklem yapar. Arkus alt kenarı yanlarda krikotrakeal ligaman vasıtasıyla birinci trakeal halkayla birleşir (15).



**Şekil-3** Larenks kıkırdaklarının arkadan görünümü ( Staubesand J. Larenks. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. Türkçe 3. Baskı,1.Cilt, Urban & Schwarzenberg München, 1990)

**Epiglot:** Epiglot yaprak şeklinde, fibroelastik bir kıkırdaktır (15). Alt ucu tiroepiglottik ligament ile tiroid kıkırdak iç yüzüne tutunur (24). Bu dar kısmına petiolus denir (20). Yan kenarları ariepiglottik kıvrım ile aritenoid kıkırdağa ve ön yüzü hyoepiglottik ligament ile hiyoid kemiğe tutunur (15). Epiglotun üst kenarını döşeyen mukoza ile dil kökü mukozası arasında lateral ve median glossoepiglottik plikalar bulunur. Bu plikalar arasında oluşan çukurluğa vallekula denir (22). Epiglotun yutma olayında önemli bir rolü vardır. Yutkunma esnasında epiglot yukarı ve öne doğru hareket ederek larenksin girişini kapatıp, bolusun geçmesini sağlar(23).

**Aritenoid Kıkırdaklar:** Hyalen kıkırdak yapısında olup çift kıkırdakların en büyüğüdür. Larenksin en önemli yapısal elemanlarından biridir. Krikoid kıkırdağın laminasının superior ve lateralinde yer alan eklem yüzeylerine oturur (15). Piramit şeklinde olup; posterior, anterolateral ve medial olmak üzere üç yüzü mevcuttur. Önde processus vocalis ve yanlarda processus muscularis olmak üzere iki çıkıntısı vardır. Processus vocalise lig.(ligamentum) vocale tutunur, processus muscularise ise larenksin intrensek kaslarının bir kısmı tutunur (25). Posterior yüzüne m. transversus interaritenoides yapışır. Anterolateral yüzünde arkuat çıkıntıyla ayrılan iki çukur bulunur. Üste bulunan trianguler çukura lig. vestibulare, altta bulunan oblangoid çukura ise m. vocalis ve m. krikoaritenoides lateralis yapışır (15).

**Kornikulat kıkırdaklar (Santorini kıkırdakları) :** Aritenoid kıkırdağın tepesi ile eklem yapan iki adet kıkırdaktır (15).

**Kuneiform kıkırdaklar (Morgagni ve Wrisberg kıkırdakları) :** Ariepiglottik kıvrım içinde bulunurlar. Her zaman bulunmayabilirler (20)

## **2.1.2 Larenksin Ligamentleri ve Membranları (Şekil 1-2-3)**

### **a. Ekstrensek Ligamentler**

#### **Tirohyoid membran ve ligament:**

İnferiorda tiroid kıkırdağın üst kenarına ve üst kornunun ön yüzüne, superiorda ise hyoid kemiğin korpusuna ve büyük boynuzuna yapışır. Membranın medialdeki kalınlaşmış bölümüne median tirohyoid ligament, lateralde bulunan kalınlaşmış bölümüne ise lateral tirohyoid ligament denir. Her iki tarafta lateralde, tiroid üst kornusunun yaklaşık 1 cm yukarısında membranda incelmeye görülür. Buradan superior larengeal arter, superior larengeal sinir ile birlikte membranı delerek larenkse girer (26). Tirohyoid membran preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur(15).

**Krikotiroid membran ve ligament:** Tiroid ve krikoid kıkırdakların ilişkisini sağlar. Bu yapı, acil koniotomide minimal kanamayla delinebilir (25).

**Krikotrakeal ligament:** Krikoid kıkırdakla 1. trakeal halka arasındadır.

**Tiroepiglottik ligament:** Epiglotun petiolu ile Broyle's Tendonu (ön komissür tendonu) üst ucu arasında yer alır.

**Hyoeplottik ligament:** Hyoid kemiğin korpusunun posterior yüzeyi ile epiglotun lingual yüzü arasındadır.

#### **b. İntrensek Ligamentler**

**Kuadrangüler membran:** Epiglot ve aritenoid kıkırdaklar arasında uzanır. Membranın superior kısmı serbesttir ve epiglot üst kısmında kornikulat kıkırdağa kadar oblik bir seyir gösterir. İnfierior kısmı epiglotun tiroid kıkırdakla bağlantısının iç noktasından, aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzüne kadar uzanır ve lig. vestibulareyi oluşturur.

**Konus elastikus:** Larenks alt parçasının elastik membranıdır. Üst sınırı anteriorda dar bir tabanla tiroid kıkırdaktan başlar arkada vokal proçese doğru konkav bir hat takip eder ve kalınlaşıp vokal ligamenti yapar ve posteriorda aritenoid vokal proçesine yapışır. Alt sınırı krikoid kıkırdağa tutunmuştur (15).

### **2.1.3 Larenksin Eklemeleri**

Larenksin fonksiyolarını gerçekleştirmesini sağlayan iki önemli eklemi vardır

**Krikotiroid eklem:** Tiroid kıkırdağın alt kornusu ile krikoid kıkırdağın eklem yüzeyi arasında bulunan sinoviyal bir eklemdir. Rotasyon ve öne ve arkaya sınırlı kayma hareketi yapar.

**Krikoaritenoid eklem:** Aritenoid kıkırdak tabanı ile krikoid kıkırdak laminası üst yüzeyi arasında bulunan sinoviyal bir eklemdir. Rotasyon ve kayma hareketi yapar (19).

### **2.1.4 Larenksin Kasları**

**a. Ekstrensek Kaslar:** Ekstrensek larenks adaleleri bir bütün olarak larenksin hareketini ve fiksasyonunu sağlarlar. Depresör, elevarör ve farengeal kaslar olarak üçe ayrılırlar.

**Depresör Kaslar:** M. Sternohyoideus, M. Tirohyoideus, M. Omohyoideus, M. Sternotiroideus' dur. Bu kaslar inspirasyonda larenksin aşağı doğru yer değiştirmesini sağlarlar. Ansa servikalis tarafından innerve edilirler.



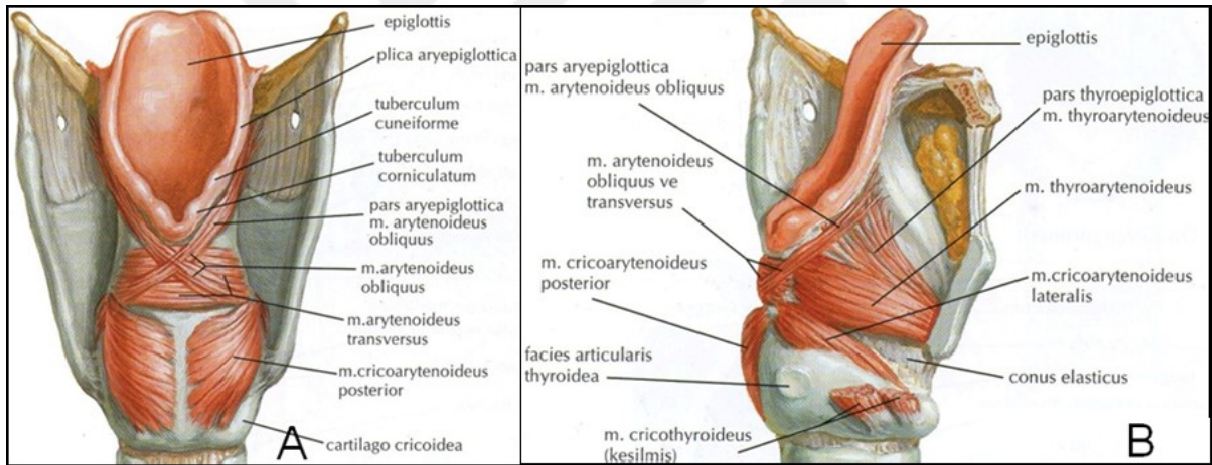
**Elevatörler Kaslar:** M. Geniohyoideus (n. hypoglossus), M. Digastricus (arka n. fascialis ve ön n. mandibularis), M. Milohyoideus (n. mandibularis), M. Stilo-hyoideus (n. fascialis), M. Hyoglossus (n. hypoglossus), M. Genioglossus' dur (n. hypoglossus). Larenksi yutma sırasında yukarı çekip öne doğru kaydırırlar.

**Faringeal Kaslar:** M. konstriktör faringus medius ve inferior larenkse tutunarak yutkunma esnasında larenksin yükselmesine yardımcı olurlar. M. krikofaringeus da larenkse tutunur ve üst ösefageal sfinkteri oluşturur(27).

**b. İntrensek Kaslar:** M. Krikoaritenoides süperior larengeal sinir tarafından uyarılırken diğer tüm kaslar inferior larengeal sinir tarafından (rekürren larengeal sinir) uyarılırlar (Şekil-4).

**M.Krikoaritenoides Posterior (M. posticus):** Vokal kordlara abdüksiyon yaptırır tek kastır.

**M.Krikoaritenoides Lateralis:** Vokal kordlara addüksiyon yaptırır asıl kastır.



**Şekil-4:** Larenksin intrensek kaslarının A:Posterior B:Lateralinden M.Cricothyroideus ve Tiroid Kartilaj Laminası Alındıktan Sonra Görünümü (Netter FH: Atlas of Human Anatomy, 2. Baskıdan Çeviri, Cumhur M, Sayfa 72).

**M.İnterarytenoides:** Oblik ve transvers parçası bulunur. Addüktör olarak çalışırlar. Oblik parçasının lifleri m. aryepiglotticusun lifleri ile karışarak larenks girişinin daraltılmasına yardımcı olur.

**M.Tirooaritenoideus:** İnternal ve eksternal parçası bulunur. İnternal parçası lig. vokale boyunca tiroid kıkırdak ile aritenoid kıkırdağın anterolateral yüzü arasında uzanır ve m. vokalis adını alır. Eksternal parçası daha lateralde yerleşir. External parçanın bir kısmı ariepiglotik plikaya uzanarak m. tiroepiglotikayı oluşturur. M. tiroepiglotika larenks girişinin daraltılmasına yardımcı olur. M.Tirooaritenoideus vokal kordları kısaltıp gevşetir, addüksiyon yaptırır ve sesin frekansının ayarlanmasına yardımcı olur.

**M. Krikoaritenoideus:** Vokal kordları gererek sesin incelmesini sağlar. Aynı zaman vokal kordlara addüksiyon yaptırır (15,28).

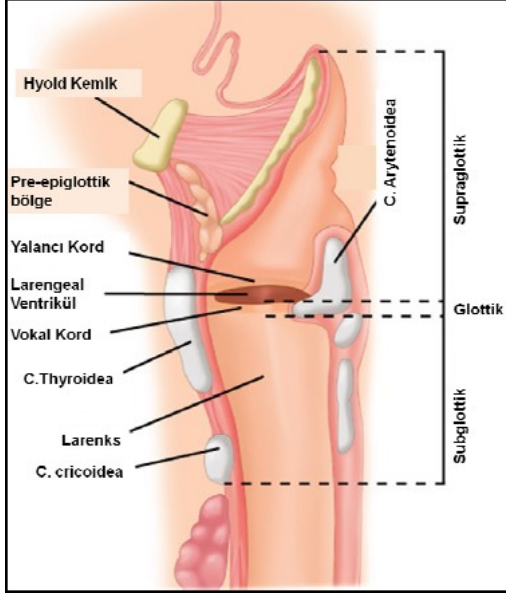
### 2.1.5 Endolarenks ve Larenksin Bölümleri

Endolarenks iki kıvrımla (yalancı ve gerçek vokal kordlarla) üç kompartmana ayrılır. Bunlar; vestibül, ventrikül ve subglottik kavitedir. Bu kaviteleri içerecek şekilde klinik olarak larenks supraglottik, glottik ve subglottik alan olmak üzere üç bölümde incelenebilir (15-29) (Şekil-5).

**Supraglottik Alan:** Üstte epiglot tipi ve ariepiglottik plikalardan başlayan altta ventrikül tavanından geçen horizontal çizgiye kadar uzanan larenks bölümüdür (30). Supraglottik alanda yer alan yapılar; suprahoidal epiglot, infrahyoidal epiglot, ariepiglotik plikalar, ventriküler bantlar ve aritenoid kıkırdakların ön yüzüdür.

Ventriküler bantlar; vestibüler ligamentin (kuadrangüler membranın alt kenarı) üzerini örten mukoza tarafından meydana getirirler. Ventriküler bantların serbest kenarının üzerinde kalan larenks bölgesi vestibül olarak adlandırılır. Anteriorda epiglot posterior yüzü, posteriorda aritenoid kıkırdaklar, aralarındaki internalkaslar ve mukoza örtüsü, lateralde ariepiglottik foldların iç yüzünü örten mukoza ve kuadrangüler membran ile sınırlanır (15,22,28). Ventrikül (Sinüs Morgagni) yalancı ve gerçek vokal kordlar arasındaki çıkmazdır (30). Ventrikülün lateralinde tiroid kıkırdak ile arasında sadece tiroaritenoid kas mevcuttur. Mukoza ile döşelidir. Ventrikülün anterior ucunda larengeal sakkül olarak bilinen bir divertikül mevcuttur (15-31).

**Glottik Alan:** Anterior komissür, gerçek vokal kord ve posterior komissür ile sınırlıdır. Ventrikül tabanından subglottise doğru 1 cm kadar uzanan kısım bu bölgeye dahildir. Glottik açıklığın önde kalan 3/5'ini vokal kordlar (intermembranöz kısım, fonatuar bölüm); arkadaki 2/5'ini ise aritenoid kıkırdaklar oluşturur (interkartilajinöz, respiratuar bölüm) (15,19).



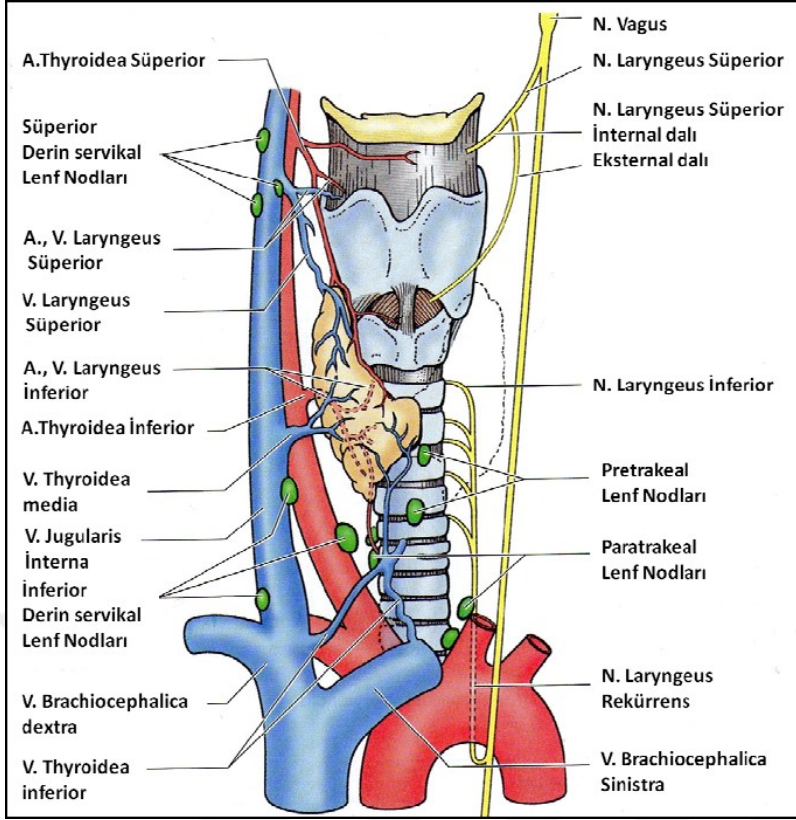
**Şekil-5:** Larenksin Anatomik Bölgelerinin Yandan Görünümü (Brunicardi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthevs JB, Pollock RE: Schwartz's Principles of Surgery, 9.Baskı)

**Subglottik Alan :** Vokal kordların alt yüzeyindeki respiratuar-squamöz epitel birleşme yerinden, krikoid kartilaj inferior kenarına kadar olan bölümdür. Yanlarda konus elastikus yer alır (26).

### 2.1.6 Larenksin Potansiyel Boşlukları

**Preepiglottik boşluk:** Önde tirohyoid membran, üstte vallekula mukozası ve hyoepiglottik ligament, arkada epiglotun anterior yüzü yer alır (19,32). Yanlarda paraglottik boşluklara açılır (22). Preepiglottik boşluk, supraglottik tümörlerin özellikle de epiglottik tümörlerin sıkça invazyon gösterdiği bir alandır (22,31).

**Paraglottik boşluk :** Glottisin her iki yanında uzanır (22). Lateralde tiroid kıkırdağın iç perikondriumu ve krikotiroid membran; medialde kuadrangüler membran, ventrikül ve konus elastikus; posteriorda piriform sinüs mukozası ile sınırlıdır. Paraglottik boşluk ön, üst kısmında preepiglottik boşluğa açılır (19,22). Paraglottik boşluk komşulukları nedeniyle larengeal kanserlerin yayılımı açısından çok önemlidir. Paraglottik boşluk tümörlerin, transglottik ve ekstralarengeal yayılımlarına olanak sağlayabilir (22).



**Şekil-6:** Larenksin Arterleri, Venleri ve Sinirleri (Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 4.Baskı, Sayfa 1046)

### 2.1.7 Larenksin Kanlanması (Şekil-6)

Supraglottik bölgeyi; a. tiroidea superior'un a. laryngea superior dalı, subglottik bölgeyi; a. tiroidea inferior'un a. laryngea inferior dalı ve a. tiroidea superior'un krikotiroid dalı besler. Larenksin ven dolaşımı, v. laryngea superior ile v. tiroidea superior ve sonra v. jugularis interna'ya; v. laryngea inferior ile v. tiroidea inferior'a ve sonra v. brakiosefalika sinistra'ya boşalır (22).

### 2.1.8 Larenksin İnnervasyonu (Şekil-6)

Larenks; N.vagusun dalları olan süperior ve inferior larengeal sinirler tarafından innerve edilir. N.vagus; medulla oblongata'daki nükleus ambiguus ve dorsal motor nükleustan orijin alır. Karotid arter, internal juguler ven, n. glossofarengus ve n. aksesorius sinirleri ile beraber juguler foramenden kafa tabanını terk eder. Foramen jugulare içerisindeki sinir genişleyerek ganglion jugulareyi yapar. Kafa dışına çıkınca ise ganglion nodosuma (alt vagal ganglion) girer.

Boyunda karotid kılıfı içerisinde karotis arterinin lateralinde seyrederek aşağı iner. Ganglion nodosumun hemen distalinde superior laringeal sinir, vagustan ayrılır. Ganglion nodosumun iki cm altında internal karotid arterin posteriorunda da bu sinir internal ve eksternal iki dala ayrılır. Tamamen duyuşal bir sinir olan internal dal, tirohyoid membranı superior tiroid arterin dalı olan superior laringeal arter ile beraber delerek endolarenkse girer. Larenksin supraglottik bölgesinin sensoriyel innervasyonunu sağlar. Eksternal dal ise larenksin dış yüzünde aşağı doğru ilerleyerek krikotiroid kasın motor fonksiyonunu sağlar.

İnferior (Rekürren) larengeal sinirin (RLS) seyri boyunun her iki tarafında farklıdır. Sağda A.Subklavia ve solda arkus aortayı dönerek yeniden boyuna yükselen bir seyir izlediği için rekürren adını alır. Sağ RLS subklavian arterin önünde vagustan ayrılır. Subklavian arterin etrafında, önden arkaya doğru ilerler ve ardından trakeözefagial oluk içinde yukarı doğru yönelir. Sol RLS ise, arkus aortayı döner, arkus aortanın arkasındaki ligamentum arteriosum lateralinde geçer ve trakeözefagial oluğa girer. Tiroid bezinin alt ucunda inferior tiroid arterin dalları arasında ilerler. Genelde sinir arterin derinindedir, ancak çok çeşitli konfigürasyonlara rastlanabilir. Her iki taraftaki RLS, tiroid loblarının posteriorunda trakeaya paralel olarak larenksin alt konstriktör kasının hemen altında krikotiroid ekleminde larenkse ulaşır. Supraglottik larenksin duyuşal innervasyonunu superior larengeal sinirin internal dalı tarafından glottik ve subglottik larenksin duyuşal innervasyonu ve krikotiroid kasın dışındaki larenksin tüm intrinsik kaslarının motor innervasyonu ise RLS tarafından sağlanır (33).

### **2.1.9 Larenksin Lenfatik Drenajı**

Larenksin lenfatik sistemi yüzeysel ve derin olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Yüzeysel lenfatikler supraglottik ve subglottik bölgenin larenks mukozasında yerleşmişlerdir. Derin lenfatikler mukoza altında komşu bağ dokuların arasında bulunur ve kanser yayılımı açısından daha önemlidir (15).

Glottik bölge lenfatik sistemden fakir olduğu için bu bölge tümörlerinde lenfatik metastaz seyrek olur. Tümör reinke aralığına invaze olduğunda lenfatik sisteme girmiş olur. Vokal korddan, ön komissüre, aritenoid, subglottik bölgeye ve ventriküle uzanan kanserlerde lenfatik yayılım şansı artar (23).

Supraglottik bölge düzeyindeki lenfatik akım superior larengeal damarları takip ederek tirohyoid membrandan larenks dışına çıkar ve bilateral ya da üst ve orta juguler lenf nodlarına drene olur.

Subglottik bölgede düzeyindeki lenfatik akım iki yol izler. Birincisi inferior larengeal damarları takip ederek subklavien, paratrakeal ve trakeösefagial lenf nodlarına drene olur. İkincisi krikotiroid membrandan geçerek prelarengeal (Delphian) lenf nodlarına ve orta derin juguler lenf nodlarına drene olur (15).

Boyunda lenf nodlarının dağılımı aşağıda yer alan seviyelere göre adlandırılarak değerlendirilir (34).

**Seviye I:** Submental, submandibular lenf nodları

**Seviye II:** Üst juguler (jugulodigastrik) lenf nodları

**Seviye III:** Orta juguler (jugulokarotik) lenf nodları

**Seviye IV:** Alt juguler (juguloomohyoid) lenf nodları

**Seviye V:** Arka üçgen lenf nodları

**Seviye VI:** Prelarengeal, paralarengeal, pretrakeal, paratrakeal, peritiroidal lenf nodları.

## **2.2 Larenks Histolojisi:**

Larenks mukozası silyalı çok katlı kolumnar epitel ve çok katlı yassı epitelden meydana gelir. Superiorda ağız ve hipofarenks mukozasıyla, inferiorda trakea mukozasıyla devam eder. Çoğunluğu respiratuar epitelle döşeli olmakla birlikte epiglotun suprahoid kısmı, ariepiglottik kıvrımların üst kısımları ve vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitelle döşelidir. Epitelin altında değişken bir bazal membran ve bu ikisini ayıran gevşek bir fibröz stroma tabakası vardır. Bu fibröz tabaka vokal kordlarda ve epiglotun larengeal yüzünde mevcut değildir. Vokal kordlar aşağıdaki yapılardan oluşan katmanlı bir yapıdadır (27).

1. Keratinize olmayan çok katlı skuamöz epitel
2. Lamina proprianın yüzeysel tabakası (Reinke boşluğuna uyan, amorf madde)
3. Lamina proprianın orta tabakası (çoğunlukla elastik lifler)
4. Lamina proprianın derin tabakası (çoğunlukla kollagen lifler)
5. Vokalis kası.

### 2.3 Larenks Fizyolojisi

Larenks fonksiyonel açıdan çok zengin bir organdır bu nedenle larenks cerrahisinde bu fonksiyonların korunmaya çalışılmasına dikkat edilmelidir. Larenks fonksiyonları aşağıdaki başlıklar altında sınıflandırılabilir (35).

**Fonasyon (Konuşma):** Basınçlı hava larenksten geçerken, vokal kordların adduksiyonu ve vibrasyonu ses oluşumunu sağlar. Günümüzde daha çok kabul gören miyoelastik-aerodinamik teoriye göre vibrasyon, akciğerlerden çıkan basınçlı hava ile pasif olarak gerçekleşir. Nöroaksonik teoriye göre ise ses santral kaynaklı uyarımlarla gerçekleşir. Meydana gelen sesin şiddetini subglottik basınç ayarlar. Sesin frekansı ise vokal kordların titreşen kitlesine ve ön arka gerginliğine bağlıdır. Sesin rezonansı farenks, dil, damak, dudaklar, burun ve paranasal sinüsler tarafından meydana getirilir

**Respirasyon (Solunum):** Glottik hareketleri kandaki CO<sub>2</sub> ve O<sub>2</sub> basıncına bağlı olarak solunum merkezi kontrol eder. Glottik açıklığı ise akciğerdeki hava miktarı kontrol eder. Solunum sırasında ihtiyaca göre larenks girişinin çapı değişir.

**Proteksiyon (Alt solunum yollarının korunması):** Yutma sırasında larenksin kapanması sıvı ve katı gıdalara karşı akciğerleri korur. Larenksin kapanması, rima glottisin kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglottun larenks lümenine doğru eğilmesiyle olmaktadır. Kapanma refleksi superior larengeal sinirin stimülasyonuna cevap olarak tiroaritenoid kasının aniden kasılması sonucunda gerçekleşir

**Deglutisyon (Yutmaya yardımcı rolü):** Yutma sırasında sfinkter etkisi ile larenks kapanır ve ekstresek kasların yardımı ile yükselir

**Ekspektorasyon (Öksürük ):** İntratorasik basıncın artışı ile bronş ve trakeadaki sekresyonlar, balgam kolayca dışarı atılır.

**Sirkülasyon (Dolaşıma yardımcı fonksiyonu):** Akciğer parankimi ve trakeobronşial sistemde basınç değişimleri oluşturularak kan dolaşımında pompa etkisi sağlanır.

**Emosyonel Fonksiyon:** Kişinin psikolojik durumuna göre larenkste ses değişiklikleri oluşur.

## 2.4 Larenks Kanseri

### 2.4.1 Epidemiyoloji

Larenks kanseri ülkemizde en sık görülen kanserler arasında %9,7 ile 6. sırada iken Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) bu oran yaklaşık % 1 olarak bildirilmiştir. Aradaki bu belirgin farkın ülkemizde halen oldukça yaygın kullanılan tütün ürünlerine bağlı olması olasıdır (36). ABD 'de 2008 yılında ortalama 12250 yeni larenks vakası ortaya çıktığı bildirilmiştir. Yaklaşık 3670 hastanın bu nedenle yaşamını yitireceği öngörülmüştür ve 5 yıllık sağ kalım oranı %60,5 olarak rapor edilmiştir (37).

### 2.4.2 Etyoloji

**Sigara Tüketimi:** Sigara içenlerde içmeyenlere göre tüm baş boyun kanserlerinin sıklığının belirgin arttığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada sigara içen toplumda larenks kanseri oranının 35 kat arttığı bildirilmiştir. İçilen sigara türü, sigara miktarı, pasif içicilik ve sigara içme süresi bağımsız risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (38). Sigara dumanı, en az 69 adedinin kanserojen olduğu bilinen 7000 kimyasal içermektedir (39).

**Alkol Tüketimi:** Alkolün larenks kanseri gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (40). Etyopatogenez açısından incelendiğinde sigara içenlerde oluşan kromozomal hasar ve alkolün bu hasarların tamiri üzerine yaptığı olumsuz etkinin risk artışını açıkladığı kabul edilmektedir (41).

**HPV (Human Papilloma Virüs) enfeksiyonu:** HPV'nin larengeal karsinogenezdeki rolü tartışmalıdır. Larengeal kanser gelişiminde HPV'nin rolünün araştırıldığı bir metaanalizde yer alan 6 çalışmanın 2'sinde HPV ve larenks kanseri arasında bir bağ olabileceği sonucuna varılmıştır (42).

**Meslek:** Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, metal tozu gibi maddelere maruziyetin larengeal karsinom riskinin arttırdığı saptanmıştır (43).

**Genetik faktörler:** Bireysel Faz I ve Faz II detoksifikasyon enzimlerindeki ve DNA tamir enzimlerindeki polimorfizm kansere olan yatkınlığı etkileyebilmektedir. (19).

**Beslenme:** Taze sebze ve meyvelerin yeterince tüketilmemesi, salamura et ve balık ürünlerinin yoğun tüketimi diğer risk faktörleri arasında bildirilmemektedir (19).

**Gastroözefageal reflü:** Aradaki ilişki tam olarak kanıtlanmamış olmasına karşın, gastroözefageal reflü larenks kanseri açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (19).



### 2.4.3 Histopatoloji

Larenks karsinomlarının %95'i yassı hücreli veya epidermoid karsinoma varyantlarıdır (2). Larenks epitelinde etyolojik ajanlara bağlı olarak hiperplazi, metaplazi ve displazi olmak üzere üç temel değişiklik gerçekleşir. Bunlar içerisinde kansere en yakın epitelyal varyasyon displazidir. Epitelin tutulma derecesine, nükleer polimorfizm ve atipik mitoz varlığına göre hafif displazi, orta displazi ve ağır displazi olarak derecelendirilir. Ağır displaziyle aynı patolojik özellikte olan fakat epitelin tam kat hücreli atipi ile tutulduğu, bazal membran invazyonu olmayan lezyonlar karsinoma insitu olarak adlandırılmaktadırlar. Bazal membran invazyonu mevcut olan fakat bazal membranı tam kat geçmemiş lezyonlar ise mikroinvaziv karsinom olarak adlandırılmışlardır (36).

Epidermoid karsinoma varyantları çeşitli derecede farklılaşma ve değişik stroma özellikleri gösterebilirler. Hücreli pleomorfizm, farklılaşma derecesi ve mitotik aktivite temel alınarak; iyi, orta ve kötü diferansiye olarak derecelendirilirler. İyi derece diferansiye tümörler skuamöz epitele benzer. Ancak değişken miktarda da olsa hiperkromazi, pleomorfizm ve artmış nükleus-sitoplazma oranı izlenir. Prematür keratinizasyon mevcuttur. Orta derece diferansiye tümörlerde hücreli anaplastik özelliklere ek olarak tek hücre keratinizasyonu mevcuttur. Kötü diferansiye tümörlerde ise skuamöz natürü tanınsa da keratinizasyon yoktur. Hücrelerde belirgin pleomorfizm, hiperkromazi ve çok sayıda atipik mitoz mevcuttur. Tümör dev hücreleri de izlenebilir (44,45). Hücreli yapı ve dizilime göre de; Verrüköz karsinom, Bazaloid skuamöz hücreli karsinom, Papiller skuamöz hücreli karsinom, İğsi hücreli karsinom, Akantolitik skuamöz hücreli karsinom, Adenoskuamöz karsinom gibi alt tipleri bulunur (46).

Larenks kanserlerinin kalan %5'ini minör tükrük bezi karsinomları, küçük hücreli nöroendokrin karsinomalar (küçük hücreli indifferansiye karsinoma, karsinoid tümör), kemik ve yumuşak doku sarkomları, lenfoma, plasmositoma ve malign melanoma gibi diğer kanser türleri oluşturur (47).

#### **2.4.4 Larenks Kanseri Sınıflaması**

Larenks kanserleri anatomik sınıflamayla paralellik gösteren supraglottik, glottik, subglottik olmak üzere üç farklı bölgede incelenirler. En sık glottik (%56-60), daha sonra supraglottik (%41-45) kanser görülür. Subglottik kanser (%1-2) çok nadir görülmektedir. Kanserin birden çok alt birimi tutmasına göre transglottik kanser tanımı da yapılmıştır. Ventrikülü vertikal pozisyonda geçerek larenksin bir bölgesinden başka bir bölgesine yayılan tümör varlığında transglottik kanser terimi kullanılmaktadır. Transglottik terimi kanserin nereden başladığını değil nereye lokalize olduğunu ifade eden klinik tanımsal bir ifadedir bu yüzden transglottik kanserler ayrı bir kategoriye alınmamıştır.

Larenksin anatomik yapısı ve mevcut olan doğal bariyerleri larenks kanserlerinin hem uzun süre larenks içerisinde sınırlı kalmasını sağlamakta hem de kendi alt bölgeleri arasında hızlı yayılmasını engellemektedir. Tiroid kartilaj, krikoid kartilaj epiglot, aritenoid kartilajlar, tirohyoid membran, krikotiroid membran, kuadrangüler membran, konus elastikus, tümörü larenks içerisinde sınırlayan bariyerlerdir. Vokal ligament ve reinke boşluğu tümörü glottik bölgede sınırlayan, anterior kommissür tümörün karşı korda yayılımını engelleyen, ventrikül supraglottik lezyonların glottise yayılımını engelleyen, hiyoepiglotik ligament ve tiroepiglottik ligament tümörü preepiglottik alanda sınırlayan ve yukarı aşağı yayılımını engelleyen doğal bariyerlerdir. Bu bariyerlerinde kendi içerisinde zayıf noktaları bulunmaktadır. Epiglot üzerinde bulunan porlar, tirohyoid membran üzerinde bulunan damar ve sinirlerin geçtiği açıklıklar, ligamentlerin kartilajlara tutunma alanlarında perikondriumun bulunmaması tümör yayılımı için zayıf noktalar oluşturmaktadır (19).

Larenks kanserinin boyuna lenfatik metastaz oranları tümörün bölgesine ve evresine göre farklılık göstermektedir. Tüm evreler göz önüne alındığında boyuna metastaz oranları ortalama olarak; supraglottik kanserlerde %12-40, glottik kanserlerde %5,9-18, subglottik kanserlerde ise %4- 27 olarak bildirilmiştir. Uzak metastaz sıklığı ise glottik kanserlerde %3,1 -8,8 supraglottik kanserlerde %3,7-15 olarak bildirilmiştir. Uzak metastaz en sık akciğerde daha sonra kemikte izlenmektedir (19).

##### **2.4.4.1 Supraglottik Kanser**

Antomik olarak tanımlanan, epiglottan ventrikül apeksine kadar uzanan supraglottik bölgede yer alan kanserlerdir. Larenks kanserinin glottik bölgeden sonra en sık görüldüğü 2. alandır (%41-45). Supraglottik kanserler erken servikal metastaz ve ekstralarengeal yayılım yapma özellikleri ile tanınırlar.

Mukoza ve subepitelyal yapılar epiglot posterior yüzü, kuneiform ve kornikulat kıkırdaklar ile vokal kord serbest kenarlarına sıkıca, diğer larengeal dokulara ise gevşek bir şekilde tutunmuşlardır ve subepitelyal dokudaki muköz bezler özellikle epiglot, ariepiglottik plika ve sakkülde yoğun miktarda bulunmaktadır. Bu özellikler supraglottik bölgedeki subepitelyal bir kanserin hızla kompartmanlar arasına yayılmasına neden olmaktadır (19-22). Larenks spesmenlerinde ventriküler bantlara yapılan enjeksiyonlar; lateralde paraglottik boşluklara, sonra preepiglottik boşluğa ve ariepiglottik plikalara yayılmışlardır. Ancak masif enjeksiyonlar yapıldığında paraglottik boşluk yoluyla kordlara yayılım olmuştur, bu durum supraglottik bir tümörün yayılım paternini bize anlatmakta yardımcı olmaktadır (22).

Supraglottik bölgenin lenfatik ağı çok zengindir. Embriyolojik olarak da bu lenfatik alanı iki bölgeye ayıran füzyon olayının olmaması, her iki boyuna neden sık ve erken metastaz yaptığını açıklamaktadır. Evreye göre servikal metastaz sıklıkları; T1 evre tümörlerde %10, T2 evre tümörlerde %29, T3 evre tümörlerde %38 ve T4 evre tümörlerde %57 olarak bildirilmiştir (22).

#### **2.4.4.2 Glottik Kanserler**

Histolojik olarak vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitelyum ile örtülüdür ve bu superior ve inferiorda psödostratifıye silialı epitele dönüşür. Buralar ise sırasıyla supra ve subglottik sahaların başlangıç yeridir. Lamina propria'nın yüzeyel tabakası Reinke alanı'nı yapan gevşek fibröz bir dokuya sahiptir. İntermedier ve derin tabakalar vokal ligamanı oluşturan elastik ve kollajen liflerden yapılmıştır. Reinke alanında kan damarları ve lenfatik ağ bulunmaz, bu da kanserin yayılmasına bir engel teşkil eder. Ayrıca vokal kordların serbest kenarlarında muköz glandlar bulunmaz ve bu da bu bölgelerden olacak derin invazyonun kolaylaşmasını engeller. Conus elasticus da krikoid üst kenarından başlayarak yükselir ve kordu inferomedial yüzeyine tutunarak, kanserin subglottik ve ekstralarengeal yayılımını engeller (22). Vokal ligamentin tiroid kartilaja yapıştığı bölgede bulunan lifler Broyle's Ligamanını oluşturur. Bu bölgede tiroid kartilaj iç perikondriumu olmadığı için tiroid kartilaja yayılımı kolaylaştırabilmektedir. Kirchner ve Cartner'in 412 larenks spesmenini inceleyerek yaptığı çalışmada; tiroid kartilaj invazyonunun yüksek oranda tümörün anterior kommissürden epiglot petiolüne ya da subglottise uzanması sonucu geliştiği bulunmuştur(48). Boyun metastazı açısından glottik kanser relatif olarak daha az risk taşır. T1 tümörde %0,1, T2'de %5, T3'de %18, T4'de %32 oranında boyuna metastaz riski mevcuttur (22).

### 2.4.4.3 Subglottik kanserler

Vokal kordların alt yüzünün bitiminden başlayarak, birinci trakeal halkaya uzanan kanserler subglottik kanserler olarak adlandırılırlar. Primer subglottik kanserin nadir olması dolayısıyla kanserin invazyon özelliklerini açıklayıcı çalışmalar azdır. Konus elsticus ve krikoid kartilaj temel bariyer alanlarıdır. Subglottik bölgenin lenfatik ağı supraglottik bölgeye göre göreceli olarak daha az gelişmiş olup, trakeal lenf ağı ile devamlılık gösterir. Dolayısıyla geniş bir cerrahi sınır bırakmak gereklidir (22,49). Embriyolojik olarak subglottik bölgenin orta hatta birleşme (füzyon) olmadan trakeobronşial arkta meydana gelmesi, orta hat bariyeri olmamasına sebep olarak kanser yayılımını kolaylaştırır (49).

### 2.4.5 Tanı

Larenks kanseri tanısında anamnez ve fizik muayenenin yanı sıra radyolojik inceleme ve endoskopi önemli rol oynar. Fonksiyonların korunabilmesi için erken tanı ve tedavi şarttır. öyküde ses kısıklığı, boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji sık rastlanılan belirtilerdir. Ses kısıklığı glottik kanserlerde erken belirti olmasına rağmen subglottik ve supraglottik kanserlerde geç belirtidir. Boğaz ağrısı ve disfaji supraglottik kanserlerde erken belirtidir. Hemoptizi ve yansıyan kulak ağrısı daha nadir rastlanılan semptomlardandır. Subglottik kanserlerde ilk belirti dispne olabileceği gibi diğer bölgelerdeki büyük boyutlu kanserlerde de görülebilen bir semptomdur. Hastalar sadece boyunda kitle bulgusu ile de başvurabilirler.

Larenks muayenesine indirekt larengoskopi ile başlanmalıdır. Lezyonun yeri, uzandığı bölgeler ve vokal kord hareketleri hakkında yeterli bilgi veren bir muayene yöntemidir. Palpasyon özellikle larenks dışına taşmış tümörlerde ve boyun metastazı araştırılması açısından değerlidir. Videolarengoskopi ile erken larengeal kanserleri değerlendirme ve dokümantasyon şansımız artmıştır. Larenks kanserli vakalarda tümörün yayılma bölgeleri hakkında tedavi öncesi yeterli bilgiye sahip olmak gerekmektedir. Supraglottik kanserlerde, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk, priform sinüs, aritenod kartilaj tutulumu tedaviyi etkileyebilir. Glottik kanserlerde ise ön kommisür, ventrikül, paraglottik boşluk ve subglottik yayılım önemlidir. Subglottik kanserlerde ise trakea, özefagus yayılımı gözden kaçırılmamalıdır (36)

BT (Bilgisayarlı tomografi) tümörün hacmi, uzanımı, kıkırdak tutulumu ve muayenede görülemeyen bölgelerin durumu hakkında çok değerli bilgiler verir. MRI(Manyetik rezonans görüntüleme) ise submukozal tümör uzanımı hakkında BT'den daha fazla bilgi verir aynı zamanda paraglottik bölge ve preepiglotik alan yayılımını belirlemede daha iyidir fakat BT ile karşılaştırıldığında daha pahalı bir yöntemdir. Tiroid karkilaj invazyonunun gösterilmesinde BT, MRI'a göre daha yüksek özgüllüğe fakat daha düşük duyarlılığa sahiptir. BT ile MRI benzer istatistiki sonuçlar verdiği için ilk seçenek olarak BT, MRI'a tercih edilmektedir (50,51,52)

Genel anestezi altında yapılan panendoskopi ve biyopsi ameliyat öncesi evrelendirmede, senkron ve metakron tümörleri tanımada altın standart olarak kullanılmışken, yeni görüntüleme yöntemlerinin devreye girmesiyle yerini selektif endoskopilere (direkt laringoskopi) bırakmıştır (53). Yeni tanı yöntemleri olarak otofloresan ve metilen mavisi ile boyama gibi hassas tanı yöntemleri kullanıma girmiştir. Otoflerasan tümöral dokunun normal dokuya göre daha fazla flavin mononükleotidi içermesine ve flavinin de mavi ışıkta yeşil refle vemesi prensibine dayanır (54). Metilen mavisi yöntemi ise lezyon alanının %1 'lik metilen mavisi ile boyandıktan sonra 60-150 kat büyütme endoskoplarla incelendiği kontakt endoskopi yöntemidir. Bu yöntemler özel donanım ve tecrübe gerektirmektedir (55).

#### **2.4.6 Evreleme**

AJCC (American Joint Commite On Cancer) tarafından 2010 yılında son düzenlenmiş şekline göre larenks kanserleri şöyle sınıflandırılır (56):

TNM Sistemi: T (tümör), N (lenf nodu), M (metastaz) öğelerini kapsamaktadır.

#### **Primer tümör**

**Tx:** Tümör değerlendirilemedi

**To:** Primer tümör yok

**Tis:** Karsinoma in situ

#### **Bölgesel lenf nodları**

**Nx:** Bölgesel lenf nodları değerlendirilememektedir.

**No:** Bölgesel lenf nodu metastazı yoktur.

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

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

**N2b:** Hiçbirinin çapı 6 cm.'yi geçmeyen multipl ipsilateral lenf nodlarında metastaz vardır.

**N2c:** Hiçbirinin çapı 6 cm.'yi geçmeyen bilateral veya kontralateral lenf nodlarında metastaz vardır.

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

#### **Uzak metastazlar**

**Mx:** Uzak metastazlar değerlendirilememektedir.

**Mo:** Uzak metastaz yoktur.

**M1:** Uzak metastaz vardır.

### **Supraglottik Tümör**

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

**T2:** Tümör supraglottisin birden fazla alt bölgesinin mukozasını, 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 kord fiksasyonu vardır ve/veya post-krikoid bölge, preepiglottik dokular, paraglottik alan invazedir ve/veya minör tiroid kıkırdak invazyonu (iç korteks) mevcuttur.

**T4a:** Tümör tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusa yayılmış.

**T4b:** Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

### **Glottik Tümör**

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

**T1a:** Tek vokal korda tümör mevcut

**T1b:** Her iki vokal korda da 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 ( iç korteks )

**T4a:** Tümör tiroid kıkırdağı invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusa yayılmış.

**T4b:** Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

## Subglottik Tümör

**T1:** Tümör subglottiste 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 invaze etmiş ve/veya larenks dışına, boyun yumuşak dokularına, tiroide, özefagusu yayılmış.

**T4b:** Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş veya karotid arteri kaplamış.

<b>EVRE-0</b>	Tis	N0	M0
<b>EVRE-I</b>	T1	N0	M0
<b>EVRE-II</b>	T2	N0	M0
<b>EVRE-III</b>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
<b>EVRE-IVa</b>	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
<b>EVRE-IVb</b>	T4b	Herhangi N	M0
	Herhangi T	N3	M0
<b>EVRE-IVc</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

**Tablo 1.** Larenks kanseri evrelemesi



## **2.4.7 Tedavi**

Larenks kanserlerinin tedavisinde, günümüzde geçerli iki ana tedavi yöntemi mevcuttur: cerrahi tedavi ve RT (radyoterapi). KT (kemoterapi) tek başına tedavi yöntemi olarak kullanılmaz genellikle RT ile kombine olarak kullanılmaktadır. Evre ve lezyona göre cerrahi ya da RT tek başlarına tedavi edici olarak kullanılmakla birlikte tümöre göre planlanmış kombine tedavi yöntemleri içerisinde neoadjuvan radyoterapi+cerrahi, cerrahi+ adjuvan radyoterapi, indüksiyon KT (kemoterapi) sonrasında RT veya cerrahi, konkomitant KRT (kemoradyoterapi), biyolojik ajan uygulaması gibi diğer tedavi seçenekleri de bulunmaktadır. İdeal olan yaklaşım şekli Kulak Burun Boğaz, Radyasyon Onkolojisi ve Medikal Onkoloji uzmanlarının katılımıyla multidisipliner olarak her hastanın ayrı olarak değerlendirilmesi ve tedavi yönteminin belirlenmesidir. Günümüzde erken evre larenks kanserlerinde cerrahi ve RT birilerine yakın oranlarda tercih edilmekte, ileri evre larenks kanserlerinde geliştirilen organ koruma tedavi yöntemleri giderek total larenjektominin yerini almaktadır (16).

### **2.4.7.1 Radyoterapi**

RT erken evre larenks kanserlerinde etkin bir tedavi yöntemidir. Evre I-II tümörlerde tedavi edici doz olarak günlük 200-225 cGy dozlarda 28-33 gün boyunca uygulanır. Avantajı; cerrahi girişim yapılmamış olması ve glottik kanserlerde ses sonuçlarının genellikle daha iyi olması olarak gösterilebilir. Bunun yanında kısıtlılıkları da mevcuttur. Mukozit, ağız kurulğu, dermatit, devam eden larenks ödemi gibi etkileri olabilmektedir. Tedavi uygulanan alanda rekürrens ya da ikincil primer olması durumunda tekrar uygulanamaz. Ayrıca nüks hastalıklarda konservatif cerrahi yöntemlerin uygulanması da sınırlı düzeyde olur ve genellikle total larenjektomi gerektirir [58,59]. Ön kommissur tutulumu, subglottik uzanım, vokal kord mobilitesinde azalma, düşük hemoglobun düzeyi RT etkinliğini azaltan faktörlerdir. İleri evre hastalık, boyun tutulumu (N2-N3), ekstrakapsüler yayılım, lenfovasküler invazyon ve primer tümörün tam çıkarılamaması gibi durumlarda primer tedaviye ek olarak ve lokal ileri evre larengeal tümörlerde rekürrensi azaltmak için postoperatif RT uygulanabilir [59-60].

#### **2.4.7.2 Cerrahi tedavi**

Larenkse uygulanacak cerrahi tedavi tümörün yerine ve evresine göre şekillenmektedir. Cerrahi tedavi temel olarak larenksin fonksiyonlarını korumaya yönelik olan parsiyel larenjektomiler ve larenksin tamamen alınmasıyla gerçekleşen total larenjektomi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

Parsiyel cerrahi tedaviler uygulanış şekline göre endolarengeal ya da açık cerrahi olmak üzere iki alt bölüme ayrılmaktadır. Endolarengeal Cerrahi; endoskopik olarak CO2 lazer, robotik cerrahi ya da konvansiyonel yöntemler ile yapılabilmektedir. Açık cerrahi ile uygulanan parsiyel larenjektomiler temel olarak larenksin çıkarılan bölümünün konumuna göre vertikal parsiyel larenjektomiler ve horizontal parsiyel larenjektomiler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Vertikal larenjektomiler larenksin vertikal düzlemde bir kısmının çıkarılması nedeniyle bu adla anılmaktadırlar. Erken evre larenks kanserlerinde uygulanırlar. Genel olarak lezyonun ağırlıklı olarak tek kordu tuttuğu ya da karşı kordun ön 1/3 bölümünden daha ileriye gitmediği durumlarda uygulanabilirler. Laringofissür kordektomi, frontolateral larenjektomi, frontoanterior larenjektomi ve vertikal hemilarenjektomi, vertikal parsiyel larenjektomi grubuna giren parsiyel larenjektomi çeşitleridir. Horizontal parsiyel larenjektomiler ise larenksin horizontal düzlemde bir kısmının çıkarılması nedeniyle bu adla anılmaktadırlar. Horizontal glottektomi, supraglottik larenjektomi, genişletilmiş supraglottik larenjektomi, suprakrikoid larenjektomi, horizontovertikal larenjektomi ve totale yakın parsiyel larenjektomi de horizontal larenjektomi grubuna giren parsiyel larenjektomi çeşitleridir. Tümörün supraglottik, glottik ve subglottik uzanımları ve konumlarına göre tercih edilen cerrahi yöntemlerdir. Bu yöntemler seçilirken hastanın akciğer rezervi, kord mobilitesi, paraglottik alan, preepiglotik alan ve postkrikoid alan tutulumu ve tiroid kartilaj invazyonu mutlaka değerlendirilmelidir (58,61).

#### **2.4.7.3 Kemoterapi**

Yaygın hastalıkta ve inoperabl kabul edilen olgularda palyatif amaçlı veya induksiyon amaçlı uygulanmaktadır. 5 yıllık sağ kalımı değiştirmez. Regresyon genellikle %50'den az ve nüks çok hızlı olduğundan KT larenks kanserlerinde çok yaygın olarak kullanılmamaktadır. Günümüzde RT ile birlikte organ koruma protokollerinde önemli yer tutmaktadır. Ayrıca, boyunda N3 evresinde ve RT ya da cerrahi sonrası nüks eden olgularda uygulanabilir. Genellikle 5-florourasil ve cisplatin tercih edilmektedir (16).

#### 2.4.7.4 Organ Koruyucu Tedavi

Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG) 1991 yılında total larenjektomi ile organ koruma protokollerini randomize kontrollü klinik çalışma ile karşılaştırmışlardır. Randomize olarak 332 hastaya larenjektomi veya cisplatin ve fluorouracil ile indüksiyon KT uygulanmıştır. KT grubuna 2 kür KT verilmiş ve alınan cevap olumlu olanlara (%50 ve üzeri gerileme) 3.kür KT ve takiben RT, daha az cevap ya da

progresyon izlenenlere ise total larenjektomi uygulanmıştır. İki yıllık sağ-kalım oranları cerrahi tedavi uygulanan grupla indüksiyon KT uygulanan grup arasında benzer bulunmuş (%68), ancak yaklaşık hastaların üçte ikisinde larenks korunmuştur. Uzak metastaz ve ikincil primer oranları da indüksiyon KT grubunda düşük izlenmiştir (62). Bu çalışma ile larenks kanserinde organ koruma protokollerinin uygulanabilirliği gösterilmiş ve seçilmiş ileri evre larenks kanserlerinde yeni bir organ koruma akımı başlamıştır.

2003 yılında yayınlanan Radiation Therapy Oncology Group and the Head and Neck Intergroup (RTOG 91-11) çalışması eş zamanlı kemoradyoterapinin (KRT), RT takiben KT veya yalnız RT uygulamasının aksine hem lokorejyonel kontrolü sağlamada hem de organ korumada anlamlı olarak daha üstün olduğunu göstermiştir (63). Böylece eş zamanlı KRT seçilmiş ileri evre larenks kanserlerinde standart organ koruma protokolunu oluşturmuştur. Eş zamanlı ya da daha sonra eklenen KT içerikli rejimlere göre sadece RT alan hastalarda sonuçlar daha iyi gözükmemektedir.

Organ koruma protokolleri tanımlandığından beri radikal cerrahi yöntemler ve total larenjektomi belirgin derecede azalmıştır. KT ve RT kombine tedavi yönteminin dezavantajı çok agresif bir tedavi rejimi olmasıdır. Bazı büyük serilerde %4'lere kadar mortalite oranları bildirilmiştir (64). Bu tedaviler sonrası çoğu hastada uzamış yutma fonksiyonu kaybı, daha az sayıda hastada ise korunmuş fakat fonksiyonelliğini yitirmiş bir larenksle sonuçlanan, uzun süreli fibrozis izlenmektedir.

#### **2.4.7.5 Boyuna Yaklaşım**

Larenks kanserlerinde boyunda patolojik lenfadenopati bulunması durumunda tedavi edici boyun disseksiyonu ya da okkült metastaz riski nedeni ile elektif boyun disseksiyonu yapılabilir.

Günümüzde kabul gören genel görüş, supraglottik larenks kanserlerinde klinik N0 boyun olsa da primer tedavi planında boyun tedavisi yer almalıdır. Erken evrede olsa bile supraglottik kanserlerin anlamlı derecede (% 25-50 arasında) okkült metastaz riski vardır. Elektif boyun disseksiyonu olarak Level II-IV boyun disseksiyonu önerilmektedir. Klinik olarak pozitif lenf nodu varsa lenf nodunun durumuna göre radikal ya da modifiye radikal boyun disseksiyonu yapılabilir(19).

Erken evre (T1-T2,N0) glottik tümörlerde boyuna okkült metastaz riski %5'in altında olduğu için elektif boyun disseksiyonu ya da boyuna ışınlama önerilmez (16). İleri evre (T3,T4) larenks kanserlerinde ise boyuna okkült metastaz oranı değişen serilerde %20-65 arasında bildirilmiştir. Bu nedenle ileri evre larenks kanserlerinde elektif olarak Level II-IV boyun disseksiyonu yapılması ayrıca subglottik uzanımı olan tümörlerde uzanım tarafındaki tiroid lobu ile beraber Level VI lenf nodlarının da alınması önerilmektedir. Klinik olarak pozitif lenf nodu varsa lenf nodunun durumuna göre radikal ya da modifiye radikal boyun disseksiyonu yapılabilir.

Subglottik larenks kanserlerinde ise level II-VI lenf nodlarını içerecek şekilde elektif boyun disseksiyonu önerilmektedir (19,65).

#### 2.4.8 Prognoz

Larenks kanserinde prognozu etkileyen birçok etken bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi T evresi ve lenf nodu tutulumudur. Erken evre glottik kanserlerde 5 yıllık sağ kalım radyoterapi ya da cerrahi ile % 90 'nın üzerindedir. İleri evre larenks kanserlerinde ise 5 yıllık sağ kalım oranları farklı tedavi yöntemleriyle değişmekle beraber supraglottik kanserler için %47, subglottik kanserler için % 30-50, glottik kanserler için % 79 olarak bildirilmiştir. (19,65). Beklenen yaşam süresi açısından boyun N evrelemesinin, T evrelemesinden daha önemli bir prognostik faktör olduğu düşünülmektedir ve servikal metastazı bulunan hastalar içerisinde ekstra kapsüler yayılım varlığının beklenen yaşam süresini kısalttığı gösterilmiştir (19). Bozulmuş kord hareketi, subglottik uzanımı ya da anterior kommissur tutulumu olan T2 tümörlerde RT ile lokal kontrol sağlama oranlarında düşüş olduğu görülmüştür (66,67,68). Tanı anında uzak metastazı bulunan hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım %10'nun altındadır.

Tümörün bölgesi de önemli prognostik faktörler arasındadır. En iyi prognoz glottik kanserlerde görülükten en kötü prognoz subglottik kanserlerde görülmektedir. Tümör volümü arttıkça RT ile lokal kontrol oranları düşmektedir. Bu da prognozu kötü etkilemektedir. Tümörün histolojik yapısı da prognozu değerlendirmede önemlidir. Verrükoz karsinomlar daha az agresif klinik gösterirlerken, adenosquamöz karsinomlar daha agresif seyrederek. Kötü differansiye tümörlerde, perinöral ya da perivasküler invazyonu olan tümörlerde ve derin invazyon gösteren tümörlerde lokal kontrol ve sağ kalım süresi düşmektedir. DNA plödisi ve nodal metastaz ilişkisine bakıldığında aneuploid tümörlerde nodal metastaz riskinin arttığı ve RT sonrası sağ kalım oranlarının düştüğü görülmüştür (19).

Hastaya ait faktörler içerisinde hemogloblin düzeyinin 13mg/dl altında olması yaşın 65 üzeri olması kötü prognostik faktörler arasında sayılmaktadır. Düşük hemogolin seviyesi RT sonrası sağ kalım süresini olumsuz etkilemektedir. Cinsiyet arası farklılık olmadığını gösteren yayınlar olduğu gibi kadınlarda daha kötü prognoz bildiren yayınlar da mevcuttur (19,69).

## 2.5 Kanser ve İnflamasyon

Tümöral gelişim ve inflamasyon arasındaki ilişki ilk olarak 1863 yılında Rudulf Virchow'un tümöral dokuda lökositleri göstermesi ile başlamıştır. Tümöral dokuda bulunan inflamatuvar hücrelerin, kanser ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi yansıttığı ileri sürülmüştür. Günümüze gelindiğinde bu hipotezi destekleyen birçok bulgu elde edilmiştir (70). Son yirmi yılda tümör antijenlerine spesifik antikorların ve T hücrelerinin gösterilmesiyle tümör immünolojisi konusunda büyük ilerlemeler katedilmiştir (71,72). Bu çalışmalar göstermektedir ki immun sistem kanser hücrelerini tanıyabilmekte fakat kanser büyümesini tam olarak kontrol edememektedir. Bu paradoks birkaç nedenle açıklanabilir; kanser hastalarında olası bir immün defisit mevcudiyeti, kansere spesifik özellikler, tümör mikro çevresinin immun yanıtı baskılayan ve tümöral gelişimi hızlandıran ortam oluşturması bunlardan bazılarıdır (73,74).

Kanser, inflamasyon ilişkisi iki farklı ilişki ağı üzerinden açıklanabilmektedir bunlar; ekstrensek bir enfeksiyon ve buna bağlı gelişen inflamasyon ile tetiklenen onkogenezis ve onkogenezise cevap olarak gelişen intrensek genetik faktörlerce şekillenen kronik inflamatuvar yanıtıdır (70).

Dünyada bulunan kanserlerin %15'i kronik inflamasyona neden olan enfeksiyöz ajanlara bağlı gelişmektedir. Epstein Barr Virus; nazofarenks kanseri ilişkisi, Human Papilloma Virus; serviks kanseri ilişkisi, Helicobacter Pylori; mide kanseri ilişkisi gibi bir çok kanıtlanmış enfeksiyon kanser ilişkisi tanımlanmıştır (75). Ayrıca kimyasal ya da fiziksel irritan ajanlar sonucu oluşan kronik inflamasyon ile artmış malignensi riski arasında yüksek ilişki bulunmuştur (76). Otoimmün hastalıklarda ve etyolojisi belli olmayan inflamatuvar hastalıklarda da artmış malignensi riski olduğu ortaya konulmuştur (77). Bunlar göstermektedir ki; herhangi bir nedenle oluşmuş kronik inflamatuvar süreç tümör için mikroçevre oluşturup tümöral gelişimde başlatıcı etki oluşturabilir (70).

Kanser inflamasyon ilişkisinin diğer yönü ise gelişmiş tümöral dokuya cevap olarak oluşmuş kronik inflamatuvar süreçtir. Bu süreç bir yandan tümör hücrelerine sitotoksik etki ile anti-tümör etki oluştururken, bir yandan da anjiyogenezise ve doku yıkımına neden olarak tümörün büyümesini ve metastaz yapmasını hızlandırabilir.

Tümör hücrelerinin immun sistemi uyaran güçlü antijen içerikleri olmadığı için tümöral dokuya karşı zayıf bir immun yanıt gelişmektedir. Bu yüzden tümöral doku patojeni ortadan kaldıran akut alevli inflamatuvar reaksiyondan daha çok kronik inflamatuvar sürece neden olmaktadır (3). Eğer bu kronik inflamtuvar süreç bir şekilde sitotoksik alevli sürece dönebilirse kanser hücrelerinde regresyon gelişebilmektedir (78-80). Bu yüzden inflamatuvar reaksiyonun hem tümör rejeksiyonu sağlayarak hem de tümör yayılımını kolaylaştırarak ortaya koyduğu farklı iki etki inflamatuvar sürecin akut ve kronik farklı kolları arasındaki denge ve geçişle açıklanmıştır. Kanser hücrelerinin yaşam şansını arttıran remodeling, DNA hasarı, baskılanmış apoptozis ve angiogenesis ile giden kronik inflamasyon ve kanser hücrelerine primer öldürücü etki yapan, doku destrüktif inflamatuvar reaksiyon arasındaki dengenin tümör gelişimi ve yayılımını primer olarak etkilediği düşünülmektedir (7-8).

Tümör mikro çevresinde bulunan başlıca inflamatuvar hücreler makroajlar, dentritik hücreler, nötrofiller, lenfositlerdir (70). Doku makrofajlarının prekürsörleri, kanda bulunan monositlerdir. Tümör mikro çevresinde bulunan makrofajlara tümörle ilişkili makrofajlar denilmektedir. Kemoatraktan maddelerin yani kemokinlerin salgılanmasından sorumludurlar. Yüksek dercede uyarılmış makrofajlar tümör hücrelerini öldürecekleri gibi salgıladıkları kemokinlerle doku proliferasyonunu ve anjiyogenezisi de uyarırlar (83). Dentritik hücreler antijen sunucu hücrelerdir ve kritik bir göreve sahiptirler, tümör hücrelerine karşı spesifik sitotoksik T hücre cevabını ve tümöral immüniteyi uyarırlar (84). T lenfositler tümör hücreleri için sitotoksik etki göstererek, B lenfositler de anti- tümöral antikorlar geliştirerek tümör regresyonundan sorumlu temel hücrelerdirler. Tümörlere karşı gelişen antikorlar genelde bir immünolojik cevap oluşturmazlar (85). Nötrofiller de makrofajlar gibi kemoatraktan maddeler salgılayarak anti-tümör etkiye katkı sağladıkları gibi doku proliferasyonunu ve anjiyogenezisi de uyarırlar (86). İnflamasyon ve karsinogenesis süreci içerisinde koagülasyon süreci de bulunmaktadır. Tümöral mikroçevrede bulunan plateletler çeşitli büyüme faktörlerinin salınımını gerçekleştirerek tümör büyümesi ve yayılmasını etkileyebilirler (81,82) İnflamatuvar hücrelerinin bu farklı ve iki yönlü etkileri tümör progresyonuna etki etmektedir.

### 3. MATERYAL-METOD

Bu çalışma 2003 ile 2014 yılları arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniğinde larenks kanseri tanısı almış ve tedavisi hastanemizin kulak burun boğaz ve onkoloji bölümünce uygulanmış 267 hastanın geriye dönük taranması yolu ile yapıldı. Bu hastalar içerisinde kabul ve dışlama kriterlerine uyan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmamız Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurulu 01/ 07/14 tarih ve 689 sayı numaralı onayı alınarak yapıldı.

Kronik böbrek hastalığı, aktif enfeksiyonu, koroner kalp hastalığı, otoimmün hastalığı, kronik karaciğer hastalığı gibi inflamatuvar süreç ile giden hastalıkları olan hastalar, takiplerine gelmemiş ve önerilen tedavileri uygulamamış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Her hasta için tümörün bölgesi, T evresi, metastatik lenf nodu durumu (LAP), perinöral invazyon durumu (PNİ), perivasküler invazyon durumu (PVI), tiroid kartilaj invazyon durumu (TKİ) araştırıldı. Hastalar AJCC 2010 TNM evreleme sistemine göre evrelendirildi. Takip süresince gelişen nüksler, metastazlar ve gelişme zamanları not edildi.

Hastaların ameliyat öncesi alınan tam kan sayımı değerlerinden beyaz küre, nötrofil, lenfosit, monosit ve platelet değerleri elde edildi. NLO mutlak nötrofil değerinin, mutlak lenfosit değerine bölünmesiyle, LMO mutlak lenfosit değerinin, mutlak monosit değerine bölünmesiyle, PLO değeri mutlak platelet değerinin, mutlak lenfosit değerine bölünmesi ile hesaplandı.

Hastalara uygulanan tedaviler sadece cerrahi, cerrahi+RT, sadece RT, KRT ve cerrahi+KRT olmak üzere 5 farklı başlık altında toplandı. Uygulanmış cerrahi yöntemler belirlendi. Her hasta için sağ kalım süresi hesaplandı.



## **İstatistik Yöntemi**

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 (Chicago, Illinois, USA, 16.09.2011) istatistik paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma olarak verildi.

Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı koşulda Student-t Test, sağlamadığı koşulda Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız sayısal değişkenler ikiden çok grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında tek yönlü Anova test ile, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Kruskal Wallis test ile yapıldı.

Alt grup analizleri parametrik Tukey testi ve nonparametrik Mann Whitney U testi ile yapıp Bonferroni düzeltmesi ile yorumlandı. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlanmadığından Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin nüks ve sağkalım oranları Kaplan Meier Analizi ile karşılaştırıldı. Nüks ve ölümü belirleyen faktörler Cox Regresyon analizi Forward Metot ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalamaları  $60,5\pm 9,8$  yıl olan 158 erkek 6 kadın toplam 164 larenks kanserli hasta dahil edildi (Tablo-2).

		Ort±SD (min-maks)	
Yaş		60,5±9,8 (33-84)	
		n	%
Cinsiyet	Erkek	158	96,3
	Kadın	6	3,7
Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon			

**Tablo-2:** Hastaların demografik verileri (yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı)

Hastalar 2014 ekim ayına kadar takip edildiler. 2003 -2007 yılları arası tanı alan 24 hasta, 2007 yılından sonra tanı alan 140 hasta mevcuttu. Hastaların ortalama takip süresi  $52,1\pm 33$  ay olarak hesaplandı (Tablo-3).

	Ort±SD	Min	Maks
Takip süresi (ay)	52,1±33,3	2	141
Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon			

**Tablo-3:** Hastaların ortalama takip süresi

55 hasta evre T1, 39 hasta evre T2, 53 hasta evre T3, 12 hasta evre T4a ve 5 hasta evre T4b'di (Tablo-4). Tümör yerleşimlerine göre glottik tümör sayısı 63, glottik + subglottik uzanımı olan tümör sayısı 12, supraglottik tümör sayısı 54, transglottik tümör sayısı 32 olarak belirlendi. (Tablo-5).

Evre	n	%
T1	55	33,5
T2	39	23,8
T3	53	32,3
T4a	12	7,3
T4b	5	3,0
T: Tümör evresi		

**Tablo-4:** T evresine göre hasta dağılımı.

Bölge	n	%
Glottik	63	38,4
Supraglottik	54	32,9
Transglottik	35	21,3
Glottik (+subglottik uzanım)	12	7,3

**Tablo-5:** Tümör bölgesine göre hasta dağılımı

Patolojik tanılarında 34 hastada LAP(+), 33 hastada TKİ(+), 27 hastada PVI(+), 16 hastada PNI(+) olduğu görüldü (Tablo-6).

Patolojik Tanı	n	%
LAP (+)	34	20,7
PVI(+)	27	22,1
PNI(+)	16	13,2
TKİ(+)	33	20,1
LAP(+): Metastatik lenfadenopati olan hastalar, PVI(+): Perivasküler invazyonu olan hastalar, PNI(+): Perinöral invazyonu olan hastalar, TKİ(+): Tiroid kartilaj invazyonu olan hastalar		

**Tablo-6:** Patolojik tanı özelliklerine göre hasta dağılımı.

36 hastada (%21,9) takiplerde nüks saptandığı görüldü. Hayatını kaybeden hasta sayısı 22 (%13,4) yaşayan hasta sayısı 142 (%88,1) olarak hesaplandı. 16 (%9,7) hastanın kanser nedeniyle hayatını kaybettiği 6 (%3,6) hastanın kanser dışı nedenlerle hayatını kaybettiği görüldü (Tablo-7).

		n	%
<b>Nüks</b>		36	21,9
<b>Ölüm</b>	Kanser dışı neden	16	9,7
	Kanser nedeniyle	6	3,6

**Tablo-7:** Nüks olan hastaların ve ölen hastaların sayıları ve oranları.

Cerrahi tedavi uygulanan hasta sayısı 129 (%78,6), Sadece RT uygulanan hasta sayısı 22 (%13,4), sadece KRT uygulanan hasta sayısı 13 (%7,9) olarak hesaplandı.(Tablo-2) Cerrahi tedavi uygulanan hastalar içerisinde cerrahi sonrası RT alan hasta sayısı 43 (%33,3), KRT alan hasta sayısı 2 (% 1,5) olarak hesaplandı. Evre I-II(erken evre) hasta grubunda(n=84) total larenjektomi uygulanan hasta sayısı 8 (%9,5), evre III-IV (ileri evre) hasta grubunda(n=80) total larenjektomi uygulanan hasta sayısı 54 (%67,5) olarak hesaplandı (Tablo-8).

	<b>Tedavi</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Evre I-II (n=84) (erken evre)</b>	Kordektomi	17	20,2
	Frontolateral Larenjektomi	22	26,1
	Supraglottik Larenjektomi	14	16,6
	Suprakrikoid Larenjektomi	3	3,5
	Total Larenjektomi	8	9,5
	Radyoterapi	19	22,6
	Kemoradyoterapi	1	1,1
<b>Evre III -IV (n=80) (ileri evre)</b>	Supraglottik Larenjektomi	8	10
	Suprakrikoid Larenjektomi	2	2,5
	Total larenjektomi	54	67,5
	RT	3	3,7
	Kemoradyoterapi	12	15

**Tablo-8:** Uygulan tedavi yöntemlerinin evrelere göre dağılımı.

Ortalama beyaz küre sayısı 8,62, nötrofil sayısı 5,4±2,1, lenfosit sayısı 2,2±0,7, monosit sayısı 0,8±0,7, platelet sayısı 247,9±66,7 olarak hesaplandı (Tablo-9).

	<b>Ort±SD</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Beyaz Küre</b>	8,62	4,6	17,61
<b>Nötrofil</b>	5,4±2,1	2,5	13,9
<b>Lenfosit</b>	2,2±0,7	0,7	4,6
<b>Monosit</b>	0,8±0,7	0,3	9,3
<b>Platelet</b>	247,9±66,7	109,5	476,0
<b>Ort:</b> Ortalama, <b>SD:</b> Standart Deviasyon			

**Tablo-9:** Hastaların ortalama kan değerleri

Tümör evre gruplarında NLO, LMO, PLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p<0,001$   $p=0,001$   $p=0,006$ ) (Tablo-10). Artan NLO ve PLO ile artan T evresi (T1,2,3,4a), azalan LMO ile artan T evresi (T1,2,3,4a) korele bulundu (Tablo-11).

		NLO		LMO		PLO	
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks
<b>Evre</b>	T1	2,1±0,9	0,8-5,4	3,8±1,3	1,1-7,1	102,9±35,8	3,1-210,3
	T2	2,4±0,9	1,1-5,5	3,5±1,3	0,2-7,0	131,7±66,8	55,4-360,0
	T3	3,7±2,8	0,9-19,9	2,9±1,3	0,7-7,1	141,4±68,9	48,6-432,4
	T4a	3,7±1,4	1,3-5,7	2,6±1,0	1,3-4,4	145,3±58,9	60,1-257,8
	T4b	3,1±1,8	1,0-5,0	3,1±1,4	1,5-4,7	132,8±40,6	70,1-176,3
<b>p</b>		<b>&lt;0,001*</b>		<b>0,001#</b>		<b>0,006*</b>	

**Ort:** Ortalama, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:** Maximum  
**NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **LMO:** Lenfosit monosit oranı  
**\*Kruskall Wallis Test, #Tek Yönlü Anova Test**

**Tablo-10:** T evresine göre NLO, LMO ve PLO ortalamalarının dağılımları ( $p<0,05$ ).

		NLO	LMO	PLO
		p **		
T1 vs	T2	<b>0,030</b>	<b>0,045</b>	<b>0,042</b>
	T3	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,001</b>
	T4a	<b>0,003</b>	<b>0,027</b>	<b>0,011</b>
	T4b	0,190	0,773	0,100
T2 vs	T3	<b>0,001</b>	<b>0,043</b>	<b>0,306</b>
	T4a	<b>0,030</b>	<b>0,046</b>	<b>0,042</b>
	T4b	0,365	0,958	0,542
T3 vs	T4a	0,899	<b>0,040</b>	<b>0,067</b>
	T4b	0,698	0,997	0,901
T4a vs	T4b	0,833	0,941	0,916

**NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **LMO:** Lenfosit monosit oranı, **T:**Tümör evresi,  
**\*\*Mann Whitney U test**

**Tablo-11:** Evreler arası NLO, LMO ve PLO ortalamaları arası ilişkisi ( $p<0,05$ )

TKİ(+) hastalarda NLO ortalaması ve PLO ortalaması TKİ(-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p=0,011, p=0,01), LMO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,004). LAP(+) hastalarda NLO ortalaması ve PLO ortalaması LAP(-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p=0,001, p=0,04), LMO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,004) (Tablo-12).

PNİ(+) ve PNİ(-) hastaların NLO, LMO, PLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. PVİ(+) hastalarda NLO ortalaması olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p=0,018), LMO ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,006), PLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-12).

		NLO		LMO		PLO	
		Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks	Ort±SD	Min-Maks
<b>Kartilaj invazyon</b>	Var	3,3±1,5	0,9-7,0	2,7±1,1	1,1-4,7	145,8±59,4	48,7-297,5
	Yok	2,7±2,0	0,8-19,9	3,5±1,3	0,2-7,1	121,6±58,8	3,1-432,4
	p**	<b>0,011</b>		<b>0,004##</b>		<b>0,010</b>	
<b>LAP</b>	Var	3,3±1,3	1,0-5,7	2,7±1,2	0,2-5,1	140,1±57,5	70,1-356,1
	Yok	2,7±2,0	0,8-19,9	3,5±1,3	0,7-7,1	122,5±59,8	3,1-432,4
	p**	<b>0,001</b>		<b>0,004</b>		<b>0,040</b>	
<b>PNİ</b>	Var	3,2±1,6	1,0-5,7	2,8±1,2	1,0-4,5	122,6±48,1	48,61-232,1
	Yok	2,9±2,1	0,8-19,9	3,4±1,4	0,2-7,1	131,4±66,4	3,1-432,4
	p**	0,337		0,138		0,863	
<b>PVİ</b>	Var	3,3±1,5	1,3-7,1	2,7±1,3	0,2-5,8	144,1±82,9	75,1-432,4
	Yok	2,8±2,2	0,8-19,9	3,5±1,3	1,0-7,1	126,3±57,6	3,1-360,0
	p**	<b>0,018</b>		<b>0,006</b>		0,433	
<b>Ort:</b> Ortalama, <b>SD:</b> Standart Deviasyon, <b>Min:</b> Minimum, <b>Max:</b> Maximum <b>NLO:</b> Nötrofil lenfosit oranı, <b>PLO:</b> Platelet lenfosit oranı, <b>LMO:</b> Lenfosit monosit oranı, <b>LAP:</b> Metastatik lenfadenopati <b>PVİ:</b> Perivasküler invazyon, <b>PNİ:</b> Perinöral invazyon, <b>TKİ:</b> Tiroid kartilaj invazyonu)							
**Mann Whitney U test, ##Student t Test							

**Tablo-12:** Patolojik tanı özelliklerine göre NLO, LMO, PLO dağılımı (p<0,05).

Tüm evrelerde nüks olan hastaların NLO ve PLO ortalamaları nüks olmayanlara göre yüksek LMO ortalamaları düşüktü. İstatiksel olarak anlamlı fark sadece T1 evre hastalarda saptandı; nüks olanlarda LMO ortalaması düşük, PLO ortalaması yüksekti (p=0,024 p=0,036) (Tablo -13).

		NLO		LMO		PLO	
	Nüks	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD
<b>T1</b>	Yok	1,9±0,9	0,8-5,4	4,0±1,3	1,1-6,9	96,8±25,9	53,7-171,2
	Var	2,4±1,0	1,2-5,0	3,3±1,1	2,0-7,1	116,4±50,0	3,1-210,3
	p**	<b>0,056</b>		<b>0,024##</b>		0,036	
<b>T2</b>	Yok	2,3±0,8	1,1-4,7	3,6±1,3	0,2-7,1	130,3±67,5	55,4-360,0
	Var	3,7±1,6	2,5-5,5	2,1±0,8	1,7-3,0	148,3±68,5	69,7-195,3
	p**	0,065		0,052		0,673	
<b>T3</b>	yok	3,6±1,4	1,8-5,7	3,0±1,2	1,4-5,1	139,1±51,7	66,2-237,1
	var	3,7±3,0	0,9-19,9	2,9±1,3	0,7-7,1	142,0±73,3	48,6-432,4
	p**	0,554		0,754		0,818	
<b>T4a</b>	Yok	3,5±1,3	1,3-5,0	2,8±1,1	1,5-4,4	130,5±36,5	70,1-159,2
	Var	3,9±1,8	1,0-5,7	2,6±1,3	1,3-4,7	146,1±59,6	60,1-257,8
	p**	0,598		0,826		0,600	

**Ort:** Ortalama, **SD:** Standart Deviasyon, **Min:** Minimum, **Max:**Maximum **NLO:** Nötrofil lenfosit oranı, **PLO:** Platelet lenfosit oranı, **LMO:** Lenfosit monosit oranı **T:** Tümör evresi  
##Student t Test, \*\*Mann Whitney U test

**Tablo-13:** T evresine göre nüks olan ve olmayan hastalarda NLO, LMO, PLO (p<0,05)

Erken evre (Evre I ve Evre II) hastalarda nüks olanların LMO ortalamaları nüks olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (p=0,003), nüks olanların NLO ve PLO ortalamaları nüks olmayanlara göre düşüktü (p=0,051,p=0,183). İleri evre(evreIII ve evreIV) hastalarda nüks olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmadı.

		NLO		LMO		PLO		
		Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	Ort.±SD	Min-Maks	
<b>Evre I ve Evre II (erken evre)</b>		<b>n</b>						
<b>Nüks</b>	Yok	65	2,0±0,8	0,8-5,4	4,0±1,2	1,1-7,1	108,8±45,1	53,7-360,0
	Var	19	2,4±0,9	1,2-5,0	3,2±1,1	1,7-7,1	117,3±50,6	3,1-210,3
		p*	<b>0,051</b>		<b>0,003</b>		0,183	
<b>Evre III ve Evre VI (İleri evre)</b>		<b>n</b>						
<b>Nüks</b>	Yok	63	3,5±2,6	0,9-19,9	2,8±1,3	0,2-7,1	139,9±47,1	66,2-237,1
	Var	17	3,7±1,5	1,0-5,7	2,8±1,2	1,3-5,1	143,2±72,4	48,6-432,4
		p*	0,192		0,911		0,711	
<b>PLO: Platelet lenfosit oranı, LMO: Lenfosit monosit oranı</b>								
<b>Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon, Min: Minimum, Max:Maximum NLO: Nötrofil lenfosit oranı, LMO: Lemfosit Monosit oranı, PLO: Platelet Lemfosit Oranı</b>								
<b>*Mann Whitney U test</b>								

**Tablo-14:** Erken ve ileri evre larenks kanserlerinde nüks ve NLO, LMO, PLO ilişkisi.

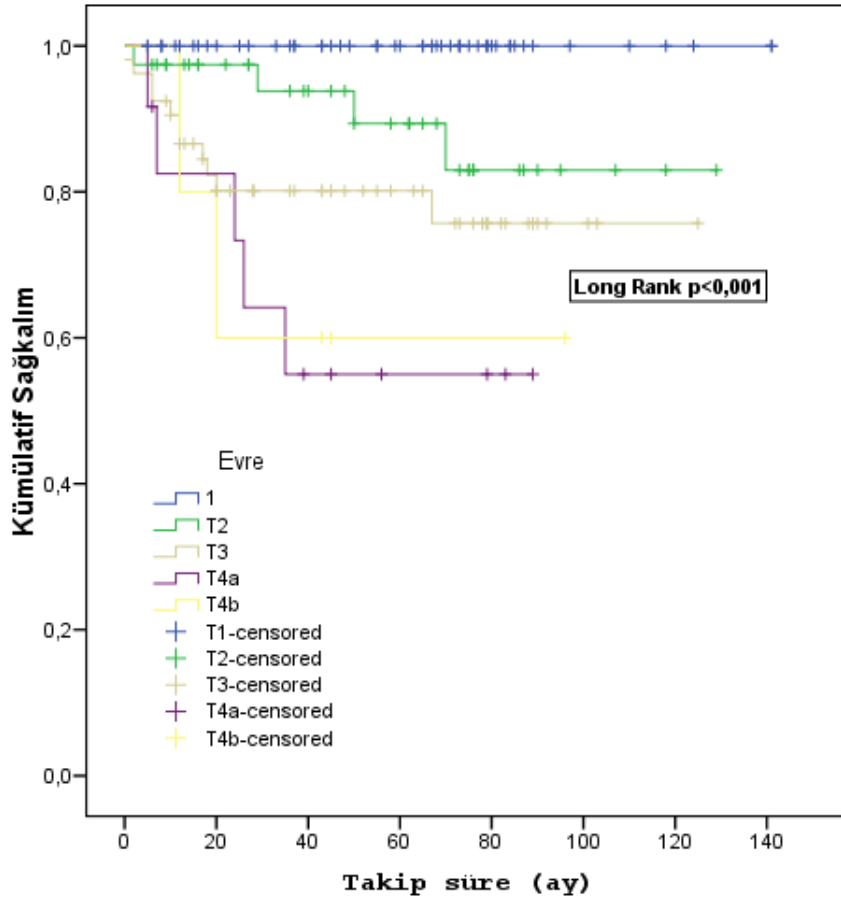
Hastaların sağ kalım süreleri ile NLO, LMO, PLO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo-15).

<b>Sağkalım süre (ay)</b>		
	rho	p*
<b>NLO</b>	-0,088	0,263
<b>LMO</b>	-0,020	0,800
<b>PLO</b>	-0,100	0,202
<b>NLO: Nötrofil lenfosit oranı, PLO: Platelet lenfosit oranı,</b>		
<b>LMO: Lenfosit monosit oranı, rho: korelasyon katsayısı</b>		
<b>*Mann Whitney U test</b>		

**Tablo-15:** NLO, LMO ve PLO ve sağ kalım süresi arası ilişki.

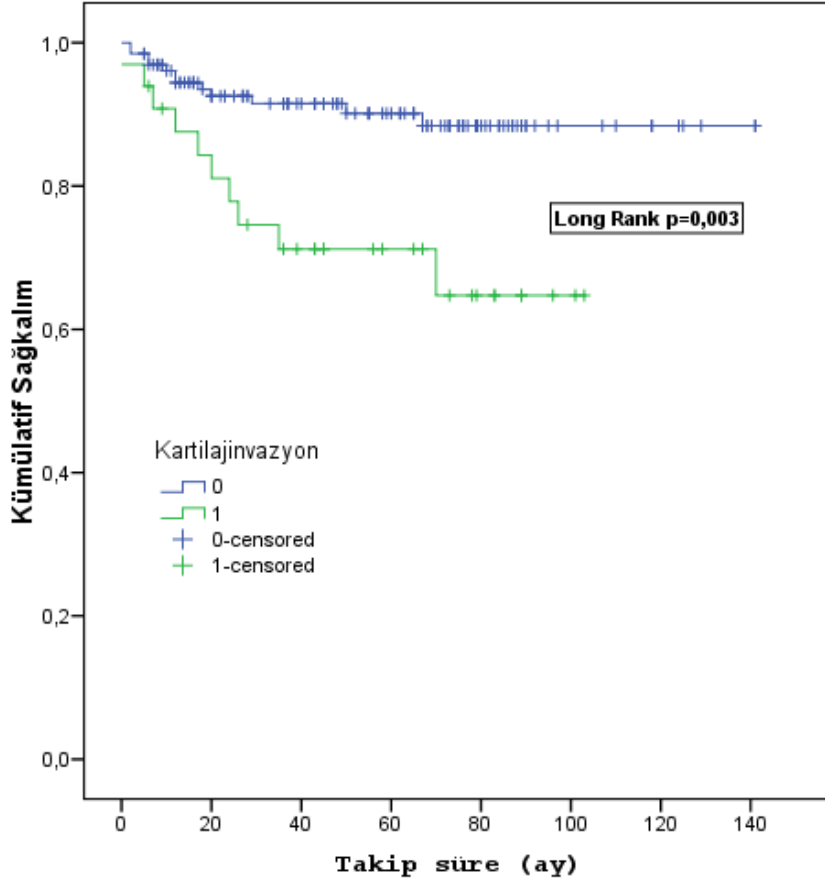


T evresi, LAP, kartilaj invazyonu, perinöral invazyon ve perivasküler invazyonun; nüks ve sağ kalım üzerine etkileri incelendi. T evre grupları arasında sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0,003$ ). İleri T evre gruplarında sağ kalım sürelerinin düştüğü görüldü (Şekil-7).



Şekil-7: T evresi ve sağ kalım ilişkisi (Kaplan Meier sağ kalım analizi  $p<0,001$ ).

TKİ(+) ve TKİ(-) hastalar arasında sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,001$ ). Kartilaj invazyonu olan hastalarda sağ kalım sürelerinin olmayan hastalara göre düşük olduğu görüldü (Şekil-8).



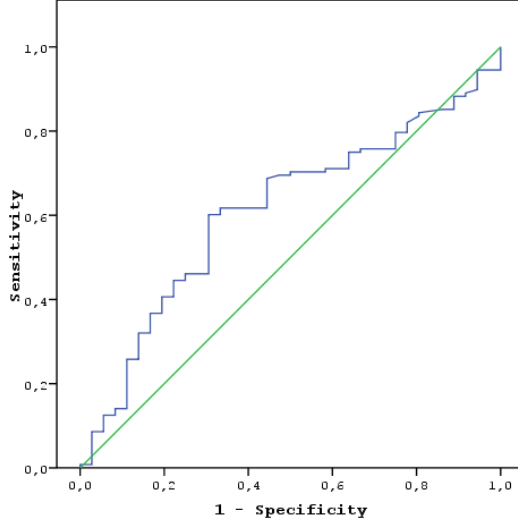
**Şekil-8:** Kartilaj invazyonu sağ kalım ilişkisi (Kaplan Meier sağ kalım analizi  $p<0,001$ ).

Ölümü belirleyen faktörleri incelemek için oluşturulan Cox Regresyon modelinde; kartilaj invazyonu, LAP, perivasküler, perinöralinvazyon, evre, NLO, LMO, PLO, tümör bölgesi araştırıldı. Forward Metoda göre LMO düşüklüğü tek başına en önemli faktör olarak saptandı (Tablo-16).

	p	HR	95,0% CI	
LMO	0,031	0,577	0,351	0,950
LMO: Lenfosit monosit oranı, HR: Hazard Ratio, CI: confidence interval				

**Tablo 16:** Ölümü belirleyen faktörler arasında LMO

LMO ve rekürrens ilişkisi için cut-off değeri 3,01 olarak hesaplandı. Özellikle  $LMO \leq 3,01$  olan hastalarda rekürrensin daha fazla olduğu görüldü (Sensivite: %61,1, Spesifite: %60,9) (Şekil-9, Tablo-17).

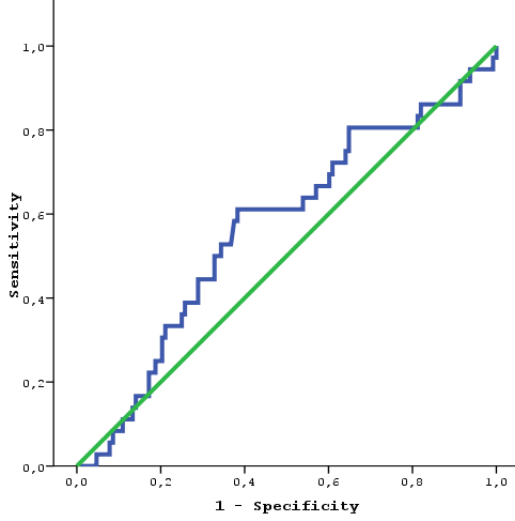


**Şekil-9:** Rekürrens, LMO değeri sensitivity- spesifite ilişkisi (Roc Curv analizi)

		Nüks		Total
		(-)	(+)	
LMO >3,01 grubu	n	79	13	92
LMO >3,01 grubu içinde nüks	%	85,9	14,1	100
Nüks grubu içinde LMO >3	%	61,7	36,1	56,1
LMO ≤3,01 grubu	n	49	23	72
LMO ≤3,01 grubu içinde nüks	%	68,1	31,9	100
Nüks grubu içinde LMO ≤3	%	38,3	63,9	43,9
Tüm hasta grubu	n	128	36	164
	%	78,0	22,0	100
Cut off değeri: 3,01				
Sensivite: %61,1, Spesifite: %60,9				
Pozitif prediktif değeri: %60,6, Negatif prediktif değeri: %84,8				
Doğru bilirlik oranı: %61,0				

**Tablo-17:** Nüks, LMO sensitivite- spesifite ilişkisi.

PLO ve rekürrens ilişkisi için cut-off değeri 122,9 olarak hesaplandı. Özellikle LMO  $\geq 122,9$  olan hastalarda rekürrens daha fazla olduğu görüldü (Sensivite: %63,9, Spesifite: %61,7) (Şekil-10, Tablo-18).



**Şekil-10:** Nüks, PLO sensitivite- spesifite ilişkisi (Roc Curv analizi)

		Nüks		Total
		(-)	(+)	
PLO <122,9 grubu	n	78	14	92
PLO<122,9 grubu içinde nüks	%	84,8	15,2	100
Nüks grubu içinde PLO<122,9	%	60,9	38,9	56,1
PLO $\geq 122,9$ grubu	n	50	22	72
PLO $\geq 122,9$ grubu içinde nüks	%	69,4	30,6	100
Nüks grubu içinde PLO $\geq 122,9$	%	39,1	61,1	43,9
Tüm hasta grubu	n	128	36	164
	%	78,0	22,0	100
PLO- nüks ilişkisinde cut off değeri: 122,9				
Sensivite: %63,9, Spesifite: %61,7				
Pozitif prediktif değer: %31,9, Negatif prediktif değer: %85,9				
Doğru bilirlik oranı: %62,2				

**Tablo-18:** Nüks, PLO sensitivite-spesifite ilişkisi.

## 5. TARTIŞMA

İnflamasyonun tümör gelişimi üzerindeki etkisi incelendiğinde; lenfositlerin tümöral hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiği, nötrofil, platelet ve makrofajların ise bir yandan anti-tümör etki gösterirken diğer yandan kemoatraktan maddeler ve çeşitli anjiyogenik faktörler salgılayarak, hem tümöral hücre proliferasyonunu hem de anjiyogenezisi uyardığı düşünülmektedir. Bu nedenle inflamatuvar hücreler arası oluşan dengenin tümör prognozunu etkileyebileceği düşünülmüştür (6,8,70,87).

Oral kavite, orafarenks, kolorektal, pankreas, over, nazofarenks gibi bir çok kanser türünde inflamatuvar belirteçler ile prognoz ilişkisi araştırılmıştır (8-14,81,82,86). Larenks kanseri prognozu ile NLO ve PLO ilişkisini araştıran Rassouli A ve arkadaşlarının yaptığı tek bir çalışma bulunmaktadır. Bu çalışma da larenks kanserleriyle beraber tüm baş boyun kanserleri (nazofarenks, orafarenks, hipofarenks, larenks, oral kavite kanserleri ve primeri bilinmeyen boyun metastazı) ele alınmıştır ve kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakılmamışlardır (10). Özellikle larenks kanseri olguları ele alınarak yapılan, NLO ve PLO'nun prognoz üzerine etkisini içeren bir çalışma olmadığı gibi, LMO; nazofarenks kanseri dışında, larenks kanseri dahil bir çok baş boyun kanserinde prognostik faktör olarak henüz araştırılmamıştır.

Biz de kendi çalışmamızda NLO, PLO ve LMO'nun larenks kanseri prognozu üzerine etkisini araştırdık ve larenks kanserinde önemli prognostik faktör olarak değerlendirilen, T evresi, metastatik lenf nodu varlığı ve tiroid kartilaj invazyonu varlığında, her üç değerinin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğunu gördük (Tablo-5). Nüks varlığı açısından araştırdığımızda da nüks olan T1 evre hastalarda olmayanlara göre LMO ve PLO ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark olduğunu gördük (Tablo-6). Sağ kalım süresi ile NLO, PLO ve LMO arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulamadık (Tablo-7). Ölümü belirleyen faktörler arasında en anlamlı parametrenin LMO düşüklüğü olduğunu saptadık (Tablo-8)

## 5.1 NLO Larenks Kanseri İlişkisi

Yapılan çeşitli çalışmalarda over kanseri, kolorektal kanser, endometrial kanser, oral kavite kanserleri, orafarenks kanserleri gibi bir çok kanser türünde yükselmiş NLO değeri artmış kanser riski ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (8-11,13,81).

Nötrofiller; vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, CXCL8, matriks metalloproteinazları, IL-8 (interlökin-8) ve elastaz enzimleri gibi çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler içermektedirler (88-92). Bu sitokinler ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesini, endotelial hücrelerin tümöral alana göçünü ve tümöral hücreleri ayrışmasını sağlayarak tümöral bir mikro çevre oluştururlar (93). Tümöral mikro çevrede bulunan ve immün supresyona yol açan IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü gibi çeşitli faktörler de tanımlanmıştır. Tüm bu ajanlar bir yandan kronik inflamatuvar bir sürece yol açarken, bir yandan da tümör büyümesini destekleyip, immün denetlemeyi inhibe edebilmektedirler. Ayrıca nötrofiller; sitolitik aktivite gösteren doğal öldürücü hücreler ve aktive olmuş T lenfositler için suprese edici etki gösterebilmektedirler. Bu suprese edici etki nötrofil sayısı ile yakından ilişkili bulunmuştur (94,95). İmmün defisiti olan lenfosit ve doğal öldürücü hücrelere sahip fareler ile oluşturulmuş hayvan modellerinde kanser hücrelerinin gelişiminin daha kolay olduğu gösterilmiştir (89,96). Tümöral hücrelere sitotoksik etki gösteren primer hücreler lenfositlerdir. Lenfositlerin suprese edilmesi ya da sayılarının azalması da tümör gelişimini kolaylaştırmaktadır (97).

Rassouli A ve arkadaşlarının baş boyun kanserlerini (nazofarenks, orafarenks, hipofarenks, larenks, oral kavite kanserleri ve primeri bilinmeyen boyun metastazı) genel olarak ele aldığı 272 hastalık çalışmada NLO ileri evre hastalıkla korele olarak artmış bulunmuştur. Yüksek NLO(>2,44) ise artmış nüks oranları ile ilişkili bulunmuştur (10). Fang Hy ve arkadaşlarının yaptığı oral kavite kanserli olguları içeren 226 hastalık çalışmada NLO, serum C reaktif protein (CRP) değerleri ile kombine edilerek prognoz araştırılmış ve yüksek NLO (>2,44), ileri T evresiyle ve servikal lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur. CRP > 5.0 mg/ ve NLO > 2,44 olan hastalarda artmış rekürrens oranlarına rastlanmış ve hastaların ortalama yaşam sürelerinin diğer gruplara göre daha az olduğu görülmüştür (8).

Bizim çalışmamızda artmış NLO ortalamaları, artmış T evresi ile korele bulundu (Tablo-5). Sadece T4b evre hasta grubunda (n=5) NLO ortalamaları T1 ve T2 evre hasta grubundan yüksek fakat T3 ve T4a grubundan düşük çıkmıştır. Bu sonucun T4b grubunda bulunan hasta sayısının (n=5) diğer gruplara oranla çok az olması nedeniyle oluştuğunu düşündük. TKİ(+) olan hastalarda NLO ortalaması (3,3±1,5), TKİ(-) olan hastaların NLO ortalamalarına (2,7±2,0) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0,011). LAP (+) olan hastalarda NLO ortalaması (3,3±1,3), LAP(-) olan hastaların NLO ortalamalarına (2,7±2,0) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P<0,001). PVİ(+) hastalarda NLO, ortalaması PVİ(-) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0,018) (Tablo-6). Larenks kanseri için önemli prognostik faktörlerin yer aldığı TKİ(+), LAP(+) ve PVİ(+) olan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek NLO'nun görülmesi ve yüksek NLO'nun artan T evresi ile korele olması NLO 'nun prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir

Çalışmamızda her T evresi içerisinde nüks olan hastaların NLO ortalamaları nüks olmayanlara göre yüksek bulunmuştur fakat gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanamamıştır. Young ve arkadaşlarının yaptığı 252 KRT ile tedavi edilmiş orofarenks kanseri olgusunu içeren çalışmada NLO'nun düşük (<5) olduğu hastalarda yüksek lokal kontrol oranlarının bulunduğu görülmüştür (9). Erken evre (evre I ve evre II) hasta gruplarında nüks olan hastaların NLO değer ortalamaları(2,4±0,9), nüks olmayan hastaların NLO değer ortalamalarından (2,0±0,8) yüksek bulunmuş ve p<0,051 olarak hesaplanmıştır. İleri evre (evre III ve evre IV) hasta gruplarında uygulanmış tedavi yöntemleri arasında organ koruyucu tedavi modalitelerinin az (% 32,5) olması nedeniyle, nüks olan ve olmayan hastaların NLO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı dercede ilişki saptanamamıştır (Tablo-14). Yüksek NLO'nun; organ koruyucu tedaviler uygulanan hastaların yüksek oranda bulunduğu (%90,5) erken evre larenks kanseri grubunda, yüksek nüks oranları ile ilişkili bulunması NLO'nun prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

## 5.2 LMO Larenks Kanseri İlişkisi

LMO ve kanser ilişkisine baktığımızda yapılan çalışmalarda düşük LMO nazofarenks kanseri, akciğerin küçük hücreli kanseri, pankreas duktal adenokanseri gibi bir çok kanser türünde artmış kanser riski ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (14,98,99). Ameliyat öncesi artmış monosit değerlerinin hepatoselüler kanserde hastalıksız yaşam süresini ve total sağ kalım süresini düşürdüğü görülmüştür (100).

Tümör mikroçevresinde bulunan makrofajlar TAM (tümörle ilişkili makrofajlar) olarak adlandırılmaktadırlar. Dokuda bulunan makrofajların öncülü olan hücreler periferik kanda bulunan monositlerdir. TAM'ın tümöral dokunun gelişiminde önemli rolleri bulunmaktadır (70). Meme kanser gelişiminde TAM'ın vasküler endotelial büyüme faktörü ve ürokinaz tip plazminojen aktivatörü salgılayarak anjiyogenezisi uyardığı saptanmıştır (101). TAM da diğer lökositlere benzer şekilde MMP-2(matrik metalloproteinaz-2) gibi proteolitik enzimler salgılayarak ekstraselüler matriksin yeniden şekillenmesine neden olmaktadır. Bunlar da invazyon ve metastaz gibi agresif tümör davranış şekillerini desteklemektedir (102). Makrofajlarca salınan tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) diğer lökositlerin kemotaksisini ve adezyonunu arttıran önemli bir sitokindir. Çok yüksek dozlarda salındığında anti tümör etkisi olduğu bilinmektedir fakat düşük dozlarda salındığında tümör büyümesini destekleyebildiği gösterilmiştir (103-104). Bunlardan yola çıkarak TAM öncülü olan monositlerin sayısının, lenfositlerin sayısına göre değeri tümör prognozu ile ilişkilendirilebilir.

Li J ve arkadaşlarının yaptığı nazofarenks kanserli olguları içeren 1547 hastalık çalışmada yüksek LMO (>5,22) artmış yaşam süresi ve hastalıksız sağ kalım süresi ile ilişkili bulunmuştur. Yüksek lenfosit değerleri ( $\geq 2.145 \times 10^9/L$ ) ise yüksek sağ kalım süresi ve metastaz olmadan artmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur(14).



Bizim çalışmamızda azalmış LMO artan T evresi ile ilişkili bulunmuştur (Tablo-5). Sadece T4b evre hasta grubunda (n=5) LMO ortalamaları T1 ve T2 evre hasta grubundan düşük fakat T3 ve T4a grubundan yüksek çıkmıştır. Bu sonucun T4b grubunda bulunan hasta sayısının diğer gruplara oranla çok az olması nedeniyle oluştuğunu düşündük. TKİ(+) olan hastaların LMO ortalaması(2,7±1,1); TKİ(-) olan hastaların LMO ortalamasından(3,5±1,3) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (P<0,004). LAP (+) olan hastaların LMO ortalaması (2,7±1,2); LAP(-) olan hastaların LMO ortalamalarından (3,5±1,3) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (P<0,004). PVİ(+) olan grupta LMO ortalaması PVİ(-) olan gruba göre düşük bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark vardır (p<0,006) (Tablo-6). Larenks kanseri için önemli prognostik faktörlerin yer aldığı TKİ(+), LAP(+), PVİ(+) olan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük LMO'nun görülmesi ve düşük LMO'nun artan T evresi ile korele olması LMO 'nun da bir prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda her T evresi içerisinde nüks olan hastaların LMO ortalamaları nüks olmayan hastaların ortalamalarına göre düşük bulunmuştur fakat istatistiksel anlamlı derecede fark T1 evre hastalarda saptanmıştır (p<0,024). Evre I ve evre II hastalarda nüks olan hastaların LMO ortalaması düşük (3,3±1,1), nüks olmayan hastaların LMO ortalaması yüksek (4,0±1,3)olarak bulunmuştur ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0,03) (Tablo-14). Özellikle LMO >3,01 olan hastalarda nüks oranlarının daha az olduğu görülmüştür (Şekil-9, Tablo-17). İleri evre (evre III ve evre IV) hasta gruplarında uygulanmış tedavi yöntemleri arasında organ koruyucu tedavi modalitelerinin az olması (%32,5) nedeniyle, nüks olan ve olmayan hastaların LMO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı dercede ilişki saptanamamıştır. Düşük LMO'nun (<3,01) organ koruyucu tedaviler uygulanan hasta oranlarının yüksek olduğu (%90,5) erken evre larenks kanseri grubunda, yüksek nüks oranları ile ilişkili bulunması LMO'nun prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Tablo-8,Tablo-14).

### 5.3 PLO Larenks Kanseri İlişkisi

PLO ve kanser ilişkisine baktığımızda yapılan çalışmalarda yüksek PLO over kanseri, hepatoselüler kanser ve pankreas duktal adenokanseri gibi bir çok kanser türünde artmış kanser riski, yüksek metastaz oranı ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur(12,86,105). Yüksek trombosit sayıları da kolorektal kanser, over kanseri gibi kanserlerde yüksek metastaz oranları ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (106,107). Kolorektal kanser de prognostik faktör olarak trombositosisin, PLO değerinden daha değerli olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur(108).

Trombosit sayısındaki artış, IL-6 seviyesindeki artışla korelasyon göstermektedir (109). IL-6 akut inflamasyonda yer alan önemli sitokinlerdendir ve akut faz reaktan sentezi, pıhtılaşma faktörlerinin sentezi başta olmak üzere birçok inflamatuvar reaksiyon aşamasını tetiklemektedir (110). IL-6 ras onkogen ürünüdür ve ras- onkogeni de multiple myeloma ve kolorektal kanser gibi birçok kanser türüyle yakından ilişkili bulunmuştur(10). Trombositlerin sayıları ile agregasyon fonksiyonlarındaki artışın tümörün metastaz yapma olasılığını arttırdığı ve agregasyonda rol oynayan anahtar platelet membran reseptörlerinde (GP(glikoprotein)Ib-IX-V, GPIIb-IIIa, GPVI) oluşturulan deneysel blokajının ise tümörün metastaz yapma olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Trombositler ayrıca tümör hücrelerinde agregasyon oluştururlar ve bu hücrelerin immun sistemin tarafından tanınmasını zorlaştırırlar. (87). Trombositler, platelet kaynaklı büyüme faktörü gibi çeşitli büyüme faktörleri salgılayıp, hücre proliferasyonunu uyararak tümörün progresyonuna neden olabilmektedirler (82).

Rassouli A ve arkadaşlarının baş boyun kanserlerini (nazofarenks, orafarenks, hipofarenks, larenks, oral kavite kanserleri ve primeri bilinmeyen boyun metastazı) genel olarak ele aldığı 272 hastalık çalışmada yüksek PLO ( $\geq 170$ ) yüksek metastaz oran, artmış T evresi ve yüksek mortaliteyle ilişkili bulunmuştur (10).

Epitelyan over kanseri, trombositosis ilişkisini araştıran başka bir çalışmada yüksek trombosit düzeyleri ileri evre hastalık, histolojik olarak düşük tümör differansiyasyonu ve azalmış yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur (82).

Bizim çalışmamızda artmış PLO ortalamaları artmış T evresi ile korele bulundu (Tablo-5). Sadece T4b evre hasta grubunda (n=5) PLO ortalamaları T1 ve T2 evre hasta grubundan yüksek fakat T3 ve T4a grubundan düşük çıkmıştır. Bu sonucun T4b grubunda bulunan hasta sayısının (n=5) diğer gruplara oranla çok az olması nedeniyle oluştuğunu düşündük TKİ(+) olan hastaların PLO ortalamaları (145,8±59,4) ; TKİ(-) olan hastaların PLO ortalamalarına(121,6±58,8) göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (P<0,01). LAP (+)olan hastaların PLO ortalamalarını (140,1±57,5); LAP(-) olan hastaların PLO ortalamalarına (122,5±59,8) göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur (P<0,04) (Tablo-6). Larenks kanseri için önemli prognostik faktörlerin yer aldığı TKİ(+), LAP(+) olan hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek PLO'nun görülmesi ve yüksek PLO'nun artan T evresi ile korele olması PLO 'nun da prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda her T evresi içerisinde nüks olan hastaların PLO ortalamaları nüks olmayanlara göre yüksek bulunmuştur. T1 evre hastalarda nüks olan hastaların ortalama PLO değerleri yüksek (116,4±50,0), nüks olmayan hastaların ortalama PLO değerleri düşük (96,8±25,9) olarak hesaplanmıştır ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark saptanmıştır (p=0,036) (Tablo-14). Özellikle PLO >122,9 olan hastalarda nüks oranlarının daha fazla olduğu görülmüştür (Şekil-10,Tablo-18). İleri evre (evre III ve evre IV) hasta gruplarında uygulanmış tedavi yöntemleri arasında organ koruyucu tedavi modalitelerinin az (%32,5) olması nedeniyle, nüks olan ve olmayan hastaların PLO ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı dercede ilişki saptanamamıştır. Yüksek PLO'nun (>122,9); organ koruyucu tedavi oranı yüksek olan T1 evre larenks kanseri grubunda, yüksek nüks oranları ile ilişkili bulunması PLO'nun prognostik faktör olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Tablo-8,Tablo-14).

Çalışmamızda, hayatta olan hasta sayısının (n=142) kanser nedeniyle kaybedilen hasta sayısına (n=16) oranla çok yüksek olması nedeniyle sağ kalım süreleri ile NLO, LMO ve PLO arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

## 6. SONUÇ

Basit ve düşük maliyetli yöntemlerle periferik kanda saptanan NLO, LMO ve PLO, larenks kanseri için önemli prognostik faktörler arasında yer alan; tiroid kartilaj invazyonu, lenf nodu metastazı ve ileri T evresi gibi değerlerle yakından ilişkili bulunmuştur. Özellikle azalmış LMO ve artmış PLO erken evre larenks kanseri hastalarında nüks oluşum riskini ön görmede anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları larenks kanserinde periferik hücre oranlarının prognostik faktör olarak kullanılabilineceğini göstermektedir. Hastaların farklı tedavi modaliteleri ile tedavi edilmiş olması ve tedavi modalitelerinin farklı oranlarda dağılımı çalışmamızın kısıtlayıcı özelliklerindedir. Daha daha uzun takip süreleri ile daha yüksek hasta sayılarına sahip ek çalışmalara gereksinim vardır.



## KAYNAKÇA

1. Yazıcıoğlu E, Arslan İ, Larenksin malign neoplazmları İç: Çelik, O.(ed), Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 2. baskı. İzmir:Asya Tıp Kitapevi; 2007;2. Cilt; 697-726.
2. Vasan NR. Larenks Paranasal sinüs ve Temporal Kemik Kanseri (çeviri:Aygenç E) İç: Lee, K.J (ed)., Essential Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, (çeviri.ed. Korkmaz H., Önerci M. Önerci) 9. Baskı,Ankara: Güneş Kitabevi. 2012;27; 676-694.
3. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı; 2010, Sayfa:26.
4. Tuna E, Özel HE, Özbek C, Aygenç E, Çelikkanat S, Özdem C. Cerrahi Tedavi Uygulanmış Larenks Kanseri Hasta Sonuçlarımız J Med Sci 2008; 28:149-153.
5. Vielba R, Bilbao J, Ispizua A, Zabalza I, Alfaro J, Rezola R, et al. p53 and cyclin D1 as prognostic factors in squamous cell carcinoma of the larynx. Laryngoscope. 2003 Jan;113(1):167-7.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. Nature.2008 24;454(7203):436-44.
7. Mantovani A, Romero P, Palucka AK, Marincola FM. Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment. Lancet. 2008 Mar 1;371(9614):771-83.
8. Fang HY, Huang XY, Chien HT, Chang JT, Liao CT, Huang JJ, et al. Refining the role of preoperative C-reactive protein by neutrophil/lymphocyte ratio in oral cavity squamous cell carcinoma.Laryngoscope. 2013 Nov;123(11):2690-9.
9. Young CA, Murray LJ, Karakaya E, Thygesen HH, Sen M, Prestwich RJ. The Prognostic Role of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Oropharyngeal Carcinoma Treated with Chemoradiotherapy. Clin Med Insights Oncol. 2014 Jun 29;8:81-6.
10. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck. 2015 Jan;37(1):103-10.
11. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol. 2008 Jan;34(1):55-60.
12. Smith R, Bosonnet L, Raraty M, Sutton R. Preoperative platelet-lymphocyte ratio is an independent significant prognostic marker in resected pancreatic ductal adenocarcinoma. Am J Surg. 2009; 197(4):466-72

13. Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009; 58(1):15–23.
14. Li J, Jiang R, Liu WS, Liu Q, Xu M, Feng QS, Chen LZ, et al. A large cohort study reveals the association of elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio with favorable prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):
15. Çağlayan R, Larenks Anatomisi ve fizyolojisi İç: Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2013: 1035-1047
16. Larynx and trachea In: Shah's J. Head and Neck Surgery and Oncology, 4th Edition: Philadelphia: Mosby Elsevier 2012: 10; 356-365
17. Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends. *Laryngoscope.* 1996 May;106(5 Pt 1):559-67.
18. M. Demir BAJİN, Larenks Embriyolojisi Türkiye Klinikleri J E.N.T.Special Topics 2009; 2(4):1-3
19. Amstrog WB, Vokes DE, Maisel RH. Malignant Tumors of Larynx in Flint PW, Haugey BH, Lund VJ, Niparko JK, Richardson MA editors. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier: 2010; Vol2: 1482-1511
20. Ömür M, Dadaş B. Klinik baş-boyun anatomisi. 1.baskı. İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi; 1996:102-115
21. Naito A, Niimi S. The larynx during exercise. *Laryngoscope.* 2000; 110;p:1147.
22. Sasaki CT, Driscoll BP, Gracco C. Larinks anatomi ve fizyolojisi (çeviri.Öktem F). In: Ballenger JJ, Snow JB, editors, Otolarengoloji-Baş ve Boyun Cerrahisi (çeviri editörleri: Şenoak D, Kaleli Ç). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2000;422-436.
23. KAYA, S., Larenks Hastalıkları. Ankara Bilimsel Tıp Yay; 2002;539–716
24. Janfaza P, Nadol JB, Gall R, Fabian RL, Montgomery WW editors. Baş ve boyunun cerrahi anatomisi (çeviri editörü: Cansız H, Yüksel S). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2002; 629-674.
25. Moore KL, Dalley AF editors, Kliniğe yönelik anatomi (çeviri editörü:Şahinoğlu K) 4. Baskı İstanbul:Nobel Tıp Kitapevi. 2007:1038-1048
26. Gray H, Williams PL, Warwick R. Gray's Anatomy 36th Edition. W.B. Saunders Company Philadelphia; Churchill Livingstone: 1980; 202-212
27. Woodson GE, Zaya NE. Larenks (çeviri:Mutlu M) İç: Lee, K.J (ed)., Essential Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi, (çeviri.ed. Korkmaz H., Önerci M. Önerci) 9. Baskı,Ankara: Güneş Kitabevi. 2012:20;552-582.

28. Karasalihođlu AR, Kulak Burun Boğaz hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. 3. Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd. şti: 2003;189-194
29. Karaman E, Yener M, Özdilek A. Larenks Klinik Anatomo-Fizyolojisi, Türkiye Klinikleri J E.N.T.-Special Topics 2011;4(1):1-8
30. Hızalan İ. Larenks kanserlerinin anatomik özellikleri ve klinik gidiş. İç: K. Engin, L. Eriřen (eds) Baş-Boyun Kanseri. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2003; 345-52
31. Janfaza P, Montgomery WW, Randolph EW.(ed) Baş ve boyunun cerrahi anatomisi (çeviri ed. :Cansız H, Yüksel S.). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002; 629-674.
32. Thawley SE: Cysts and Tumors of the Larynx in Paperella MM, et al (Eds): Otolaryngology Head and Neck Surgery. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1991; 2, 32, pp: 2307-2370.
33. Meller SM. Functional anatomy of the larynx. Clin North Am 1984;178(1):3-12
34. Wiliom M. Tribble, Alfredo Dias: Cervical lymph node metastases. Archives of Otolaryngology: 247-249; 1993
35. Kaya S. Larenks fizyolojisi ve larenks gelişimi; Bölüm:2 ve 4. İç: Larenks hastalıkları. Bilimsel tıp yayınevi, Ankara. 2002; 65-75, 124-127.
36. Saydam L, Bozkurt MK, Larenks Kanseri in Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Ankara:Güneş Kitabevi Ltd. şti, 2013: 1105-1111
37. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altrekruse SF, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD.
38. De Stefani, E.,Correa,P.,Oreggia, ve ark. Risk factors for laryngeal cancer. Cancer, 60: 3087-3091,1987
39. Takahashi Y, Horiyama S, Honda C, Suwa K, Nakamura K, Kunitomo M, Shimma S, Toyoda M, Sato H, Shizuma M, Takayama M. A chemical approach to searching for bioactive ingredients in cigarette smoke. Chem Pharm Bull (Tokyo).2013;61(1):85-9.
40. Talamini R, Bosetti C,La Vecchia C.,Combined effect of tobacco and alcohol on laryngeal cancer risk: a case-control study. Cancer Causes and Control13:957-964,2002
41. Jin C, Jin Y, Wennerberg J, ve ark. Clonal chromosome aberrations accumulate with age in upper aerodigestive tract mucosa. Mutation Res; 374:63-72,1997
42. Rees L, Birchall M, Bailey M, Thomas S, A systematic review of case-control studies of human papillomavirus infection in laryngeal squamous cell carcinoma. Clin Otolaryngol Allied Sci; 29(4): 301-306,2004

43. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology And Genetics of Head and Neck Tumors International Agency for Research on Cancer press Lyon 2005; p: 108-162.
44. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Tumors of the Upper Aerodigestive Tract and Ear. Armed Forces Institute of Pathology Washington DC.; p: 45-50; 2000
45. Rosai J, Rosai and Ackerman's Surgical Pathology Ninth ed., New York; p: 335-350; 2004
46. Shah AA, Jeffus SK, Stelow EB. Squamous cell carcinoma variants of the upper aerodigestive tract: a comprehensive review with a focus on genetic alterations. Arch Pathol Lab Med. 2014 Jun;138(6):731-44.
47. Rosai J (ed), Rosai and Ackerman's Surgical Pathology 9th ed. Edinburgh; Mosby. 2004; 335-350.
48. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. Acta Otolaryngol. 1987 May-Jun;103(5-6):503-13.
49. Strome SE, Robey TC, Devaney KO, Krause CJ, Hogikyan ND. Subglottic carcinoma: Review of a series and characterization of its patterns of spread. Ear Nose Throat J 1999;78(8):622-4.
50. Yousen DM, Gad K, Tufano RP. Resectability Issues with head and neck cancer. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27(10):2024-36.
51. Becker M, Zbaren P, Laeng H, et al. Neoplastic Invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. Radiology 1995;194(3):661-9.
52. Becker M, Zbaren P, Delavelle J, et al. Neoplastic Invasion of the laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at CT. Radiology 1997;203 (2):521-532.
53. Benninger MS, Shariff A, Blazoff K. Symptom-directed selection and endoscopy: long-term efficacy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2001;127(7):770-77
54. Harries ML, Lam S, MacAulay C, et al. Diagnostic imaging of the larynx autofluorescence of laryngeal tumors using the helium cadmium laser. J Laryngol Otol. 1995;109(2):108-110.
55. Arens C, Malzahn K, Dias O, et al. Endoscopic Imaging techniques in the diagnosis of laryngeal carcinoma and its precursor lesions. Laryngotologie 1999;78(12):685-91
56. Larynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010, pp.57-67.
57. Baserer N. Larenks malign neoplazmalarının tedavisinde genel prensipler. İç: Çelik O editör. Kulak Burun Bogaz Hastalıkları ve Bas-Boyun Cerrahisi. 2. baskı. İzmir Asya Tıp Kitapevi 2007;2. Cilt;707-26.



58. Yüçetürk AV. Erken Glottik Kanserler İç: Koç C editör Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2013: 1035-1047
59. Rubinstein, M. and W.B. Armstrong, Transoral laser microsurgery for laryngeal cancer: a primer and review of laser dosimetry. *Lasers Med Sci*, 2011. 26(1): p. 113-24.
60. Jackel, M.C., A. Martin, and W. Steiner, Twenty-five years experience with laser surgery for head and neck tumors : report of an international symposium, Gottingen, Germany, 2005. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007. 264(6): p. 577-85.
61. Güney E. İleri evre Glottik Kanserler. İç: Koç C editör Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2013: 1035-1047
62. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med*, 1991. 324(24): p. 1685-90.
63. Forastiere, A.A., Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al., Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 2003. 349(22): p. 2091-8.
64. Chemotherapy In: Shah's J. Head and Neck Surgery and Oncology, 4th Edition: Philadelphia: Mosby Elsevier 2012: 20; 788-99.
65. Topçu İ. Larenks kanserlerinde N0 boyuna yaklaşım. İç: Koç C editör Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2. Baskı Ankara Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2013: 1211-17
66. Maheshwar AA, Gaffney CC. Radiotherapy for T1 glottic carcinoma: impact of anterior commissure involvement. *J Laryngol Otol*. 2001 Apr;115(4):298-301
67. Howell-Burke D, Peters LJ, Goepfert H, Oswald MJ. T2 glottic cancer. Recurrence, salvage, and survival after definitive radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990 Jul;116(7):830-5
68. Moose BD, Greven KM. Definitive radiation management for carcinoma of the glottic larynx. *Otolaryngol Clin North Am*. 1997 Feb;30(1):131-43. Review
69. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, Ridge JA, Langer CJ, Curran WJ Jr, Coia LR. Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol*. 1995 Aug;13(8):2077-83.
70. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001; 357(9255):539-545.
71. Vander Bruggen P, Traversari C, Chomez P, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* 1991; 254: 1643-47.

72. Old LJ, Chen YT. New paths in human cancer serology. *J Exp Med* 1998; 187: 1163–67.
73. Ganss R, Hanahan D. Tumor microenvironment can restrict the effectiveness of activated antitumor lymphocytes. *Cancer Res* 1998; 58: 4673–81
74. Negus RPK, Stamp GWQ, Hadley J, Balkwill FR. Quantitative assessment of the leucocyte infiltrate in ovarian cancer and its relationship to the expression of C-C chemokines. *Am J Pathol* 1997; 150: 1723–34.
75. Parkin DM, Pisani P, Muñoz N, Ferlay J. In: Newton R, Beral V, Weiss RA, eds. *Infections and human cancer*. Cold Spring Harbor, New York Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999.
76. Gulumian M. The role of oxidative stress in diseases caused by mineral dusts and fibres: current status and future of prophylaxis and treatment. *Mol Cell Biochem* 1999; 196: 69–77.
77. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228–33.
78. Lokich J. Spontaneous regression of metastatic renal cancer: case report and literature review. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 416–18.
79. Printz C. Spontaneous regression of melanoma may offer insight into cancer immunology. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 1047–48.
80. Chang WY. Complete spontaneous regression of cancer: four case reports, review of literature, and discussion of possible mechanisms involved. *Hawaii Med J* 2000; 59: 379–87
81. Mete Ural U, Sehitoglu I, Bayoglu Tekin Y, Kir Şahin F. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014.Nov 3. [Epub ahead of print]
82. Ma X, Wang Y, Sheng H et al. Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 178–183.
83. Mantovani A, Bussolino F, Dejana E. Cytokine regulation of endothelial cell function. *Faseb J* 1992; 6: 2591–99.
84. Allavena P, Sica A, Vecchi A, Locati M, Sozzani S, Mantovani A. The chemokine receptor switch paradigm and dendritic cell migration: its significance in tumor tissues. *Immunol Rev* 2000; 177: 141–49.

85. van den Berg A, Visser L, Poppema S. High expression of the CC chemokine TARC in Reed-Sternberg cells: a possible explanation for the characteristic T-cell infiltrate in Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol* 1999; 154: 1685–91.
86. Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the Platelet to Lymphocyte Ratio be a Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9781-4.
87. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost*. 2011 Feb;9(2):237-49.
88. Di Carlo E, Forni G, Musiani P. Neutrophils in the antitumoral immune response. *Chem Immunol Allergy* 2003;83:182–203.
89. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30:1073–1081.
90. Shamamian P, Schwartz JD, Pocock BJ, et al. Activation of progelatinase A (MMP-2) by neutrophil elastase, cathepsin G, and proteinase-3: a role for inflammatory cells in tumor invasion and angiogenesis. *J Cell Physiol* 2001;189:197–206.
91. Schaidler H, Oka M, Bogenrieder T, et al. Differential response of primary and metastatic melanomas to neutrophils attracted by IL-8. *Int J Cancer* 2003;103:335–343.
92. Scapini P, Nesi L, Morini M, et al. Generation of biologically active angiostatin kringle 1–3 by activated human neutrophils. *J Immunol* 2002;168:5798–5804.
93. De Larco JE, Wuertz BR, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res* 2004;10:4895–4900.
94. Petrie HT, Klassen LW, Kay HD. Inhibition of human cytotoxic T lymphocyte activity in vitro by autologous peripheral blood granulocytes. *J Immunol* 1985;134:230–234.
95. Kay HD, Smith DL. Regulation of human lymphocyte-mediated natural killer (NK) cell activity. I. Inhibition in vitro by peripheral blood granulocytes. *J Immunol* 1983;130:475–483.
96. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646–674.
97. Lissoni P, Brivio F, Fumagalli L, et al. Efficacy of cancer chemotherapy in relation to the pretreatment number of lymphocytes in patients with metastatic solid tumors. *Int J Biol Markers* 2004;19:135–140.

98. Go SI, Kim RB, Song HN, Kang MH, Lee US, Choi HJ, Lee SJ, Cho YJ, Jeong YY, Kim HC, Lee JD, Kim SH, Kang JH, Ling H, Lee GW. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with small cell lung cancer. *Med Oncol*. 2014 Dec;31(12):323.
99. Stotz M, Szkandera J, Stojakovic T, Seidel J, Samonigg H, Kornprat P, Schaberl-Moser R, Seggewies F, Hoefler G, Gerger A, Pichler M. The lymphocyte to monocyte ratio in peripheral blood represents a novel prognostic marker in patients with pancreatic cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Nov
100. Lee SD, Kim SH, Kim YK, Lee SA, Park SJ. Prognostic significance of preoperative peripheral blood monocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2014 Sep;38(9):2377-85.
101. Lin EY, Pollard JW. Tumor-associated macrophages press the angiogenic switch in breast cancer. *Cancer Res*. 2007; 67(11):5064–5066.
102. DeNardo DG, Johansson M, Coussens LM. Immune cells as mediators of solid tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2008; 27(1):11–18
103. Balkwill FR. Tumour necrosis factor and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2009; 9(5):361–371.
104. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol*. 2012; 22(1):33–40.
105. Li X, Chen ZH, Xing YF, Wang TT, Wu DH, Wen JY, et al., Platelet-to-lymphocyte ratio acts as a prognostic factor for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol*. 2014 Nov 21(epub).
106. Ma X, Wang Y, Sheng H, Tian W, Qi Z, Teng F, Xue F. Prognostic significance of thrombocytosis, platelet parameters and aggregation rates in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan;40(1):178-83.
107. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Piñol M, et al. Platelet count and survival in patients with colorectal cancer - a preliminary study. *Thromb Haemost*. 1998; 79(5):916–918.
108. Baranyai Z, Krzystanek M, Jóna V, Dede K, Agoston E, Szász AM, et al., The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost*. 2014 Mar 3;111(3):483-90
109. Estrov Z, Talpaz M, Mavligit G, et al. Elevated plasma thrombopoietic activity in patients with metastatic cancer-related thrombocytosis. *Am J Med*. 1995; 98(6):551–558.

110.Naugler WE, Karin M. The wolf in sheep's clothing: the role of interleukin-6 in immunity, inflammation and cancer. *Trends Mol Med.* 2008; 14(3):109–119.

