

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. MEHMET GÜVEN

LARENKS DİSPLAZİLERİNE YAKLAŞIM
(UZMANLIK TEZİ)

DR.ÖZDEN ERASLAN

2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerimden yaralandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Güven'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve donanımlarını esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Mahmut Sinan Yılmaz'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Deniz Demir'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gürkan Kayabaşoğlu' na değerli klinik uzmanlarımız Sayın Op. Dr. Süleyman Cesur'a, Sayın Op. Dr. Cem Karataş'a, Sayın Op. Dr. Ümit Öztaş'a, Sayın Op. Dr. Müge Özçelik Korkmaz'a, beraber çalışmaktan gurur duyduğum ve dostluklarını her zaman hatırlayacağım asistan arkadaşlarım Dr. Recep Kaymaz'a, Dr. Recep Aydın'a, Dr. Erbil Arık'a, Dr. Sena Genç'e ve klinikte ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma, hayatın tüm zorluklarına rağmen bana eğitim olanağı sunan ve desteklerini hep hissettiğim aileme sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla...

İÇİNDEKİLER	SAYFA
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
KISALTMALAR.....	6
SEKİLLER.....	7
TABLolar.....	8
I. GİRİS VE AMAÇ.....	9
II. GENEL BİLGİLER.....	17
III. HASTALAR VE YÖNTEM.....	41
IV. BULGULAR.....	43
V. TARTISMA.....	49
VI. SONUÇ.....	57
VII. KAYNAKLAR.....	58

TÜRKÇE ÖZET

GİRİŞ

Bu çalışmanın amacı larenks displazisi olan hastalar için yönetim ve takip stratejisi belirlemektir. Displazi genel olarak larenks hastalıklarının önemli ve yeterince fikir birliği oluşmamış konularındandır. Displazi hastalarının histopatolojik görüntüleriyle klinik seyirleri arasında ilişki kurabilmek için önemli çabalar gösterilmektedir. Bu çalışmada WHO'nun tanımladığı displazi sistemine göre histopatolojik olarak sınıflandırılmış hastaların klinik takipleri ve locoregional kontrol oranları istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve hastaların invaziv karsinoma dönüşme oranları saptandı. Ayrıca hastalara uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliği araştırılarak literatürdeki alternatif tedavi şekilleri eşliğinde tartışıldı.

YÖNTEM

Çalışma grubu 2008 ile 2014 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde opere edilen ve histopatolojik olarak displazi tanısı konulan 59 hastanın retrospektif olarak araştırılması sonucu oluşturulmuştur. Hastaların operasyon tarihleri, patolojik raporları ve laringoskopik kayıtları taranarak displazi durumları, takip süreleri ve yapılan operasyon yöntemi belirlendi. Hastalarda invaziv karsinoma dönüşüm olduysa bunun tamzamanı kaydedildi ve buna göre Kaplan Meier survive eğrisi çizildi. 59 hastanın 9'unda invaziv karsinom geliştiği gözlemlendi. 25 hafif displazi hastasının 2'inde, 16 şiddetli displazi hastasının 3'ünde ve 5 CIS(carsinoma in situ) hastasının 4 'ünde invaziv karsinom geliştiği gözlemlendi. Tanısı hiperplastik larenks lezyonu (parakeratoz, akantoz, hiperkeratoz) olan 13 hastanın hiç birinde invazif karsinom gelişimi gözlenmedi. Hafif displazi hastalarında 18,5 ayda, şiddetli displazi hastalarında ortalama 12 ayda, CIS hastalarında ortalama 6,7 ayda invaziv karsinom geliştiği

görüldü. Hastaların operasyon yöntemlerine bakıldığında 38 hastaya parsiyel stribing ve takip, 21 hastaya total stribing ve takip yapıldığı görüldü. Takip sonuçlarına baktığımızda 38 parsiyel stribing hastasının 12 tekrar biopsi gerektirecek lezyon bulunurken bu sayı 21 total stribing hastasında 13 idi. Yapılan tekrar biopsilerde 9 invaziv karsinom gelişen hastanın 7 tanesi daha önce parsiyel stribing biopsi hastaları iken bu sayı total stribing yapılan hastalarda sadece iki di.

SONUÇLAR

Karsinoma in situ hastalarının invaziv karsinoma dönüşüm bakımından diğer displazi hastalarına göre çok daha agresif olduğunu gözlemledik. Ayrıca şiddetli displazi hastalarında hafif displazi hastalarına göre malign dönüşüm oranı anlamlı olarak yüksek değildi. Ve 3 grup arasında invaziv karsinoma dönüşüm zamanları arasında anlamlı fark vardı. Biopsi yöntemlerine baktığımızda parsiyel stribing ile biopsi yapılan hastaların tekrar biopsilerinde invaziv karsinom oranının yüksek olduğu görüldü.

SUMMARY (İNGİLİZCE ÖZET)

INTRODUCTION

The aim of this study is to identify the management and follow-up strategies for the patients with larynx dysplasia. Generally, dysplasia is one of the important subjects that has not reached a consensus enough for the larynx illnesses. Important efforts have been made to associate with dysplasia patients' histopathologic image and clinical course. In this study, the clinical courses of the patients classified histopathologically according to WHO's dysplasia system and locoregional control ratios were compared statistically and patients' invasive carcinoma progression ratio was identified. Moreover, the efficiency of treatment methods applied to the patients were investigated and discussed by taking the alternative treatment methods in the literature into consideration.

METHOD

The study group is composed of 59 dysplasia patients histopathologically diagnosed retrospective research results and operated between 2008 and 2014 in SEAH. The patients' dysplasia status, follow-up time and applied operation method were identified by scanning operation dates, pathologic reports and laryngoscopic records. When the progression of invasive carcinoma in patients was identified, its exact time was recorded and accordingly Kaplan Meier survival curve was drawn.

RESULTS

In 9 of 59 patients, invasive carcinoma progression observed. In 2 of 25 mild dysplasia patients, in 3 of 16 severe dysplasia patients and in 4 of 5 CIS patients, the progression of invasive carcinoma was observed. In mild dysplasia

patients 18,5 months, in severe dysplasia patients mean 12 months, in CIS patients mean 6,7 months, the progression of invasive carcinoma was seen. In none of the 13 patients with hyperplastic larynx lesions (parakeratosis, acantosis, hyperkeratosis), the development of invasive carcinoma was observed. Considering patients' operation methods, partial stripping and follow-up to 38 patients, total stripping and follow-up to 21 patients were performed. Considering the follow-up results, 12 of 36 partial stripping patients had lesions requiring rebiopsy but this number was 13 in 26 total stripping patients. While 9 of 11 patients progressed invasive carcinoma were partial stripping biopsy patients before, this number was only 2 in patients applied stripping.

CONCLUSIONS

We observed that the progression of invasive carcinoma in CIS patients was highly aggressive when compared to other dysplasia patients. In addition, the malign progression ratio in severe dysplasia patients was no significantly high when compared to mild dysplasia patients. However, there was significant difference between 3 groups with regard to invasive carcinoma progression time. When we viewed the biopsy methods, we realized that the invasive carcinoma ratio significantly high in rebiopsy of the patients made partial biopsy. When we compared with literature, we observed that the ratio of invasive carcinoma development was similar to our study, but the time of invasive carcinoma development was shorter than literature.

KISALTMALAR

CIS; Karsinoma in situ

LRC; Lokoregonel kontrol

RT; Radyoterapi

SCC; Squamoz hücreli karsinom

LC; Ljubljana clasification

WHO; World Health Organization

DS; Dysplasi system

SILs; Squamoz intraepityal lezyon



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1; Larenks gerçek vokal kordların histolojik görünümü

Şekil 2; Vokal kordun katmanları

Şekil 3; Larenks histolojik görünümü

Şekil 4; Larenks anatomisi

Şekil 5; Ağır displazili bir hastanın preoperatif görünümü

Şekil 6; Hastanın total striding sonrası 1, ay görünümü

Şekil 7; Şiddetli displazili bir hastanın görünümü

Şekil 8; Otoflorasan endoskopi yöntemiyle Carsinoma insitu hastasının endoskopik görünümü

Şekil 9; Bazal ve parabazal hücre hiperplazisi histolojik görüntüsü

Şekil 10; Atipik hiperplazi

Şekil 11; Carsinoma in situ

Şekil 12; Hafif displazi

Şekil 13; Şiddetli displazi

Şekil 14; Displazi gelişim aşamaları

Şekil 15; Carsinoma in situ

Şekil 16; Displastik lezyonların malign dönüşümü

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1; Larenks displazileri sınıflandırma sistemleri

Tablo 2; Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 3; Hastaların lezyonlara göre sınıflandırılması

Tablo 4 ; Kaplan Meier eğrisi

Tablo 5; Lezyonların yerleşim yerine göre dağılımı



1.GİRİŞ VE AMAÇ

GENEL BİLGİLER

LARENKS HİSTOLOJİSİ

Larinks mukozası, silialı yalancı çok katlı kolumnar epitel ve skuamoz hücreli epitel olmak üzere iki türdür. Larinksin çoğunluğu respiratuar epitelle döşeli olmakla beraber, epiglot üst kısmı, ariepiglottik kıvrımların üst kısımları ve vokal kıvrımların serbest kenarları skuamoz hücreli epitelle kaplıdır. Bu döşeyici epitelin altında değişken bir bazal membran ve bu ikisini ayıran gevşek bir fibröz stroma tabakası mevcuttur.(Kaya S 2002)

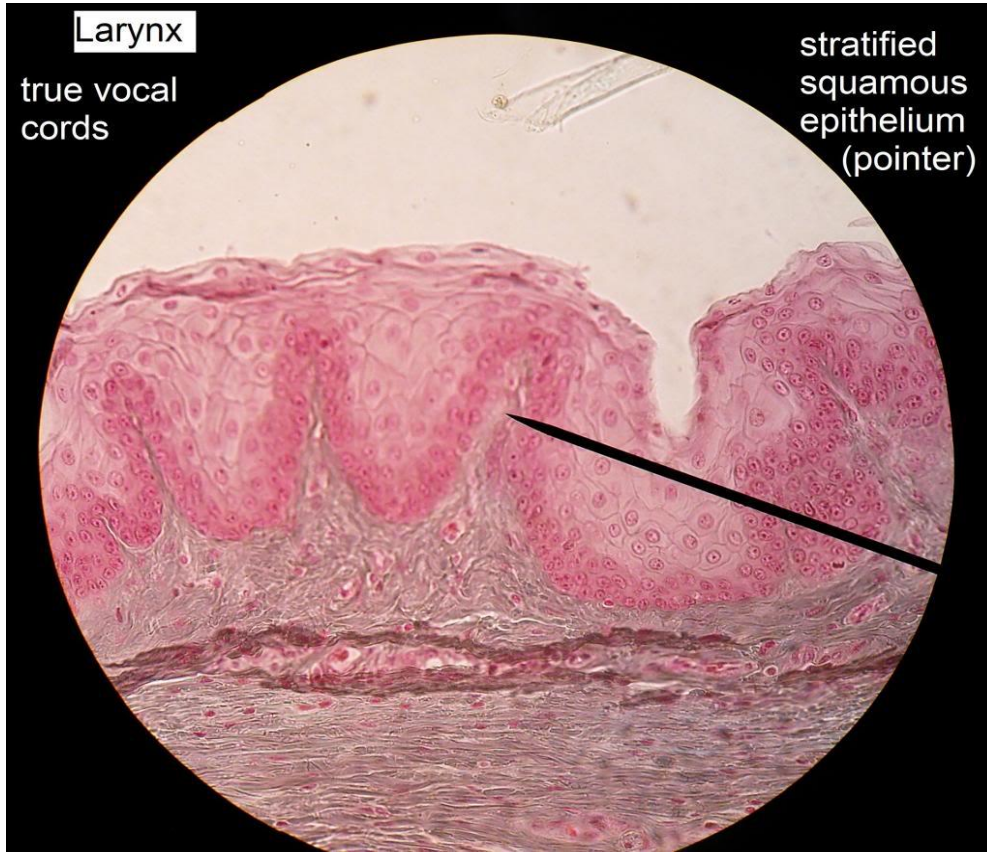
Bu fibröz tabaka gerçek vokal kıvrımlarda ve epiglot larengeal yüzde yoktur.

Kord vokaller ise histolojik olarak 4 tabakadan oluşur;

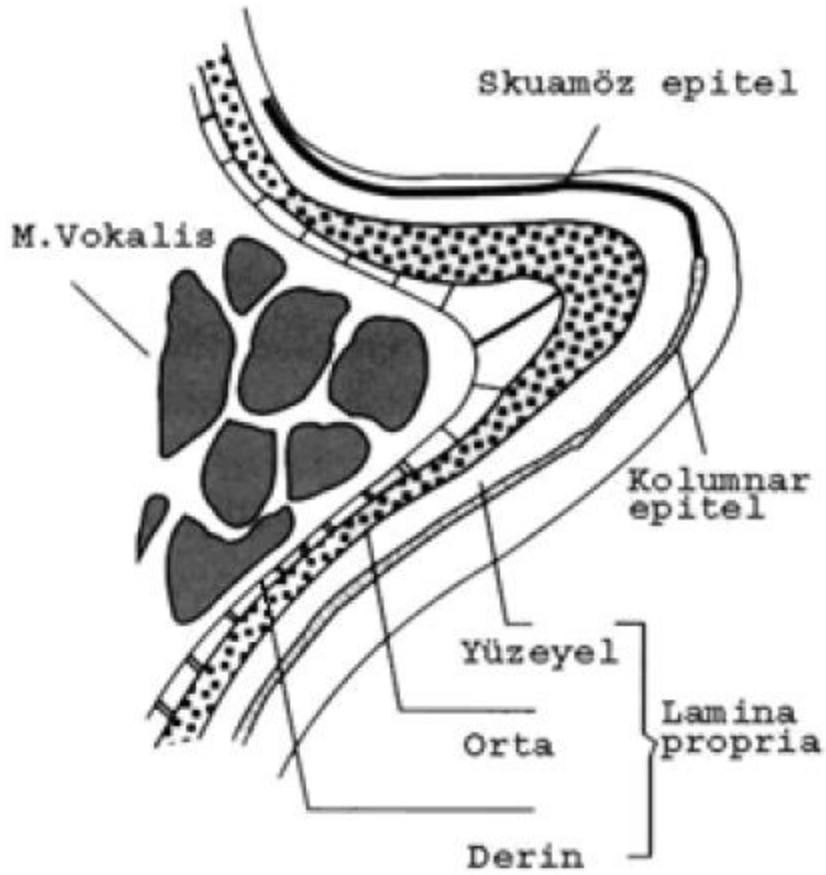
1. Mukoza; iki değişik epitelten oluşmuştur. Ventrikulun lateral kenarı ile kord vokalin üst yüzeyinin kesiştiği noktadan başlayıp, bunun 1 cm altına kadar uzanan mukozanın örtüsü nonkeratinize çok katlı yassı epitel, bunun üstünde supraglottik alanda ve altında subglottik bölgede kalan alanlar solunum yolu epiteli (yalancı çok katlı silili silindirik epitel) ile örtülüdür.

2. Lamina propria; yüzeysel tabaka, orta tabaka ve derin tabakadan oluşmaktadır.Yüzeysel tabaka Reinke boşluğu olarak isimlendirilir. Mukoza ile altındaki ligamanın birbiri üzerinde kaymasını sağlayan ekstraselüler sıvıdan oluşmuştur. Orta tabaka elastik liflerden derin tabaka ise kollejen liflerden oluşmuştur.

3. Kas tabakası; Tiroaritenoid kasta meydana gelmiştir. Bu kasta medial olan kısmına m. vokalis kasta adı verilir.(Clarence T. at al 2000)



Şekil 1; larenks vokal kordların histolojik görünümü (Histopathology 2009, 54 dergisinden alınmıştır.)



Şekil 2; Vokal kordun katmanları

LARENKS ANATOMİSİ

Larenksin iskelet çatısı;

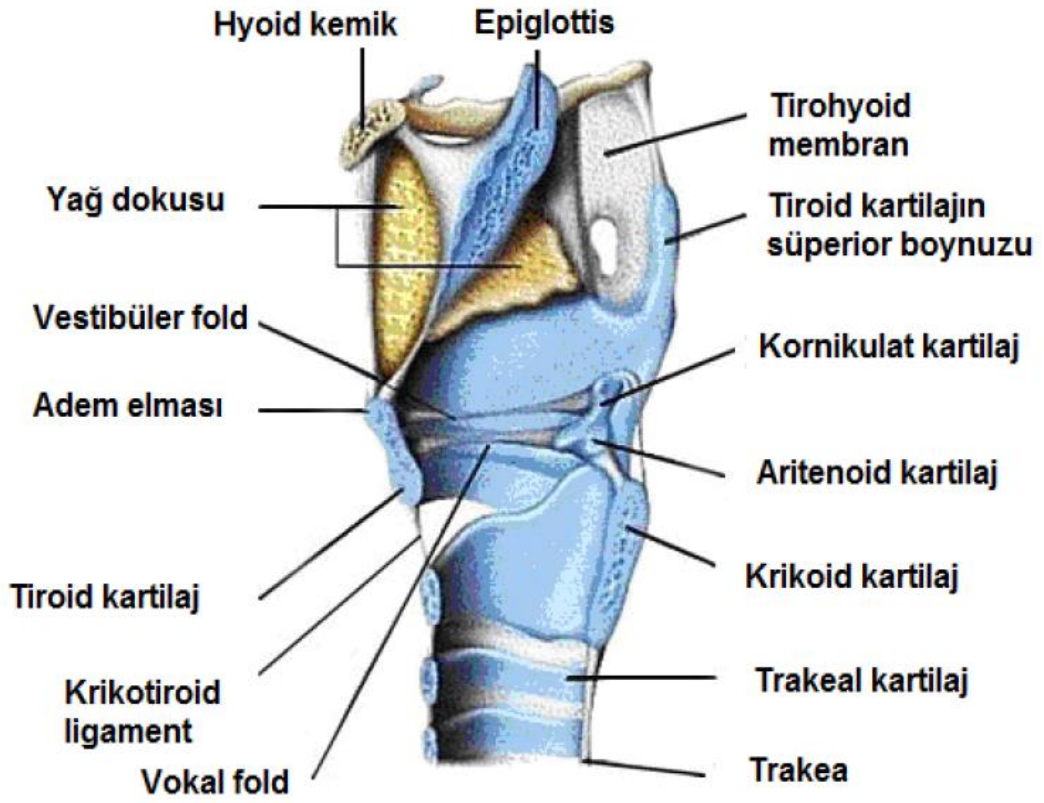
Kıkırdak çatısını, epiglot, tiroid, krikoid, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar oluşturur. Larenks tepesi aşağıda olan primide benzer. En büyük kıkırdak Tiroid kıkırdak olup iki adet lamina, süperior ve inferiorda yerleşen iki adet kornudan oluşmuştur. Üst kornulara lateral tirohiyoid ligamentler yapışır. Alt kornular ise krikoid ile eklem yapar. Laminaların orta hatta birleşmesi erkeklerde 90 derece ve kadınlarda 120 derecelik bir açı oluşturur. Laminaların lateral yüzünde tirohiyoid, sternotiroid, inferior konstriktör kasların yapıştığı

linea obliqua adlı çizgi bulunur. Laminaların üst ucunda subkutan olarak hissedilebilen promensia laringea bulunur.

Aritenoid kıkırdaklar; üç yüzlü piramide benzeyen krikoid kartilaja oturan bir çift kartilaj yapısıdır. Aritenoid hareketleri intristik larenks kasları, posterior krikoaritenoid, lateral krikoaritenoid, aritenoideus ve troaritenoid ile kontrol edilir. Ve aritenoidler addüksiyon ve abdüksiyon hareketlerini 0.1 saniyeden kısa sürede tamamlarlar. Konkav artikuler taban, apeks, laterale uzanan muskuler çıkıntı ve anteriora doğru uzanan vokal çıkıntıdan oluşur. (Demireller A 2004) (Kaya S 2002)

Krikoid kartilaj hiyalen yapıda tam halka şeklinde olup yaklaşık 5 mm yüksekliğindedir. Ön üst yüzeyde aritenoidlerle eklem yapan iki adet eklem yüzeyi yer alır. Arka yan yüzdeki eklemler ise inferior tiroid kornu ile eklem yapar.

Epiglot; yaprak şeklinde elastik kıkırdaktan oluşan bir yapıdır. Üst kısmı geniş yuvarlak olup aşağı doğru daralır ve Petiolus denilen anterior komissurun üzerinde tiroid laminaya yapışan ince serbest kısım olarak bulunur.



Şekil 4 ; Larenks anatomisi

Kornikulat kıkırdaklar; aritenoid kıkırdağın tepesinde eklem yapan iki adet küçük kartilajdır.

Larenks fonksiyon ve embriyolojik gelişim bakımından 3 bölgeye ayrılmaktadır;

Supraglottik bölge; epiglot üst ucundan başlayıp ventriküle kadar uzanır. epiglotun larengeal ve lingual yüzleri, ariepiglottik plikaların medial yüzleri, aritenoid kıkırdakların ön yüzleri, venriküler bantlar ve ventriküllerden oluşur. Supraglottis ve glottis ventrikülde ayrılırlar. Pratik olarak sınır, ventrikülün apeksidir. Epiglotun suprahiyoid bölümü ve ariepiglottik foldlar marjinal bölge olarak adlandırılır ve bu bölgenin tümörleri hipofarenks tümörleri gibi klinik davranış gösterir.

Glottik bölge; supraglottis kısmından ayrımı ventriküldeki respiratuar mukoza ile kord vokallerdeki squamoz epitelin birleşim yeridir. Kord vokallerin gövdesi, alt ve üst yüzleri ile ön ve arka komissürler glottik bölgeyi meydana getirirler.

Subglottik bölge; Glottis ve subglottis arası sınır, vokal kordun serbest kenarının 5 mm altındadır. Subglottisin alt sınırı da krikoid kıkırdagın inferior kenarıdır.

Larenksin Membran ve Bariyerleri

Larenksin bağ doku bariyerleri larengeal kompartmanlar sınır oluşturur. Tümörlerin larinks içinde yayılımını ve invazyonunu engelleyen başlıca yapılar vokal kord ligamanı, konus elastikus, tirohiyoid ve kuadranguler membranlardır. Larenks dışına yayılımını engelleyen başlıca yapılar ise tiroid, krikoid, aritenoid ve epiglot kıkırdakları ile krikotiroid membrandır.

Krikovokal membran (conus elasticus); larenksin alt kısmını sarar. Krikoid kartilajın üst kenarına tutunarak yanlara doğru ilerler. Üstte vokal ligaman ve aritenoidin vokal çıkıntısından başlayıp krikoid kıkırdak iç perikondrium ortasında sonlanan fibröz yapıdır. Serbest kenarı vokal ligamenti oluşturur.. Glottis ve subglottisi paraglottik mesafeden ayırır.

Anterior kommissur tendonu (Broyles tendonu), her iki vokal ligament önde birleştikten sonra tiroid kıkırdaga tutunur. Anterio komissur bölgesinde tiroid kıkırdagın iç perikondriumu yoktur. Bu durum anterior kommissur lezyonlarının kolayca tiroid kıkırdaga invazyon yapmasını sağlar.

Kuadrangüler membran, epiglotun serbest kenarından başlayarak her iki tarafta arkaya doğru ilerler ve aritenoid kıkırdagın medial yüzüne tutunur.

Üstte ve altta iki serbest kenarı bulunur. Üstteki serbest kenarı ariepiglottik foldu, alttaki serbest kenar ise bant ventrikülü oluşturur.

Tirohiyoid membran, tiroid kıkırdak üst kenarı ile hiyoid kemik korpusu ve büyük boynuzunun alt kenarı arasında uzanır. Preepiglottik boşluğun ön duvarını oluşturur. Krikotiroid membran tiroid kıkırdagın alt kenarından krikoid kıkırdagın üst kenarına uzanır.(Clarence T at al 2000)

LARENKSİN KOMPARTMANLARI

Reinke boşluğu; vokal ligamanları örten mukoza çok gevşektir ve bu mukozanın altında fibröz yapılardan zayıf subepitelyal konnektif doku tabakası bulunur. Bu nedenle burda potansiyel bir boşluk bulunur. Kordun serbest kenarından 2 mm kadar uzaklıktadır. Kord kanserlerinin, bu aralığa ilerlemesi lenfatik geçişin başladığını gösterir.

Preepiglottik boşluk; sınırlarını yukarda hyoepiglottik ligament ve vallekula, inferiorda petiolus, medialde glossoepiglottik plika ve epiglot, anteriorda tirohiyoid membran ve tiroid laminanın iç yüzü oluşturur. Yağlı doku, lenfatikler ve kan damarları içerir.

Paraglottik boşluk; yukarıda ventrikul tabanı lateral sınırını tiroid kıkırdagın iç perikondriyumu ve krikotiroid membran, altta konus elastikus, içte kuadranguler membran, ventrikul ve konus elastikus ile sınırlandırılmıştır. Bu boşluk tümörün transglottik ve ekstralarengal yayılımında önemlidir.(Kaya S 2002)

GENEL BİLGİLER

Larenks kanseri tüm vücut malignitelerinin % 2-5'ni, bas-boyun malignitelerinin ise % 25'ini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında 10270 yeni larenks kanseri tespit edilmiştir. Larenks kanseri en sık 5–7 dekadlar arasında görülmekte olup erkek/kadın oranı 5/1- 20/1 arasında değişmektedir.(Özüdoğru E, Kaya E 2006)

Larenks malign tümörlerinin yaklaşık %95-98'i yassı epitel hücreli kanser olup , geri kalan bölümünü verrüköz kanserler, lenfomalar, minör tükrük bezi tümörleri, nöroendokrin tümörler ve destek doku tümörleri (sarkomlar) oluşturur.(Toprak M 2000)

Normal epitelyumun larenksin yassı hücreli kansere (SCC) dönüşümünün çok uzun, kapsamlı ve çok aşamalı bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu süreçte meydana gelen histolojik değişikliklerin görüntüsü skuamoz hiperplaziden karsinoma in situya (CIS) sıralanan intraepitelyal lezyonlar belirlenmiştir. Kronik hiperplastik larinks patolojileri zaman içinde malign epitelial bir neoplaziye dönüşme ihtimali taşıdıkları için prekanseröz lezyonlar olarak kabul edilirler. Bu patolojilerin tamamına yakını glottik bölgededir ve %25 inden azının invazif kansere dönüşür. Hiperplastik lezyonların displazi gösterenlerinde %31, displazi göstermeyenlerinde ise % 8,7 malignite geliştiği gösterilmiştir.(Annelienke M, Van Hulst 2000)

TERMİNOLOJİ

Skuamoz intraepitelyal lezyon (SILs) kesin ve değişmez terminolojisi, patologlar ve klinisyenler arası uygun iletişim ve işbirliği için çok önemlidir. Sadece klinik görüntü için kullanılan terimlerde zaman içinde ortak bir fikir birliğine

varılmıştır. Genelde kullanılan klinik tanımlar lökoplazi, eritroplaki ve kronik larenjettir.(Gale N at al 2000)(Gallo A at al 2001).Fakat bu tanımlar klinik olarak isimlendirilen terminoloji olup SILs in histolojik sınıflandırması için hala tutarsız bir terminoloji vardır. Epitel değişiklikleri için kullanılan terimler keratosiz, displazi, skuamoz intraepitelyal neoplazi (SIN), Larenks intraepitelyal neoplazi (LIN) gibi farklı şekillerde tanımlanabilir. Bu nedenle çok sayıda bulunan terminoloji ve sınıflandırma sistemleri arasından Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tümörlerin sınıflandırılması için , baş boyun patolojisinin en son baskısında üç sınıflama sistemi üzerinde durmuştur: (i) displazi sistemi, (ii) SIN sistemi ve (iii) Ljubljana sınıflandırılması.(Kujan O . at al 2006)

WHO-DC [2]	SIN [2]	Modified SIN (Gnepp's system) [15]	Modified LC [16]	OIN/CIS (JOSP) system [17]	Kujan's Binary system [7]
Mild dysplasia	SIN I	Hyperplasia/keratosis SIN I (low grade)	Low grade SIL	Reactive atypical epithelium	Low-risk lesion
Moderate dysplasia	SIN II			OED	
Severe dysplasia CIS	SIN III	SIN (high grade)	High grade SIL CIS	OIN/CIS (JSOP)	High-risk lesion

Tablo 1; Larenks displazilerinde sınıflandırma sistemleri

EPİDEMİYOLOJİ

Squamoz intraepitelyal lezyon (SILs) başlıca yetişkin popülasyondaki 50 yaşın üzerindeki erkekleri etkilemektedir. Fakat larenksin skuamoz intraepitelyal lezyonları üzerine yapılmış epidemiyolojik çalışma miktarı çok azdır. Bouquot ve arkadaşlarının Rochester (ABD) yaptıkları epidemiyolojik çalışmada ortalama

yıllık vaka oranı %5,8 iken erkekler için %10,2 ve kadınlar için %2,1 olarak saptanmıştır.(Bouquot IE at al 1991)(Fleskens at al 2009)

ETYOLOJİ

1. CİNSİYET; Büyük bir kısmı (%79) erkeklerde ve 60- 70 yaşlarında görülür. Bu yaşlarda görülen erkek andropozundaki hormonal faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
2. AVİTAMİNOZ; Epitel korumasından sorumlu olan A vitaminin eksikliğinin larinks hiperplastik lezyonu gelişimde rol oynayabileceği düşünülmüştür.(Blacwell KE. at al 1995)
3. SİGARA; sigara kullanmanın rolü hem deneysel hemde klinik olarak kanıtlanmıştır. Ayrıca mevcut displazili hastaların sigara kullanımıyla patolojilerinin ilerlediği ve karsinoma dönüşme riskinin yükseldiği gösterilmiştir.^(11,48,50) Sigaraya başlama yaşı ve içilen tütünün kaliteside önemlidir. . Bouquot ve arkadaşları, ortalama kullanımı günde 36 sigara olan %84.3'ünün sigara kullananı, %35.2'sinin alkolik ya da ağır içici larenks keratosizi olan 108 hasta serisi yayınlad.(Bouquot IF at al 1991). Gırtlak karsinogenezdeki etiyolojik faktörler hakkında ilginç veriler Gallus ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır. Kadınlardaki gırtlak kanserlerinin eşsiz olarak geniş sayısını içeren bu çalışma, bu popülasyonda %78 vakanın kadın olması nedeniyle, kadınlardaki larenks kanseri için sigara kullanımının önde gelen risk faktörü olduğu hakkında kesin kanıt sağlamaktadır. Yazarlar sigara bırakıldıktan sonrki 40 yıla kadar riskin devam ettiğini bildirmişlerdir.(Gallus at al 2003)(Hoffman HT. At al 1998)
4. ALKOL; alkol doğrudan ve ya vaskuler sistem üzerindeki irritan etkisinden dolayı displaziye neden olmaktadır. Alkolün larenkste

konjesyonu artmasına ve tekrarlayan kronik larenjitlere neden olduğu belirtilmektedir.(Hashibe M. At al 2000)

5. GASTROÖZEFAJEAL REFLÜ; yaklaşık 50 yıldır kronik larenjite neden olduğu bilinmesine rağmen son yıllarda potansiyel rolüne daha çok dikkat çekilmeye başlanmıştır.

Lewin ve arkadaşları 2003'te larenks displazisinin ve GERD ile ilgili erken kanserin ilk çalışmasını yayımladılar. Yazarlar buna ek olarak, İrenkte erken karsinogenik değişiklikleri olan hastalardaki GERD'in yüksek bir etki alanını buldular. Cianci ve arkadaşlarından gelen benzer veriler, gastrik rezeksiyonu olan 93 hastanın 7'sinin (%8) şimdi ya da önceki larenks malignitesi ya da şimdi kanser öncesi lezyonlara sahip olduğunu gösterdi. Bunun aksine, kontrol grubunda sadece bir hasta ses tellerinin hafif displazisini gösterdi. Fakat, çoğu yazar, gırtlak kanserinin gelişiminde GERD'in rolünü nesnelleştirmek için daha geniş örnek boyutları ve eşleştirilmiş kontrolleri olan daha ileri araştırmalara olan ihtiyacı belirtmiştir.(Lewin JS at al 2003) (Cianci R at al 2003)

6. HPV;etyolojik olarak uterus serviksini neredeyse tüm SCC lerinde bulunan bu virüs için benzer bir etyolojiye sahip olabileceği düşünülerek pek çok larenks çalışması yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışmalar ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) teknikleri ve DNA hibritleşmesi kullanılarak yapılan bu çalışmalarda genital kanserlere zıt olarak HPV yaygınlığı populasyona , çalışma yöntemine ve HPV saptama metoduna göre %0 ile %54 arasında çok çeşitlilik gösterdi.son sistematik bir metaanaliz HPV -16 ile larenks kanseri arasında zayıf bir ilişki göstermektedir.(Hobbs CG at al 2006)(Sengiz S at al 2004)

7. Diğer faktörler; sesin kötü kullanılması, çeşitli kimyasallar(polisilik aromatik hidrokarbonlar), lokal iritan faktörler (ağız solunumu, kuru ve soğuk hava, kronik sinonazal enfeksiyonlar)

MAKROSKOPİK BULGULAR VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Kronik larenjit ve ya lökoplazi genellikle vokal kordlar boyunca görülmekle beraber nadiren epiglot ve bant ventrikül gibi bölgelerde görülebilir.

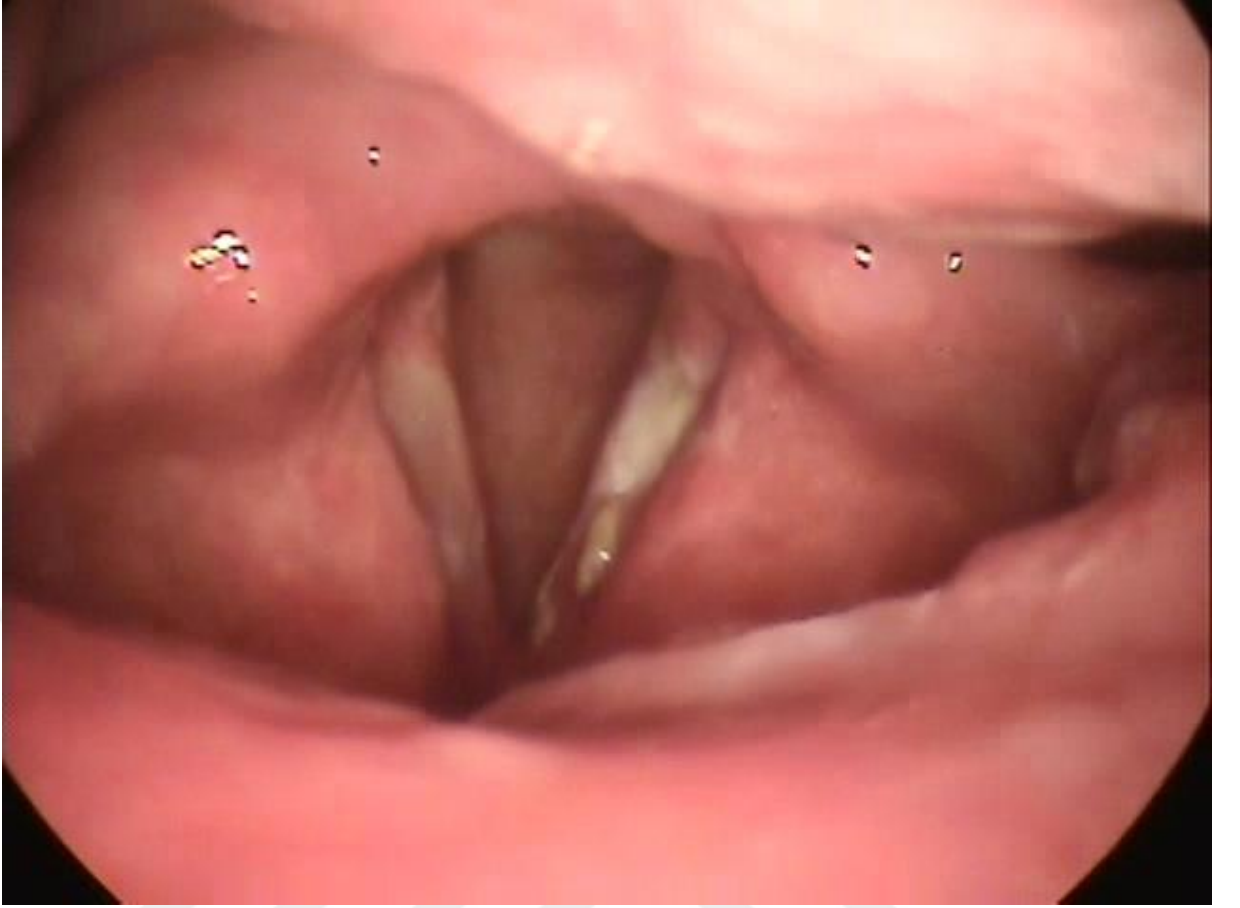
Displazideki ilk mikroskopik değişikliğin epitelyumun bazal tabakasında olduğuna ve preneoplastik değişikliğin yavaş yavaş yüzeye ulaşana kadar yayıldığına inanılmaktadır, çünkü bu yüzeye doğru yayılır, ayrıca epitel tabaka içindeki bütün yönler yanlamasına olarak yayılırLezyonun görünütüsü genel olarak düzensiz kirli beyaz plaklar veya eritemle çevrili gri plaklardır. Bu lezyonlara genel olarak lökoplaki denilmektedir. Lökoplaki klinil bir terim olup lezyonun patolojisi hakkında bilgi vermez. Lökoplaki gözlenen bir hastanın biopsi ile yapılan incelemesi hiperkeratoz olabileceği gibi skuamoz hücreli karsinomda olabilir. Mukoza ödemli görünümlü olup keratin tabakasının kalınlığının farklı olmasına bağlı olarak lezyon benekli bir görünümde olabilir. Bazı lökoplazik lezyonlar ülseredir.(%6.5). Genel olarak saf lökoplazik lezyonların düşük malignite riskine sahip olduğu benekli lökoplaziye sahip lezyonların orta riski eritroplaki gibi larenkste nadir görülüp daha çok oral kavite mukozasında rastlanan lezyonların yüksek derecede maligniteye sahip olduğu düşünölmektedir.



Şekil 5; Ağır displazili bir hastamızın preoperatif görüntüsü



Şekil 6; Hastanın total strictureplasty sonrası 1, aydaki görüntüsü



Şekil 7; Şiddetli displazili bir hastamızın görüntüsü

Klinik olarak hastalar ses kalitesindeki azalma ile ilgili şikayetlerle başvururlar. Genel olarak ses kısıklığı sürelerinin gittikçe uzayıp düzelme periyodlarının kısalması , sesin kabalaşması, boğazda tahriş hissi, öksürük, boğaz ağrısı ön planda olan yakınmalardır.

Tanısal Teknikler:

1954'te Albrecht ilk olarak direk laringoskopide mikroskobu kullandı ama Kleinsasser 1962'de aletleri geliştirdi ve mikrolaringoskopiye tanıttı.(Kleinsasser at al 1988) Bu önemli gelişmeyi izleyen displastik ve habis lezyonların toluidin mavisi renklendirmesi, stroboskopi gibi diğer teknikler geliştirdi.(Strong MS. at al 1970)

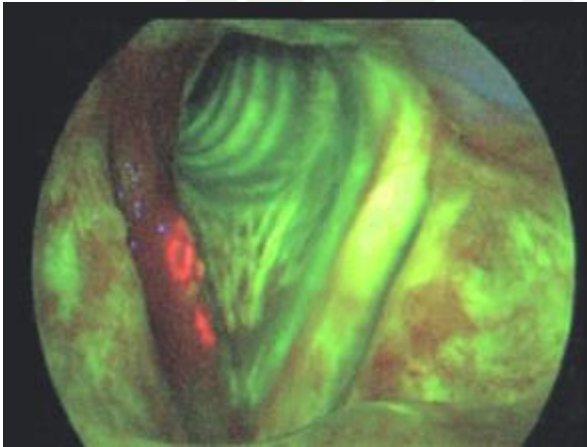
Mikrolaringoskopi kanser öncesi lezyonların tanı ve endoskopik tedavisi ve larenksin erken kanseri için standart bir methodur. Fakat, mikrolaringoskopik inceleme malign öncesi lezyonları ve tam tarifi değerlendirmek için her zaman yeterli olmayabilir. Son yıllarda, floresan arttırıcı maddeleri olan endoskopi, kontakt endoskopi ve sert köşeli endoskopiler ve kompakt endoskopi gibi yeni teknikler klinik uygulama için tanıtılmaktadır.

Otoflorasan

Otoflorasan tanısı, mavi ışığa maruz kaldığında yeşil florasanı yaymak için normal hücrelerdeki oksidize flavin mononükloitidin (FMN) yeterliliğine dayanmaktadır. Neoplastik hücreler FMN'nin önemli derecede daha az yoğunlaşmasına sahiptir ve bu yüzden aynı derecede florasanı sahip değildir. 1995'te Harries ve arkadaşları ses telleri kanseri olan sekiz vakanın örnek bir çalışmasında, tekniğin gırtlak kanserini belirlemenin doğruluğunu arttırabileceği ve tümörlerin ve tekrar olmalarının erken tanısına imkan vereceği sonucuna vardılar.(Harries ML. at al 1995)

Malzahn ve arkadaşları,111'i kanser öncesi ve kanser lezyonları şüphesine sahip 127 hastanın bir vaka serisinin raporunda normal gırtlak mukozası tipik yeşil bir florasan sinyali gösterdiği, orta ve şiddetli epitel displazi, CIS ve invazif kanser azalmış yeşil florasan gösterdiği sonucuna ulaştılar. Teknik için, iki yanlış negatif vaka ve sekiz yanlış pozitif vaka rapor ettiler ve %97.3 hassaslık ve %83.8 özgünlük rapor ettiler.(Malzhan K. at al 2002)

Özet olarak, literatür teknik için umut verici kanıt önermektedir. Hassaslık ve özgünlüğü arttırabilmek için daha fazla çalışma ve yanlış negatif ve yanlış pozitif vakaların sayısını azaltmak için teknik çözüm araştırması gerekmektedir



Şekil 8; Otoflorosan endoskopi yöntemiyle carsinoma in situ hastasının görünüm

Kontakt endoskopi

Andrea vokal kordun 60-150 kere büyütülerek görüntülenmesinin kontakt endoskopi ile mümkün olduğunu belirtmiştir. Kord vokalelere %1 lik metilen mavisi verilerek boyanır. Özel bir endoskop vokal kord epiteline değdirilerek epitel yapısı değerlendirilir. Bu metod displazi takibindedede kullanılabilir.

HİSTOPATOLOJİ

Displazideki ilk mikroskopik değişikliğin epitelyumun bazal tabakasında olduğuna ve preneoplastik değişikliğin yavaş yavaş yüzeye ulaşana kadar yayıldığına inanılmaktadır, çünkü bu yüzeye doğru yayılır, ayrıca epitel tabaka içindeki bütün yönler yanlamasına olarak yayılır

Larengeal premalign lezyonlarda en güvenilir tanı yöntemi lezyondan alınan biopsinin histopatolojik olarak incelenmesidir. Fakat larenksteki premalign lezyonların sınıflandırılması için hala genel olarak kabul edilen bir sınıflandırma kriteri yoktur. Şimdiye kadar yirmiden fazla histopatolojik sınıflandırma kriteri bulunmuş olmasının rağmen genel olarak üç tip sınıflandırma kullanılmaktadır;

Displazi sistemi

Ljubljana sınıflaması

Binary sistemi

Genel olarak displazi sistemi uterus serviksindeki epitelyal lezyonlara benzer bir sınıflandırma sistemi sunmuştur. 1963 yılında Kleinsasser üç alt grubu olan ilk larenks sınıflandırma sistemlerinden birini önermiştir.(Kleinsasser at al 1988) Buna göre derece 1 (basit skuamoz epitel hiperplazisi), derece 2 (ara sıra atipi olan epitel hiperplazisi), derece 3 (CIS, kanser öncesi epitelyum). Bu sınıflandırma sistemi zamanla intraepitel neoplazinin 3 derecesi olarak değiştirildi.

1971 yılında Ljubljana sınıflandırması Kambic ve Lenart tarafından bulundu. Ljubljana sistemi dört dereceyi tanımlamaktadır. Bazal /parabazal hücre hiperplazisi, skuamoz hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ.(Kambic at al 1971)

Premalign lezyonların tanısı, sınıflama kriterleri, hastaların takibi ve tedavisi larenks hastalıklarının tartışmalı konularından biridir. Epitel içi neoplazi displazinin farklı dereceleri olarak ifade edilen geniş bir patolojik aralığı kapsamaktadır. Hafif yada düşük dereceli displazi minör atipi olarak değerlendirilir ve epitel kalınlığının alt 1/3'ünde nükleer anormallikler görülür. Fakat şiddetli yada yüksek dereceli displazilerde daha yüzeysel epitel katmanlarında nükleer atipiler görülmektedir. İnvazyon olmayan tam kalınlıktaki epitel displazi ise CIS olarak değerlendirilir. Bir çok sınıflama mevcut olmakla birlikte en sık WHO nun bu sınıflaması en yaygın kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre epitel displazileri hafif displazi, orta ve şiddetli displazi ve CIS olarak sınıflandırmaktadır. WHO' nun tanımladığı displazi sisteminin SIN sistemindeki karşılığı hafif displazi SIN1, orta displaziler için SIN2 ve şiddetli displaziler ve CIS için SIN3 tür. Orta displazi terimi klinisyenler için probleme neden olmaktadır. Çünkü böyle hastaları yönetmek ve şiddetli displazilerden ayırmak zor olmaktadır. Bu nedenle hafifdisplazi SIN1 (low grade) ve orta, şiddetli displazi ve CIS ise SIN2 (high grade) olarak modifiye ederek tanımlamanın uygun olduğu görülmektedir.

Premalign larenks lezyonlarının bir diğer önemli sınıflama kriteri Ljubljana kriterleridir. Ljubljana sistemi dört dereceyi tanımlamaktadır. Bazal /parabazal hücre hiperplazisi, skuamoz hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ. . Skuamoz hücre hiperplazisi kalınlaşmış iğne hücre

tabakası olan hiperplastik epitelyum olarak tanımlanmıştır. Bazal ve parabazal hücre hiperplazisinde epitelyum hafif oranda kalınlaşmıştır. Bazal ve parabazal hücre katmanının arttırılmış hücreleri epitelyumun orta bölümüne kadar genişlemektedir, epitelyumun üst kısmı değişmemiştir. Diskerotatik hücre oranı %5 ten azdır.

Potansiyel olarak malign olarak sınıflandırılan Atipik hiperplazide özellikle epitelyumun üçte ikisinden azında mitoz artışı ve bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotik hücrelerin sıklığı görülür. Carsinama in situ da ise anormal mitotik aktivite gösteren hücreler ve bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotik hücrelerin sıklığı görülür.

LJUBLJANA SİSTEMİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

İyi Huylu Lezyonlar

SKUAMOZ HİPERPLAZİ

- * Hiperplastik epitelyum
- * Yükselmiş iğne tabakası
- * Bazal/parabazal tabaka değişmemesi
- * Normal maturasyon
- * Hücresel atipinin olmaması

BAZAL- PARABAZAL HİPERPLAZİ

*Bazal ve parabazal hücrelerin büyümesi- epitelyumun alt kısımlarında, arada sırada hafif oranda daha fazla

*Üst kısımlardaki değişmeyen iğne hücreleri

*Parabazal hücreler- bazal hücrelerle karşılaştırılan hafif oranda artmış sitoplazm, hücreler arası köprüler yoktur.

*Parabazal hücreler- hafif oranda genişletilmiş nükleoi, eşit oranda dağıtılmış kromotin

*Bazal tabakanın içinde ya da yakınındaki nadir düzenli mitozlar

Potansiyel Olarak malign

ATİPİK HİPERPLAZİ

*Katmanlaşma hala belirgin

*Sık dikey yönü bazal membrana olan değişmiş epitel hücrelerin sayısının artması

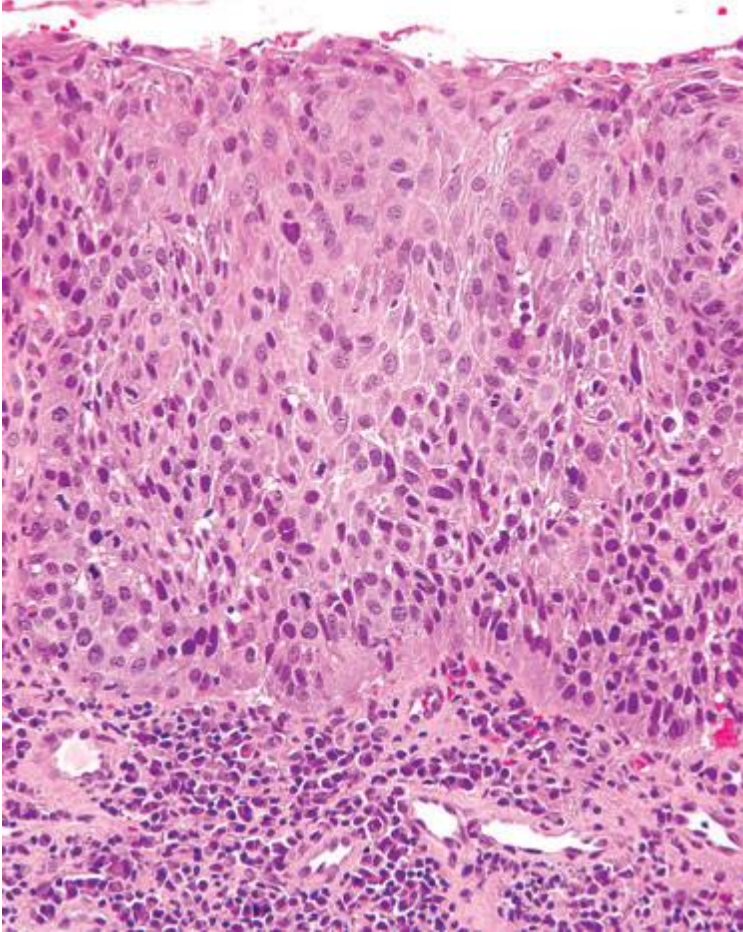
*Hafif nükleinin orta atipiye geçişi (genişleme, düzensiz kontürler, sık hiperkromatizmi olan immunoreaktivitenin yoğunluğundaki belirli varyasyonlar, nükleoli sayı ve boyutta artış.

*Nükleer-sitoplazmik oran artış.

*Epitelyumun alt yarısındaki değişmiş epitel hücreler bütün epitel kalınlığına doğru gidiş.

*Özellikle epitelyumun üçte ikisinden azında mitoz artışı

*Bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotoikhücrelerin sıklığı



Şekil 10; Atipik hiperplazi *Özellikle epitelyumun üçte ikisinden azında mitoz artışı(Histopathology 2009, 54 dergisinden alınmıştır.)

*Bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotoikhücrelerin sıklığı

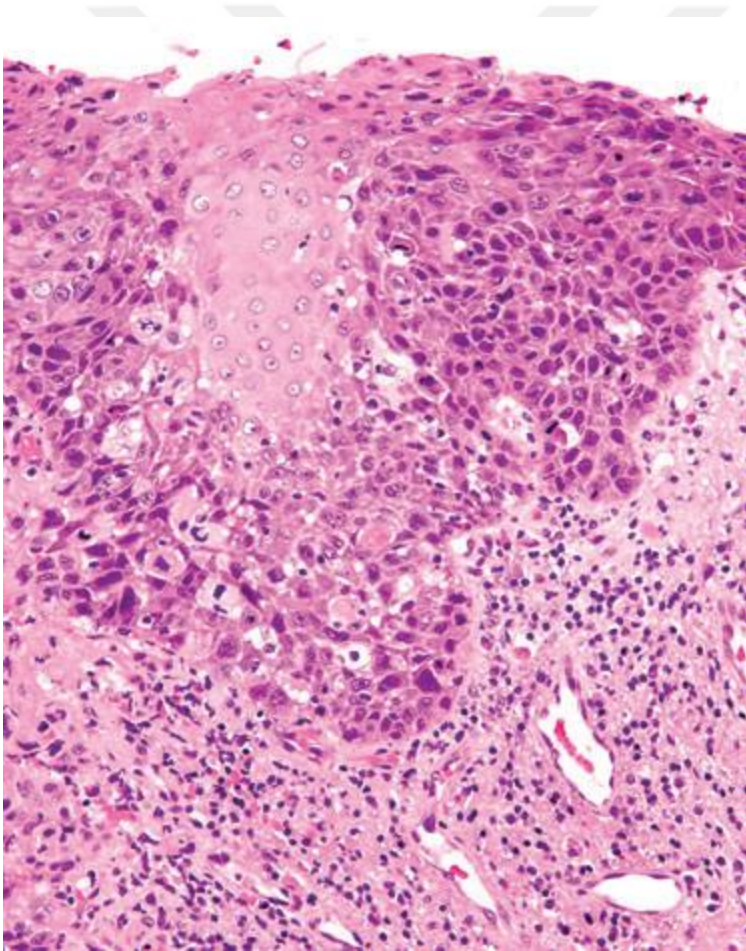
KARSİNOMA İN SİTU

*Epitelyumun katmanlaşma veya olgunlaşma kaybı, yüzey-birden birkaç tabakaya sıkıştırılmış yatay olarak katmanlaşmış ve keratinize edilmiş hücreler.

*Epitel hücreler-ilerlemiş hücresel ve nükleer atipler

*Mitozlar, ayrıca atipik, bütün epitelyumda artış, her alanda sıklıkla beş ve daha fazla (HPF).

*Bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotik hücrelerin sıklığı

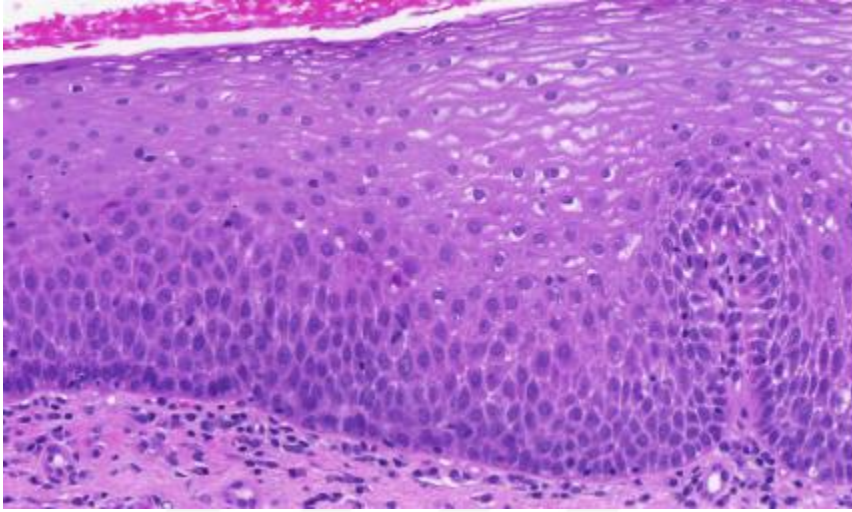


Şekil 11; Carsinama in situ; anormal mitotik aktivite gösteren hücreler ve bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotik hücrelerin sıklığı (Histopathology 2009, 54 dergisinden alınmıştır.)

DİSPLAZİ SİSTEMİNE GÖRE SINIFLANDIRMA

Hafif displazi, Derece 1

Nükleer anormallikler azdır ve epitelin alt 1/3 ünde bulunmaktadır. Hücrelerin olgunlaşma ve katmanlaşmada görüldüğü üst katmanlarda bunlar minimaldir. Parabazal katmanlarda birkaç mitoz bulunabilir; bunlar anormal mitozlardır. Keratosis ve kronik inflamasyon genellikle bulunur.



Şekil 12 hafif derece displazi (Histopathology 2009, 54 dergisinden alınmıştır.)

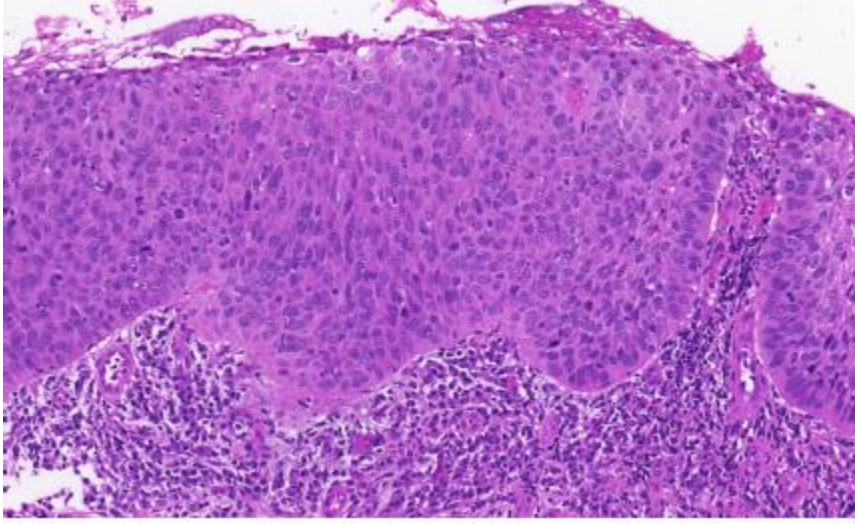
Orta displazi, Derece 2

Nükleer anormallikler hafif displaziden daha çok belirlenmiştir ve nükleoli önemli olmaya eğilimlidir. Bu değişiklikler en sık olarak epitel kalınlığının 2/3'lük alt kısmında belirlenmektedir. Orta nükleer anormallikler yüzeyin üstüne kadar sürebilir ama hücre olgunlaşması ve katmanlaşması üst katmanlarda bulunur. Mitozlar parabazal ve orta katmanlarda bulunur, anormal mitozlar yoktur.

Şiddetli displazi, Derece 3

En yüzeysel katmanların bazı katmanlaşması olan epitel kalınlığının 2/3'ünden fazlasını içeren katmanlaşma kaybı ve işaretli nükleer anormallikleri epitelyum gösterir. Nükleer pleomorfizm yaygındır ve hücrelerin bazıları tuhaf nükleusa

sahip olabilir. Bazı bölgelerde nükleoli çok önemlidir ama diğerlerinde bütün nükleoliler hiperkromatiktir. Mitozlar epitelyumun üstünün yukarısında bulunur ve atipik mitozlar bulunabilir. En yüzeysel katmandaki hücrelerin bazı olgunlaşma ve katmanlaşmasının varlığı lezyonları carsinoma in situdan ayırmaktadır.



Şekil 13; şiddetli displazi(Histopathology 2009, 54 dergisinden alınmıştır.)

2.7. KARSİNOMA İN SİTU, CIS

Tanımlanan bütün hücresel ve nükleer değişikliklerde atipik mitozlar daha sıktır ve bütün katmanlarda tam bir düzensizlik vardır. İnvazif kansere zıt olarak, zar tabanına dokunulmamıştır.

TEDAVİ

CERRAHİ TEDAVİ

Larenks muayenesinde lökoplazik lezyon görülen her hastaya direkt laringoskopi ile biopsi alınması önerilmelidir. Bu biopsi lezyonun büyüklüğü, bulunduğu yer, derinlik gibi etmenlere bağlı olarak değişik tekniklerle yapılabilir. Ancak biopsinin total stribing (subepitelyal kordektomi) şeklinde ve anterior komissurdan aritenoid kırırdağın vokal çıkıntısına kadar yapılması önerilir.

Fiorella ve ark. hiperplastik lezyonlarda yaptığı çalışmada parsiyel stribing yapılanların %62,5 unda , total stribing yapılanların %79 unda nüksüz tam tedavi sağlanmıştır.(Fiorella at al 1997)

Kleinsasser'in yaptığı çalışmada parsiyel stribing yapılan displazilerde maligniye dönüşüm %14,5 iken total stribing yapılan hastalarda bu oran % 6 oranında bulunmuştur.(Kleinsasser at al 1988)

Bu nedenlerle ilk tercih edilmesi gereken yöntemin stribing olması gerektiği belirtilmiştir. Ali Vefa Yüçetürk'e göre birinci stribing sonucu akantoz, parakeratoz gibi atipi içermeyen bir lezyon çıkmışsa 1-3 ay aralıklı kontrollerle 3-5 yıl gözlem yeterlidir. Ancak displazi çıkan durumlarda ikinci bir stribing önermektedir. Daha sonra hastada lezyon gerilemişse 1-3 aylık izlemlere alınır. Fakat hasatalık ilerlediyse ve CIS gibi lezyon mevcutsa nasıl bir yol takip edileceği konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bu durumda tekrarlayan stribingler, laringofissur kordektomi, lazer kordektomi, RT gibi seçenekler mevcuttur.

CIS tedavisinde stribing sonrası lezyon hızlı tekrarladıysa RT öneren yazarlar olduğu gibi direk lazer ile eksizyon öneren yazarlarda mevcuttur.(Andrea M at al 1995)

Bazı yayınlarda CIS'nun RT ye dirençli olduğu ve başarısız tedavi bildiren yayınlarda mevcuttur.

Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi, hastalıklı hücreleri titizlikle belirlemek ve yok etmek için ışığa duyarlı ilaçların kullanımınıdır. İlaç lazerle aktive olana kadar aktif olmadan kalır. Fotokimyasal reaksiyon sonucu oksijen radikallerinin üretiminde sonuçlanır, dolayısıyla, etraftaki normal dokuları etkilemeden hastalıklı hücreleri yok eder. Kanser için tedavinin bu yöntemi ilk olarak 1988'de Manyak ve arkadaşları tarafından rapor edildi.(Manyak MJ. at al 1988)

Biel bir denemede, CIS ve gırtlak kanseri olan on hasta rapor etti ve dokuz hastada tam cevap ve bir vakada kısmen cevap rapor etti ve bu metodu gırtlak kanser ve kanser öncesi lezyonları tedavisinde ümit verici bir metod olarak önerdi. Aynı yazar, üst solunum yolu ve sindirim sisteminin 65 farklı patolojik süreçlerindeki fotodinamik terapinin sonuçlarını bildirdi ve erken kanserler için bu metodun çok etkili iyileştirici bir tedavi olduğunu bildirdi.

Bu yüzden, gırtlak kanser önceliğinin yönetiminde PDT'nin rolünü doğru bir şekilde değerlendirebilmek için yeterli veri mevcut değildir. Fakat, bu tedavi yöntemini değerlendiren klinik örnekler doğrulanmış görünmektedir

Kemoprevansiyon

Kemoprevansiyon, kanser gelişimi sürecini geriye döndürmek için doğal ya da sentetik maddelerin kullanımınıdır. Baş ve boyun kanserlerindeki kemoprevansiyonun ilk rasgele seçilmiş kontrollü araştırması 1986'da Hong ve

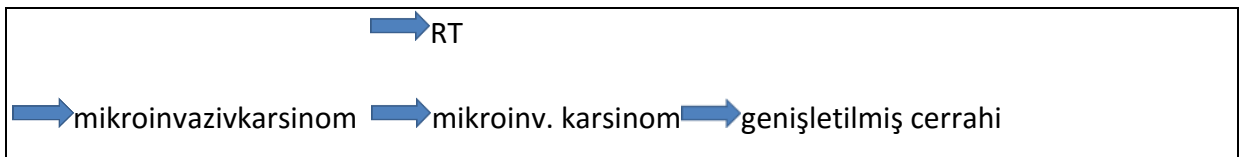
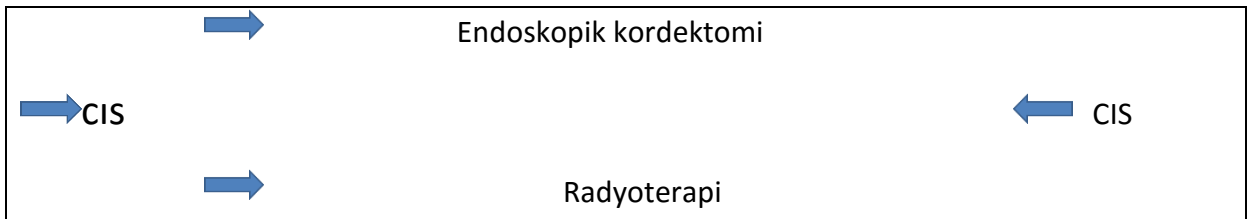
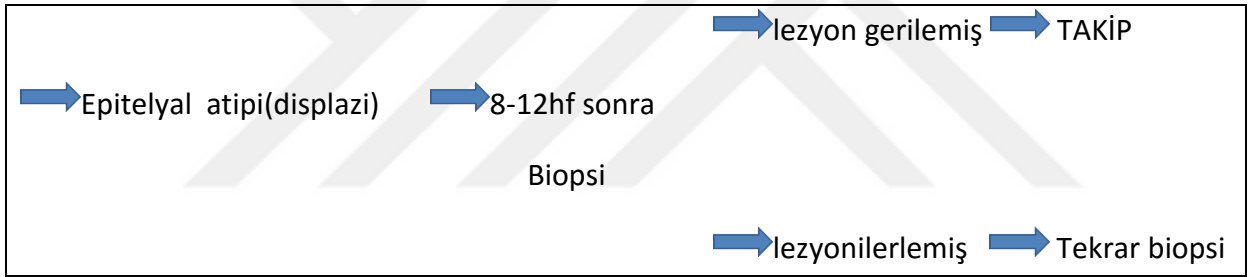
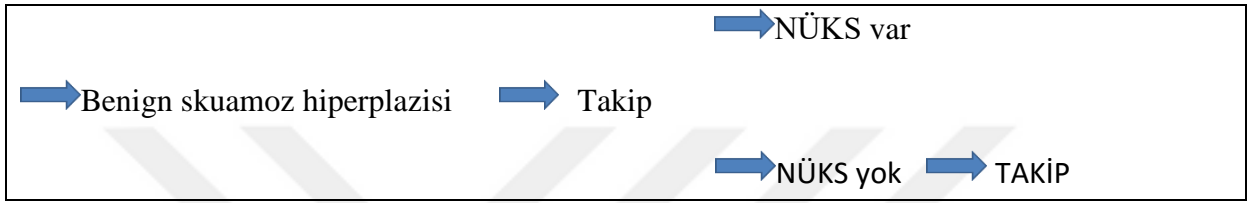
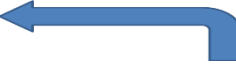
arkadaşlarına aittir. Üç aylığına yüksek doz 13-cis-retinoik asit kullanımından sonra % 67 oranında bir cevabı olduğunu bildirmişlerdir.



Hiperplastik lezyon (Lökoplazi)



Biyopsi(total stripping)



HASTALAR VE YÖNTEM

2008 ile 2015 yılları arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde larenkste lökoplazik lezyon ön tanısıyla opere edilen ve patolojik tanıları prekanseröz larenks lezyonu olan 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Larenks nodülleri, polipler, granulomlar, hemanjiomlar gibi tamamen iyi huylu lezyonlar çalışma dışında bırakıldı. Prekanseröz lezyonlar histopatologlar tarafından sınıflandırıldı. Prekanseröz lezyon tanısı alan hastalar laringoskopik kontroller ile takip edildi. Semptomlarda herhangi bir bozulma (ses kalitesi, yutma ya da ağrı gibi) ya da herhangi bir lezyon görünümü varsa, tekrar mikrolaringoskopi uygulandı.

59 hasta hiperplazi, hafif dereceli displazi, şiddetli dereceli displazi ve karsinoma insitu olarak sınıflandırılmıştır. Daha sonra bu hastaların takip süreleri ve takip süresinde meydana gelen invaziv karsinoma dönüşüm oranları ve bu dönüşüm süreleri Kaplan Meier sürvival analizi ile hesaplandı.

Hastaların operasyon notlarına ulaşılarak yapılan ameliyatın şekli kaydedildi. Sadece parsiyel stribing yapılan hastalar ve stribing yapılan hastalar veya genişletilmiş cerrahi yapılan hastalar ayrılarak incelendi . Daha sonra tedavi şekilleri arasındaki farklar araştırıldı.

Hastaların lezyonlarının anatomik yeri kaydedilerek prekanseröz lezyonlarının en sık yerleşim yeri ve yerleşim yerinin prognoza etkisi araştırıldı.

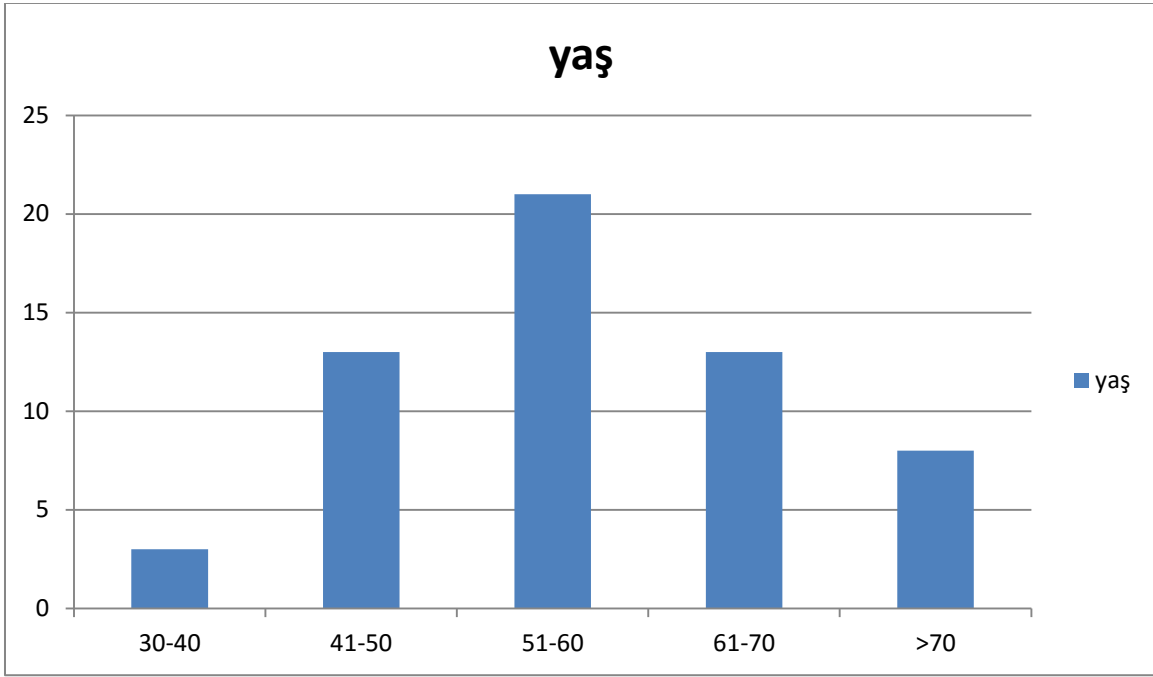
Çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinin insan hakları savunmasını içeren araştırma için etik tavsiyeleri takip etti. Protokol altında Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Frekans sayımı, ortalama, standart sapma, %, maksimum, minimum değer) kullanılmış, 3 grubun ortalamaları arasında farklılıklar oneway anova test ile değerlendirilmiş, her iki grup için de değiskenlerin cinsiyete bağlı olup olmadığı konusunda T-testi uygulanmıştır. Üç değisken arasındaki ilişkiyi test etmek için ise iki grup için de ANOVA testi kullanılmıştır. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ önem seviyesinde değerlendirilmiştir.



SONUÇLAR

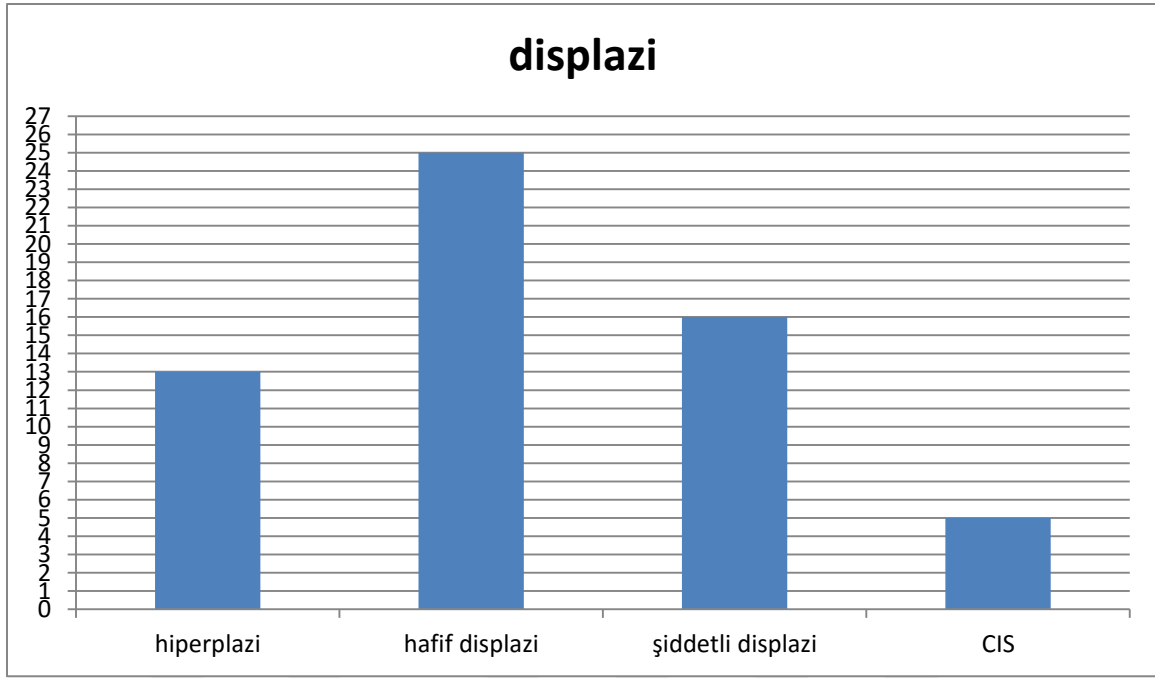
59 hasta minumum 6 ay maksimum 60 ay ve ortalama 28 ay takip edildi. En genç hasta 34 yaşında , en yaşlı hasta 80 yaşındaydı. Ortalama yaş 57,7 , hastaların 53'i erkek (%89,8) ve 6 si kadındı.(%10,2).



Tablo 2; hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastalar operasyondan sonra aylık kontrollere çağırıldı. Ve laringostroskopi ile takip edildi. Ve takiplerinde eski lezyonları ile karşılaştırılarak şüpheli lezyona sahip olan hastalara tekrar mikrolaringoskopi yapılarak gerekirse biopsi alındı. Takiplerinde şüpheli lezyona sahip olmayan hastalar 6. aydan sonra 2 veya 3 aylık kontrollere çağırılarak kontrollere devam edildi.

Hastalar patolojik sınıflamalarına göre hiperplazi, hafif displazi, şiddetli displazi ve karsinoma in situ olarak sınıflandırıldı. Hiperplastik lezyon tanısına sahip hasta sayısı 13 kişiydi. Hafif displazi tanısına sahip hasta sayısı 25 idi. Şiddetli displazi tanısına sahip hasta 16 idi. KIS tanısı alan hasta sayısı beşti.



Tablo 3;

Hiperplazi tanılı hastaların hiçbirinde tekrar biopsi alınmasına neden olacak lezyon saptanmadı. Hafif displazili hastaların takiplerinde 8 hastaya tekrar biopsi alınması gerekli görülen lezyon saptandı. Ve tekrar yapılan mikrolaringoskopi biopsilerin sonuçlarında 2 hastada invazif SCC geliştiği görüldü. 3 Hastanın yapılan tekrar mikrolaringoskopik biopsilerinde hafif displazinin devam ettiği gözlemlendi. 3 hastada ise yapılan tekrar biopsilerde hiperplazi saptandı.

Şiddetli displaziye sahip olan hastaların 11'sinde tekrar biopsi alınması gerekli lökoplazik lezyona saptandı. Tekrar yapılan mikrolaringoskopi biopsilerin sonuçlarına bakıldığında 3 hastada SCC geliştiği gözlemlendi. 1 hastada CIS olduğu görüldü. Hastaların kalan 6'sında displazinin devam ettiği görüldü.

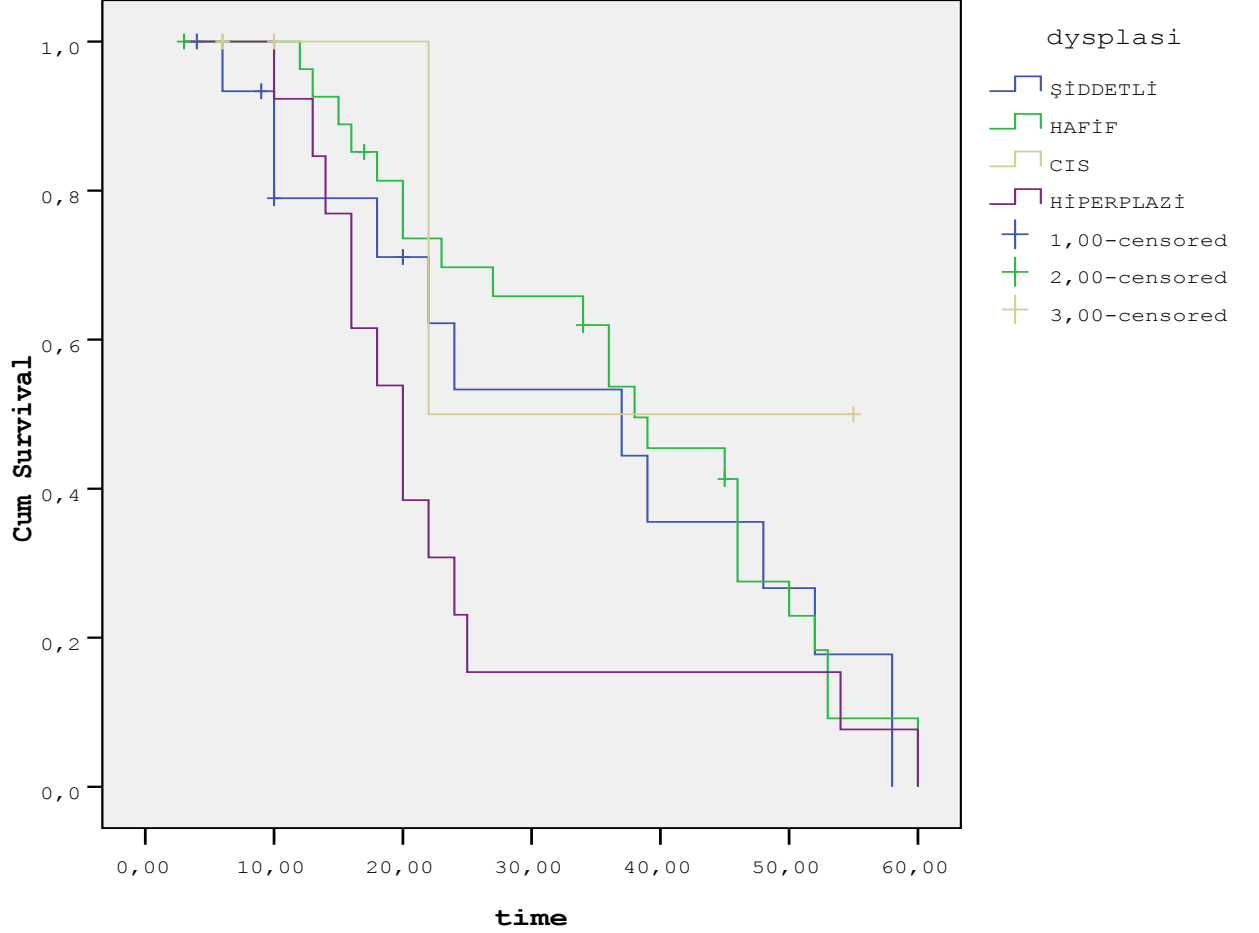
HASTALIK	İYİLEŞME	İNVAZİV KARSİNOMA DÖNÜŞÜM
HİPERPLAZİ	13	0
HAFİF DİSPLAZİ	23	2
ŞİDDETLİ DİSPLAZİ	13	3
CIS	1	4

KIS nedeniyle takip edilen hastaların tümüne tekrar mikrolaringoskopi biopsi yapıldı. Yapılan tekrar biopsilerde 4 hastanın SCC dönüşümü saptanırken 1 hastanın biopsisinde hafif displazi bulguları saptandı ve bu hastanın takibinde SCC gelişimi gözlenmedi.

Toplamda bakıldığında 59 hastanın 9'unda invaziv karsinom geliştiği ve bu hastaların 2'sinin hafif displazi olduğu 3 nün şiddetli displazi olduğu ve 4'ünün KIS olduğu görüldü.

Karsinoma in situ hastalarının invaziv karsinoma dönüşüm bakımından diğer displazi hastalarına göre çok daha agresif olduğunu gözlemledik($p=0,03$). Ayrıca şiddetli displazi hastalarının hafif displazi hastalarına göre malign dönüşüm oranı anlamlı olarak yüksek değildi. ($p>0,05$)($p=0,3$). Ve 3 grup arasında invaziv karsinoma dönüşüm zamanları arasında anlamlı fark vardı. Biopsi yöntemlerine baktığımızda parsiyel stribing ile biopsi yapılan hastaların tekrar biopsilerinde invaziv karsinom oranının yüksek olduğu görüldü. ($p<0,05$)($p=0,028$)

Survival Functions



Tablo 4; Kaplan meier survi eğrisi

Hastaların ortalama tekrar biopsi yapılma zamanları hafif displazilerde 8.5 ay, şiddetli displazilerde 6.5 ay ve CIS da 5.4 ay olarak bulunmuştur.

Hastalara yapılan operasyon tekniği cerrahın tercihine göre ve lezyonun büyüklüğüne bağlı parsiyel stribing (lezyonun tam olarak eksizyonu) veya total stribing (tip1 kordektomi) şeklindeydi. Hastaların 36 kişiye parsiyel stribing biopsi yapılırken 23 hastaya stribing ile vokal kord lezyon bölgesi soyuldu. Biopsi şekli sonuçlarına baktığımızda parsiyel stribing yapılan hastaların 12

sinde tekrar biopsi yapılması gerekecek lezyon varlığı saptanmış olup bu biopsilerin 7 tanesinde yapılan ikinci biopside invazif SCC saptanmıştır. Total scribing yapılan hastalarda ise 21 hastaya tekrar biopsi yapılmasına neden olan lezyon saptanmış olup bunların sadece 2 tanesinde ikinci biopside SCC olarak sonuçlanmıştır.

Prekanseroz lezyonların yeri incelendiğinde en sık vokal kord orta kısmında olduğu görüldü. Hastaların 24 ünde patoloji vokal kord orta 1/3'te iken 9'unda tüm vokal kord boyunca displazi görünümü mevcuttu. 17 Hastada ön 1/3 te lezyon mevcuttu ve bu lezyonların 3'ü ön komissür tutulumu içeriyordu. 5 Hastada lezyon posterior 1/3 vokal kord kısmındaydı. Hastaların 5'inde hastalıklı bölge vokal kord dışında olup bu bölgeler 2 hastada subglot, 1 hastada bant ventrikul ve 1 hastada ise epiglot larengeal yüzde yerleşim mevcuttu.

Lökoplazi lezyonlarının yerleşimi ile ilgili tablo

<u>Lezyonun yeri</u>	
Vokal kord orta 1/3	24
Vokal kord boyunca uzanan	9
Vokal kord ön 1/3	17
Vokal kord posterior 1/3	5
Subglot	2
Bant ventrikul	1
Epiglot larengeal yüz	1

Tablo 5; Lezyonların yerleşim yerlerine göre dağılımı

TARTIŞMA

Larenksin prekanseröz lezyonları çeşitli kaynaklara göre yüzbinde 2 ile 10 arasında bildirilmektedir.(Toprak M at al). Larenks epitelinde anormal maturasyon gösteren hücrelerin bulunması olarak tanımlanır ve malign dönüşüm gösterme özelliğine sahip olduğu için önemlidir. Malign transformasyon çeşitli kaynaklara göre %2 ile %74 arasında değişmektedir. Weller ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalize göre tüm larengeal displazilerin %14' ünün malign transformasyona dönüştüğü saptanmıştır. Bu metaanalizde hafif ve orta displazilerin %11'nin, şiddetli displazilerin ise %30'nun malign potansiyel taşıdığı gösterilmiştir.(Weller MD. at al 2010)

Prekanseröz lezyonların tanısı, sınıflama kriterleri, hastaların takibi ve tedavisi larenks hastalıklarının tartışmalı konularından biridir. Epitel içi neoplazi displazinin farklı dereceleri olarak ifade edilen geniş bir patolojik aralığı kapsamaktadır. Hafif yada düşük dereceli displazi minör atipi olarak değerlendirilir ve epitel kalınlığının alt 1/3'ünde nükleer anormallikler görülür. Fakat şiddetli yada yüksek dereceli displazilerde daha yüzeysel epitel katmanlarında nükleer atipiler görülmektedir. İnvazyon olmayan tam kalınlıktaki epitel displazi ise CIS olarak değerlendirilir. Birçok sınıflama mevcut olmakla birlikte en sık WHO'nun bu sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya göre epitel displazileri hafif displazi, orta ve şiddetli displazi ve CIS olarak sınıflandırılmaktadır. WHO' nun tanımladığı displazi sisteminin SIN sistemindeki karşılığı hafif displazi SIN1, orta displaziler için SIN2ve şiddetli displaziler ve CIS için SIN3'tür. Orta displazi terimi klinisyenler için probleme neden olmaktadır. Çünkü böyle hastaları yönetmek ve şiddetli displazilerden ayırmak zor olmaktadır. Bu nedenle hafif displazi SIN1 (low grade)ve orta, şiddetli displazi

ve CISise SIN2(high grade) olarak modifiye ederek tanımlamanın uygun olduğu gör÷lmektedir.

Prekanseröz larenks lezyonlarının bir diğer önemli sınıflama kriteri Ljubljana kriterleridir. Ljubljana sistemi dört dereceyi tanımlamaktadır. Bazal /parabazal hücre hiperplazisi, skuamoz hiperplazi, atipik hiperplazi, karsinoma in situ. Skuamoz hücre hiperplazisi kalınlaşmış iğne hücre tabakası olan hiperplastik epitelyum olarak tanımlanmıştır. Bazal ve parabazal hücre hiperplazisinde epitelyum hafif oranda kalınlaşmıştır. Bazal ve parabazal hücre katmanının arttırılmış hücreleri epitelyumun orta bölümüne kadar genişlemektedir, epitelyumun üst kısmı değişmemiştir. Diskerotatik hücre oranı %5'ten azdır.(Sengiz S at al 2004) (Nagy P 2003)

Potansiyel olarak malign olarak sınıflandırılan atipik hiperplazide özellikle epitelyumun üçte ikisinden azında mitoz artışı ve bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotoik hücrelerin sıklığı görülür. Carsinoma in situda ise anormal mitotik aktivite gösteren hücreler ve bütün epitelyum içinde diskeratotik ve apoptotik hücrelerin sıklığı görülür.

Prekanseröz lezyonlar yetişkin popülasyonla sınırlıdır ve genellikle erkekleri kadınlardan daha sık olarak etkilemektedir. Bu güne kadar yapılmış en kapsamlı araştırmalardan birinde Ljubljana üniversitesi Slovenyada yapılan çalışmada 1979'dan 2004'e kadar olan süreç içerisinde 800 bin insan taranmış ve bunların içinde larengoskopik muayene ile kronik larenjit ve larenks lökoplazisi tanısı alan hasta sayısı 1042'si erkek (%82,2) ve 226'sı kadın (%17,8) olmak üzere toplam 1268 olarak belirlenmiştir. Bu vakaların yaşları erkeklerde 4 ile 86 arasında (ortalama 44,8), kadınlarda 19 ile 89 arasında (ortalama 44,8) bulunmuştur. Erkek/ kadın oranı 4,6 dır. Slovenya halkının % 40'ını kapsayan bu

çalışmada yüzbinde 2,61 squamoz hiperplazi ve bazal/parabazal hücre hiperplazisi yüzbinde 0,86 olarak atipik hiperplazi olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda E/K oranı 9/1 iken en küçük erkek yaşı en büyük erkek yaşı(34 80dir. En küçük kadın yaşı 51 en büyük 70 dir. Gruplar arasında anlamlı yaş farkı yoktur.(Poljak M at al 1996)

Prekanseroz larenks lezyonlarının sınıflandırması ile ilgili Hellquist'in 1982 de yaptığı çalışmada 24 hastada hafif displazi 39 hastada şiddetli displazi saptanmış olup hafif displazi hastalarının 3'ünde invaziv karsinoma dönüşüm (3/24 %12,5) şiddetli displazi hastalarının ise 8'inde (8/39 %20) invaziv karsinoma dönüşüm saptanmıştır.(Hellquist H at al 1982)

Pilch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 63 hafif displazi hastası, 25 orta displazi hastası, 11 şiddetli displazi hastası takip edilmiş ve orta ve hafif displazi hastalarının takibinde malignite gelişimi saptanmamıştır. Şiddetli displazi hastalarının ise 4'üne RT verilmiştir. Şiddetli displazi saptanan hastaların 6'sında invaziv karsinom geliştiği gözlenmiştir.(Pilch J. at al 1998)

Weller ve arkadaşlarının yaptığı 940 hastayı kapsayan metaanalizde malign transformasyon riskinin %14 olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda malign tranformasyon riskinin displazinin derecesi ile yüksek oranda bağlantılı olduğu söylenmiştir. Hafif displazilerde malign transformasyon riski %10,6 iken şiddetli displazilerde ve CIS da bu oran % 30,4 olarak bulunmuştur.(Weller MD. at al 2010)

Bizim yaptığımız çalışmada 25 hastada hafif displazi saptanmış olup bu hastaların 2 sinde invaziv karsinoma dönüşüm gözlenmiştir. İnvaziv karsinoma dönüşüm süresi ortalama 18,5 aydır. Hastaların 16 kadarında şiddetli displazi saptanmış

olup bu hastaların 3ünde invaziv karsinoma ilerleme gözlenmiştir. Ortalama invaziv karsinoma geçiş süresi 12 aydır. CIS saptanan 5 hastanın 4 ünde invaziv karsinoma ilerleme görüldü. Ortalama invaziv karsinoma dönüşüm süresi 6,7 aydı. Hiperplazisi saptanan hasta sayısı 13 kadar olup bunların hiçbirinde invaziv karsinoma dönüşüm saptanmadı. İnvazif karsinoma dönüşüm zamanı olarak literatüre benzer sonuçlarımız bulunmaktadır.

Larengeal displazi hastalarının yönetimi başlangıçta yüksek riskli hastaların belirlenmesi, laringoskopik takibi ve lezyonun biopsilenmesini içerir. Biopsi sonucunda elde edilecek histopatolojik bulgular lezyonun eksizyon, ablasyon ve ya izlemi konusunda klinisyene yardımcı olur. Larenks prekanseroz lezyonların tedavisinde genel olarak cerrahi eksizyon uygulanır. Cerrahi soğuk cerrahi tekniklerle veya CO2 lazer ile yapılabilir. Yapılacak cerrahi hastalıklı bölgeden yapılan punch biopsi veya lezyonun genişçe çıkarılmasını içeren striding veya kordektomi içerebilir.

Lezyonların geniş alanda yayılım göstermeleri, rekürrens göstermeleri nedeniyle tekrarlayan cerrahiler gibi nedenler ses kalitesinde bozulma gibi vokal kord morbiditelerine neden olabilmektedir. Sadece parsiyel striding yapıp izlemenin malign transformasyona dönüşüm riskinin lezyonun tamamen çıkarılmasına göre daha yüksek risk olduğu Weller ve arkadaşlarının 2010 da yaptığı metaanaliz ile gösterilmiştir.(Weller MD. at al)

Dispenza low grade displazilerde cerrahi sonuçlarını değerlendirdiği çalışmasında % 13 hastada rekürrens saptanmıştır. Şiddetli displazilerde bu oran %29 olarak bildirmiştir. Bu nedenle düşük dereceli displazilerde Tip 1 subepitelyal kordektomi şiddetli displazilerde Tip 2 subligamental kordektomi önermiştir.Dispenza F. at al 2012)

Stribing yapılan hastalar sıkı gözetim altına alınmalı ve gerekli görüldüğü takdirde tekrarlayan cerrahiler yapılmalıdır. Litarature baktığımızda Hintz ve arkadaşları 27 hastaya total stribing uygulamış ve %91 oranında 5 yıllık lokal kontrol sağlamışlardır.(Hintz BL. at al 1981)

Stenersen 41 hastaya uyguladığı vokal kord stribingden sonra 5 yıllık lokal kontrol oranını % 54 olarak bildirmiştir. Garcia-Serra ve arkadaşları yaptığı litaratür taramasında stribinge bağlı 5 yıllık lokal kontrolün % 71,9 olduğunu bildirmişlerdir.(Stenersen TC. at al 1991)

Kleinsasser'in yaptığı çalışmada parsiyel stribing yapılan displazilerde maligniteye dönüşüm %14,5 iken total stribing yapılan hastalarda bu oran % 6 oranında bulunmuştur.

Fiorella ve ark. hiperplastik lezyonlarda yaptığı çalışmada parsiyel stribing yapılanların %62,5 inde , total stribing yapılanların %79'unda nüksüz tam tedavi sağlanmıştır.(Fiorella R at al 1997)

Bizim çalışmamızda hastalara yapılan operasyon tekniği cerrahın tercihine göre parsiyel stribing veya total stribing şeklindeydi. Hastaların 38 kişiye parsiyel stribing yapılırken 21 hastaya total stribing (tip 1 kordektomi) yapıldı.

Bizim sonuçlarına baktığımızda parsiyel stribing yapılan hastaların 12 sinde tekrar biopsi yapılması gerekecek lezyon varlığı saptanmış olup bu biopsilerin 7 tanesinde yapılan ikinci biopside SCC saptanmıştır. Total stribing yapılan hastalarda ise 21 hastaya tekrar biopsi yapılmasına neden olan lezyon saptanmış olup bunların sadece 2 tanesinde ikinci biopside SCC olarak sonuçlanmıştır

Cerrahi dışı bir opsiyon olarak radyoterapide özellikle şiddetli lezyonlarda ve geniş yayılım gösteren lezyonlarda düşünülebilir. Radyoterapi genel olarak

morbiditesi, tedavi süresinin uzunluğu ve maliyet gibi nedenlerden dolayı daha az tercih edilmektedir. Özellikle CIS gibi malign transformasyon riski yüksek olan lezyonlarda düşünülmesi önerilmektedir. Radyoterapisinde ağız kuruluğu ve ses değişikliği gibi morbiditelere neden olabileceği unutulmamalıdır.

Prekanseroz larenks lezyonlarının değerlendirilirken özellikle CIS hastaları önemle takip edilmelidir. CIS larenksin nadir görülen hastalıklarından olup görülme oranı 100 binde 0,4 olarak bildirilmiştir.(Nguyen C at al 1996) Yaklaşık olarak % 25'inin malign transformasyona dönüştüğü bildirilmekle beraber tedavi edilmeyen olgularda bu oranın %33 ile % 90 oranında değiştiği bildirilmiştir.⁽⁴⁰⁾ CIS tedavisi hakkında kabul görmüş kesin bir görüş olamamasına rağmen stribing, lazer cerrahisi, kordektomi, RT veya yakın izlem gibi seçenekler mevcuttur.

Thu Le ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar stribing yapılan bir grup, RT alan bir grup ve genişletilmiş cerrahi(kordektomi, hemilarenjektomi, lazer eksizyon) yapılan grup olarak 3 gruba ayırmış ve stribing yapılan grupta %40, genişletilmiş cerrahi yapılan grupta %23, RT alan grupta % 18 invaziv karsinom geliştiğini bildirmiştir. Yine aynı çalışmada komplikasyon oranlarına bakılmış ve 65 hastanın yedisinde komplikasyon saptanmıştır. Bu hastaların 6 tanesi RT alan hastayken bir hastaya lazer kordektomi uygulanmıştır. RT alan grupta anterior komissürde web ve kronik ödem gibi komplikasyonlara saptanırken lazer kordektomi yapılan grupta aritenoidde skarlaşma meydana gelmiştir.(Thu Le at al 2000)

Çalışmanın sonucunda stribing in CIS için ilk aşamada yeterli olduğu ve vokal kord fonksiyonlarını koruyucu olabileceği ve morbiditesinin daha az olduğunu söylemiştir. Stribing yapılan hastaların yakın izlenmesi gerektiği ve başarısızlık durumunda RT yapılmasını önermiştir.

Miller ve arkadaşlarının 1971 de yaptığı bir çalışmada CIS tanısı almış 203 hasta belirlenmiş ve 60 tanesine laringofissür kordektomi, 43 tanesine radyoterapi ve 100 hastaya stribing yapılmış ve 32 hastada invaziv karsinoma ilerlediği (%19,7) görülmüştür.(Miller AH 1971)

Stenersen ve ark. yaptığı çalışmada 19 CIS hastasına tedavi verilmeden izlenmiş ve 16 CIS hastası ise RT almıştır. Sonuçta tedavi almayan hastaların % 46'sında invaziv kansere dönüşüm gözlenirken, RT alan hastaların 3'ünde (%19) invaziv karsinom geliştiği gözlenmiştir.(Stenersen at al 1991)

Hintz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 CIS hasta RT verilerek izlenmiş ve 27 CIS hasta ise gözlenerek takip edilmiştir. RT alan hastaların 5'inde invaziv karsinom gelişirken (%28) gözlemlenen hastaların 17 sinde (%63) invaziv karsinom gelişmiştir.(Hintz BL. at al 1981)

Bizim çalışmamızda yer alan CIS hastaların tümüne stribing ve biopsi yapılmış ve tümü gözlemlenerek takip edilmiştir. Gözlem aralıkları ayda bir kez yapılmış ve hastada görülen lökoplazi devamında hemen tekrar biopsi alınmıştır. Sonuçlara baktığımızda CIS hastalarının 4'ü (%80) gibi önemli bir kısmında malignite geliştiği görülmektedir. Şiddetli displazi saptanan hastaların tedavisinde lökoplazik lezyon cerrahin seçimine göre parsiyel stribing biopsi ve total stribing olarak yapılmıştır.

Genel olarak CIS'a RT yüksek LRC (locoregional control) sağlamakla beraber Smith ve ark ve Miller ve ark. yaptığı iki çalışmada kötü RT sonuçları bildirmiş ve LRC oranını % 45 ile 50 oranında bildirmişlerdir. Bazen CIS 'ın radyorezistans olabileceği düşünülmektedir.(Miller AH 1971) Ve eklenmesi gereken bir diğer

husus genellikle cerrahi ve izlemiden fayda görmeyen hastalara salvage terapi olarak RT verilmektedir. Buda LRC oranını azaltan bir diğer faktördür.

CIS dikkat edilmesi gereken bir diğer durumda lezyonun anterior komissur tutulumudur. Anterior komisür tutulumu olan hastalarda yapılan endoskopik cerrahiler yüksek rekürrens riski taşımaktadırlar. Myssorek ve ark. yaptığı çalışmada anterior komisür tutulumunda %92 oranında invaziv karsinoma dönüşüm saptanmış ve bu nedenle tedaviye mutlaka RT eklenmesi gerektiği vurgulanmıştır.(Myssorek D. at al 1994) Thu Le ve ark. yaptığı çalışmada ise stribing yapılan anterior komissur CIS hastalarında % 37 oranında rekürrens bildirmişlerdir.

SONUÇ

Karsinoma in situ hastalarının invaziv karsinoma dönüşüm bakımından diğer displazi hastalarına göre çok daha agresif olduğunu gözlemledik. Ayrıca şiddetli displazi hastalarında hafif displazi hastalarına göre malign dönüşüm oranı anlamlı olarak yüksek değildi. Ve 3 grup arasında invaziv karsinoma dönüşüm zamanları arasında anlamlı fark vardı.

Maligniteye dönüşüm zamanlarında özellikle 6 ay ile 2 yıllık süreç içerisinde malign dönüşüm oranın sık olduğunu gözlemledik. Bu nedenle ilk iki yıl sıkı gözlem ve sonrasında nüks yoksa bile gözleme devam edilmesini öneriyoruz.

Biopsi yöntemlerine baktığımızda parsiyel sribing ile biopsi yapılan hastaların tekrar biopsilerinde invaziv karsinom oranın yüksek olduğu görüldü. Litaratür incelendiğinde total sribingin diğer biopsi ve tedavi yöntemlerine göre daha yüksek iyileşme ve daha az nüks oranına sahip olduğunu gözlemledik. Litaratüre baktığımızda CIS da RT' nin ön planda tutulmasını öneren görüşler olmakla beraber genel eğilimin total sribing yönünde olduğunu görmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Andrea M, Dias O, Santos A: Contact endoscopy during microlaryngeal surgery: a new tecnique for endoscopic examinationof larynx. Ann OtolRhinol Laryngol 1995; 104(5):333-9
2. Annelienke M. Van Hulst MD. et al:Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. Head and Neck DOI 10.1002/HED 201548.
3. Bailey BT: Early glottic carcinoma. Bailey BT: Head and Neck Surgery – Otolaryngology, Second Edition, Lipincott-Raven ,Philedelphia,1998cilt 2, s:1703-24
4. Banoczy J, Gintner Z, Dombi C (2001) Tobacco use and oral leukoplakia. J Dent Educ 65:322–327
5. Blackwell KE, Calcaterra TC, Fu YS. Laryngeal dysplasia : epdemiology and treatment outcome Ann Otol Rhinol Laryngol 1995:104:596-602
6. Bouquot JE, Kurland LT, Weiland LH. Laryngeal keratosis and carcinoma in Rochester, MN, popullation, 1935-1984 Cancer Detect. Prev 1991;15;83-91
7. Can Koç Kulak Burun boğaz Hastalıkları:Ankara İç:Yücetürk A.V Güneş Kitapevi 2013 1115-1118
8. Caylan R. Larenks Anatomisi ve Fizyolojisi İç:Koç C. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Ankara:Güneş Kitapevi 2004;19-57
9. CianciR. Galli J, Agostino S et al Gastric surgery as along term risk factor for malignant lesions of the larynx.Arch. Surgery 2003;138;751-754
- 10.Clarence T. Sasahi P. Larinks Anatomi ve Fizyolojisi in Ballenger J.J. Otolaringoloji İstanbul Nobel Tıp Kitapevi 2000; 422-438
- 11.Demireller A. Larenks Kanserleri in Koç C (eds) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Güneş Kitapevi Ankara 2004; 1183-1187
- 12.Dispenza F, De Stefano, Marchese F: Manegement of laryngeal precancerous lesions. Auris Nasus Laynx 2012 Jun; 39(3):280-3
- 13.Ferlito A, Devaney KO, Woolgar JA, et al (2012). Squamous epithelial changes of the larynx: diagnosis and therapy. Head Neck, 34, 1810-6.

14. Fiorella R, DiNicola V, Resta L. Epidemiological and clinical relief on hyperplastic lesions of the larynx. *Acta Otolaryngol. (Stockh)*. 1997; 527(Suppl.); 77–81
15. Fleskens S, Slootweg P. Grading systems in head and neck dysplasia :their prognostic value, weaknesses and utility. *Head and Neck Oncol* 2009;1:11
16. Gale N, Michaels L, Luzer B, Poljak M, Zider N, Fischinger J, et al: Current review on squamous intraepithelial lesions of the larynx. *Histopathology* 2009;54:639-56
17. Gale N, Zidar N. Benign and potentially malignant lesions of the squamous epithelium and squamous cell carcinoma. In Cardesa A, Slootweg P eds. *Pathology of the head and neck*. Berlin: Springer, 2006; 1–38.
18. Gale N, Kambic V, Michaels L et al. The Ljubljana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7; 240–251.
19. Gallo A, de Vincentiis M, Della Rocca C et al. Evolution of precancerous laryngeal lesions: a clinicopathologic study with long-term follow-up on 259 patients. *Head Neck* 2001; 23; 42–47.
20. Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Levi F, Negri E, La Vecchia C. Laryngeal cancer in woman : tobacco, alcohol, nutritional, and hormonal factors. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2003; 12; 514-517
21. Harries ML, Lam S, McAulay C, Qu J, Palcic B (1995) Diagnostic imaging of the larynx. *J Laryngol Otol* 109:108–110
22. Hashibe M, Sankaranarayanan R, Thomas G et al (2000) Alcohol drinking, body mass index and the risk of oral leukoplakia in an Indian population. *Int J Cancer* 88:129–134
23. Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords—a follow-up study. *Clin. Otolaryngol.* 1982; 7; 11–27..
24. Hintz BL, Kagan A, Nussbaum H, Rao AR (1981) A “Watchful Waiting Policy” for in situ carcinoma of the vocal cords. *Arch Otolaryngol* 107:746–751

25. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ, Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Otolaryngol.* 2006;31;259-1076
26. Hoffman HT, Mc Culloch TM: Management of early glottic cancer. Cummings CW, Fredricson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Schuller DE: *Otolaryngology Head and Neck surgery*, Third edition Mosby Missouri, 1998
27. Kambic V. Difficulties in management of vocal cord precancerous lesions. *J. Laryngol. Otol.* 1978; 92; 305–315.
28. Kambic V, Lenart I. Notre classification des hyperplasies de l'épithélium du larynx au point de vue pronostic. *JFORL* 1971;20; 1145–1150.
29. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Ankara: Bilimsel Tıp yayınevi; Ocak 2002; 539-716
30. Kleinsasser O. Tumors of the larynx and hypopharynx. Stuttgart: Georg Thieme, 1988; 61–123
31. Krogdahl A (1989) Precancerous lesions of the larynx. Medical dissertation, Copenhagen, ISBN 87-7742-000-4.
32. Kujan O., Oliver RJ et al: Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation
33. Lewin JS, Gillenwater AM, Garrett JD et al. Characterization of laryngopharyngeal reflux in patients with premalignant or early carcinomas in larynx. *Cancer* 2003; 97;1010-1014.
34. Loftus ER, Baric JM, Kapur KK, Chauncey HH (1981) Cigarette smoking and oral leukoplakia in healthy males. *Spec Care Dentist* 1:206–210
35. Manyak MJ, Russo A, Smith PD, Glatstein E (1988) Photodynamic therapy. *J Clin Oncol* 6:380–391
36. Malzhan K, Dreyer T, Glanz H, Arens C (2002) Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursor lesions. *Laryngoscope* 112:488–493
37. Miller AH, Fisher HR (1971) Clues to the life history of carcinoma in situ of the larynx. *Laryngoscope* 81:1475–1480
38. Morse DE, Katz RV et al: Smoking and drinking in relation to oral epithelial dysplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pre.* 1996 Oct;5(10);769-77

39. Myssiorek D, Vambutas A, Abramson AL (1994) Carcinoma in situ of the glottic larynx. *Laryngoscope* 104:463–467.
40. Nagy P. The Ljubljana classification of epithelial hyperplastic laryngeal lesions. *Orv. Hetil.* 2003; 144; 2415–2417.
41. NCCN Practice guideline in Oncology-v2.2010, Head and Neck Cancers
42. Nguyen C, Naghibzadeh B, Black MJ, Rochon L, Shenouda G (1996) Carcinoma in situ of the glottic larynx, excision or irradiation? *Head Neck* 18:225–228
- Johnson FL. Management of advanced premalignant laryngeal lesions. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 11; 462–466.
43. Özüdogru E, Kaya E. Larenks Kanseri. *Galenos Aylık Tıp Dergisi.* 2006;111(9):38–44
44. Pilch J, Par I, Navratilova I, Blahova M, Zavadil M (1998) Long-term follow up study of laryngeal precancer. *Auris Nasus Larynx* 25:407–412
45. Poljak M, Gale N, Kambic V, Ferluga D, Fischinger J. Overexpression of p53 protein in benign and malignant laryngeal epithelial lesions. *Anticancer Res.* 1996; 16; 1947–1951.
46. Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:47–62.
47. Toprak M. Larenks ve larengofarenksin tümörleri. ç: Senocak D, çeviri editör. *Otorinolaringoloji Bas ve Boyun Cerrahisi.* 15.baskı. Çapa İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000;585–6
48. Sadri M, McMahon J, Parker A (2006) Laryngeal dysplasia: aetiology and molecular biology. *J Laryngol Otol* 120:170–177. doi:10.1017/S0022215105005360
49. Sadri M, McMahon J, Parker A (2006) Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 263(9):843–852. doi:10.1007/s00405-006-0078-y
50. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I (1998) Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a

- hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 34:270–275
51. Sengiz S, Pabuccuoglu U, Sarioglu S. Immunohistological comparison of the World Health Organization (WHO) and Ljubljana classifications on the grading of preneoplastic lesions of the larynx. *Pathol. Res. Pract.* 2004; 200; 181–188.
52. Stenersen TC, Hoel PS, Boyson M (1991) Carcinoma in situ of the larynx: an evaluation of its natural clinical course. *Clin Otolaryngol* 16: 358–363
53. Strong MS, Vaughan CW, Incze JS (1970) Toluidine blue in diagnosis of cancer of the larynx. *Arch Otolaryngol* 91:515–519
54. Weller MD, Nankivell PC, Mc Conkey C; The risk and internal to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta analysis. *Clin Otolaryngol.* 2010 Oct; 35(5):364-72
55. Thu Le, Robert Takamiya, Hui-Kuo Shu; treatment results of Carcinoma In Situ of the Glottis. *Arch Otolaryngol. Head and Neck Surg* 2000 Nov. ;126:1305-1312
56. Zhang HK, Liu HG, Is severe dysplasia the same lesion as carcinoma in situ? 10 year follow up laryngeal precancerous lesions

ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı Özden Eraslan

Doğum yeri ve tarihi Hatay 1983

Uyruğu TC

Medeni durumu Bekar

Askerlik durumu Yaptı

İletişim adresi ve telefonu Kemalpaşa Mah 161, sokak no 8 daire 5 serdivan
Sakarya 05392193631

Yabancı dili İngilizce

Eğitimi Fatih Sultan Mehmet Orta Okulu

Kurtuluş Lisesi

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi KBB Kliniği

III- Ünvanları

IV- Mesleki Deneyimi

Niğde Çiftlik İlçe Hastanesi 2010

Sakarya Eğitim Araştırma Hastanesi 2011-2016

YAYINLAR

1. Rare cases of benign tumors of the head and neck : lipoma of the larynx and sternocleidomastoid muscle . D. Demir, Ö. Eraslan, M Güven, M Kösem
Kulak Burun Boğaz İhtisas Dergisi

2. Severe hyponatremia, epistaxis adn fluoxetine. T. Kaya, M. Yücel, Ö. Eraslan, H. Cinemre, A. Tamer Journal of Ayub Medical Collage

3. Premaksiller bölge yumuşak dokusu kaynaklı Hemanjioperiostoma olgusu.
H. Mermer, M. Güven, M.S. Yılmaz, Ö. Eraslan Sakarya Medical journal

POSTERLER

1. Premaksiller bölge yumuşak dokusu kaynaklı Hemanjioperiostoma olgusu
34. Ulusal KBB Kongresi
2. Septum Deviasyonlu Hastaların septoplasti operasyonu öncesi ve sonrası sağ ventrikül myokard performans indeksinin değerlendirilmesi. (sözlü sunum) 36. Ulusal KBB Kongresi
3. Yenidoğan işitme taraması sonuçlarımız. 35. Ulusal KBB Kongresi