

## LARİNKS KANSERLERİ

Dr. Süleyman BALKANLI\*  
Dr. Tahir E. PATIROĞLU\*  
Dr. Turhan ÖKTEN\*

**ÖZET :** Bu çalışmada, 106 primer larinks karsinomunu kliniko - patolojik yönden incelendi. Yaş ve cins dağılımı yanısıra, malignitenin histolojik derecesi ile konakçının tümöre karşı gösterdiği immun reaksiyonun derecesi ve tümörün larinkste lokalizasyonu yeni kaynakların ışığında değerlendirildi.

### LARYNX CANCERS

**SUMMARY :** In this study, 106 of the larynx cancer have been reviewed. Distribution by the age, sex, the grading of malignancy, and the immun response of host against this tumor, and localization of the tumor in the larynx has been evaluated under the light of literature.

**KEY WORDS.** larynx cancer

Larinks kanseri sigara ile ilişkili olan beş organ kanserinden biridir (12). Diğerleri akciğer, ağız boşluğu, özefagus ve mesanedir. Yapılan çok sayıda çalışma da son zamanlarda larinks kanserinin görülme sıklığında artmadan söz etmektedir (2, 3). Erkeklerde sigara içme ile ilgili yüksek rölatif risk günde içilen sigara miktarı ile doğru orantılı bir artma göstermektedir (12). Diğer yandan meslekleri gereği seslerini çok kullanan kişilerde yada uzun bir kronik larenjit hikayesi veren kişilerde larinks kanserinin daha fazla görüldüğünü bildiren çalışmalar da vardır (9). Virusların da larinks kanserinde etyolojik faktör olduğu bildirilmiştir (7).

Larinksin sekonder kanserleri son derece enderdir. Bu nedenle larinkse hemen yalnızca primer tümörü olan bir organ gözüyle bakabiliriz. Larinkste en sık rastlanan tip değişik direfansiyasyon derecelerinde epidermoid karsinomdur (1, 2, 6, 11).

(\*) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Biz bu çalışmada, larinks kanserlerinde yaş ve cins dağılımı, malignitenin histolojik derecesi ile konakçının tümöre karşı gösterdiği immun reaksiyonun derecesini ve tümörün larinkste lokalizasyonunu belirleyerek Anabilim Dalımızda bulunan larinks kanserlerini bu yönleriyle değerlendirdik.

**MATERYAL VE METOD :** Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalında 1975 - 1986 (Mayıs sonu) yılları arasında 27.000 biopsi ve ameliyat materyali incelenmiş, bunların 420'si larinksten alınmıştır. Larinks materyali içerisinde 15 displazi ve karsinoma in situ hariç 106 primer larinks karsinomu saptanmıştır.

Vakaların klinik özellikleriyle ilgili bilgiler biopsi raporlarından elde edildi. Tüm vakaların hematoksilin - eosin ile boyanmış kesitleri yeniden gözden geçirildi. Gerekli durumlarda parafin bloklardan yeni kesitler yapıldı.

Materyalimizi oluşturan 106 primer larinks karsinomu diferansiyasyon derecesine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırıldı.

1. Morfolojik ve fonksiyonel olarak diferansiye tümörler (Dmf).
2. Morfolojik olarak diferansiye tümörler (Dm).
3. Anaplastik tümörler (A).

Bu şekilde sınıflandırılan tümörlerin her birinde nükleer pleomorfizm (Np) ve tümör stromasındaki immun reaksiyonun şiddeti değerlendirildi. Np için nüvelerin büyüklük ve şekilleri, hiperkromazi, polarite kaybı, diferansiyasyon derecesi ve mitoz sayısı 1, 2, 3, 4 pozitif olarak değerlendirildi. İmmun reaksiyonun şiddeti için tümör stromasındaki lenfosit ve plazma hücrelerinin yoğunluğu 0, 1, 2, 3 ve «stroma yok» şeklinde değerlendirildi.

**BULGULAR :** Anabilim dalımızda 1975 - 1986 (Mayıs sonu) yılları arasında incelenen 27.000 biopsi ve ameliyat materyalinden 420'si larenksten alınmıştı. Larinks biopsileri içerisinde 106 karsinom vakası saptandı. Bu süre içerisinde birimizde 2870 değişik organ ve dokuda malignite tanısı konmuş olup, bunlar içinde larinks kanserleri % 3.7 lik bir oran oluşturmuyorlardı.

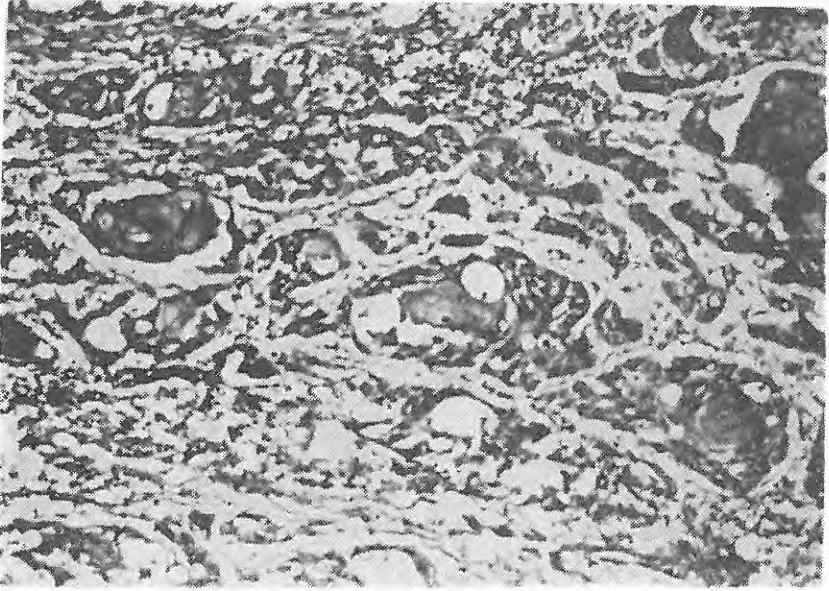
Vakalarımızdan 100'ü erkek, 6'sı ise kadın hastalara aitti. Kadın/erkek oranı 1/20 olarak bulundu. En genç vaka kadınlarda 42, erkeklerde ise 33 yaşında idi. Kadınlarda yaş ortalaması 48.5, erkeklerde 53 idi.

Vakaların larinkste lokalizasyonları ise şöyle sıralanıyordu. Supraglottik bölge 53 vaka, (% 50), glottik bölge 38 vaka (% 36), subglottik bölge 4 vaka (% 4), ventriküler bölge 4 vaka (% 4), ve yeri belli olmayan 7 vaka (% 6) idi.

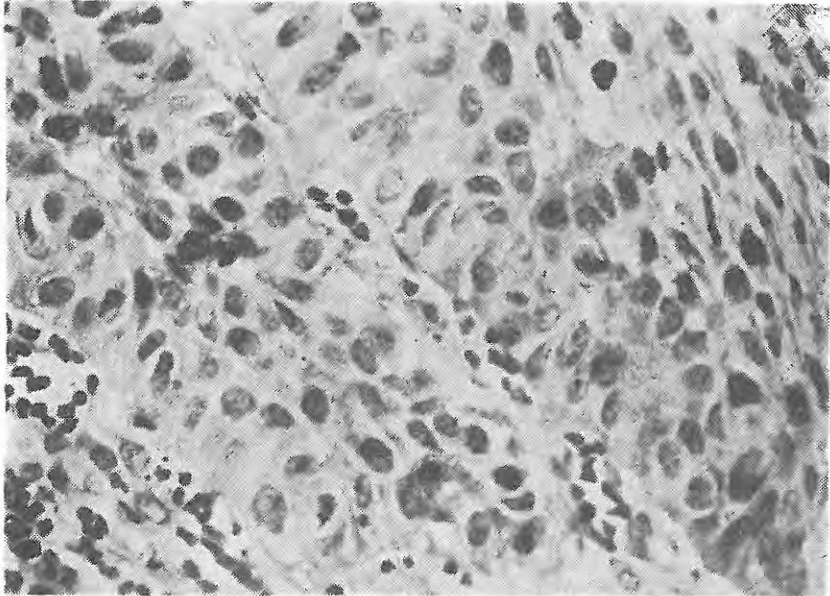
Vakalarımızın tümü değişik diferansiyasyon derecelerinde epidermoid karsinomdu. Çok iyi diferansiye ve yüzeye doğru papiller projeksiyonlar yapan bir verriüköz karsinom vakasında anaplazi kriterleri izlenmiyordu (Resim 1). Morfolojik ve fonksiyonel yönden diferansiyasyon gösteren epidermoid karsinom vakalarında, tek hücre keratinizasyonu, parakeratotik glob korne yapıları dikkati çekiyordu (Resim 2). Fonksiyonel diferansiyasyon belirtileri taşımayan, ancak nüve ve sitoplazma özellikleri yönünden normal çok katlı yassı epitele benzeyen tümörler morfolojik yönden diferansiye tümörler olarak kabul edildi (Resim 3). Anaplastik epidermoid karsinomlarda ise tümörü oluşturan hücreler normal çok katlı yassı epitele benzerlik göstermiyordu. Nüve değişiklikleri ve mitozlar çok belirgindi (Resim 4).



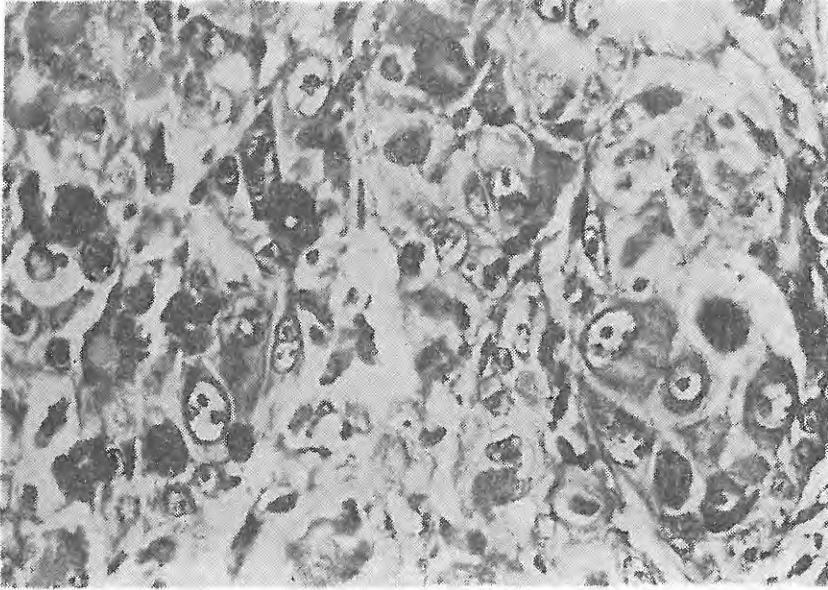
Resim 1 : Verrüköz karsinom (H.E.x50)



Resim 2 : Morfolojik ve fonksiyonel diferansiye epidermoid karsinom (H.E.x200)



Resim 3 : Morfolojik diferansiye epidermoid karsinom. (H.E.x300)



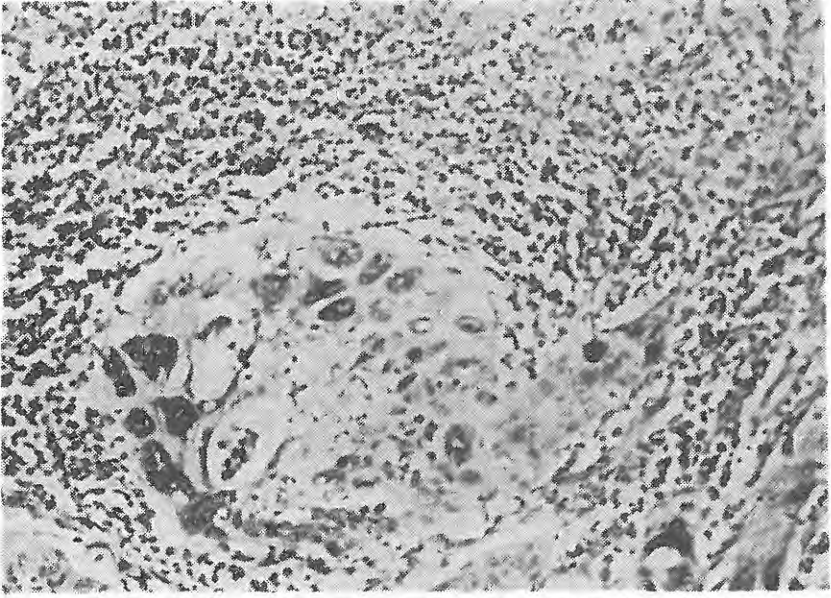
Resim 4 : Anaplastik epidermoid karsinom. (H.E.x300)

Vakalarımızın morfolojik ve fonksiyonel diferansiyasyon derecesine göre yapılan değerlendirmesinde; 50 vaka Dmf olarak bulundu. 48 vaka Dm ve 8 vaka da A (Anaplastik) olarak bulundu.

Tümör stromasındaki lenfosit ve plazmosit infiltrasyonu immun reaksiyon açısından değerlendirildi. Tek tük yada hiç hücre sel infiltrasyon göstermeyen vakalar 0, az sayıda infiltrasyon gösteren vakalar 1, daha yoğun infiltrasyon gösteren vakalar ise ağırlığına göre 2 yada 3 şeklinde değerlendirildi (Resim 5). Bu özellikler Tablo I'de gösterildi.

TABLO : I

Hücre sel Reaksiyon Derecesi	Vaka Sayısı	%
0	22	20
1	45	42
2	18	17
3	13	13
Stroma yok	8	8
<b>Toplam</b>	<b>106</b>	<b>100</b>



Resim 5 : Üç şiddetinde hücresel infiltrasyon (H.E.x300).

Tümör dokusunun nükleer pleomorfizmi 4 gruba ayrıldı ve Tablo II'de gösterildi.

TABLO : II

Nükleer Pleomorfizm	Vaka Sayısı	%
+	19	18
++	55	52
+++	28	26
++++	4	4
<b>Toplam</b>	<b>106</b>	<b>100</b>

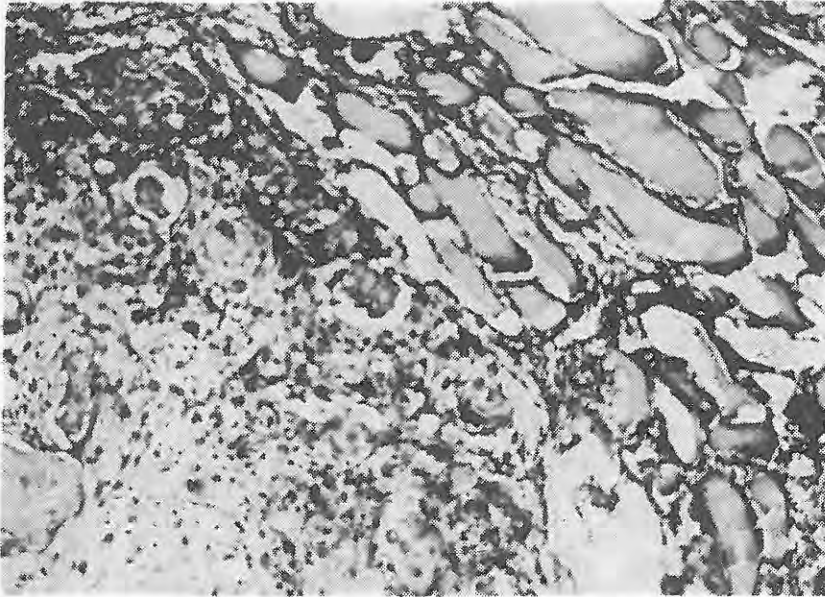
Morfolojik ve fonksiyonel diferansiyasyon derecesi ile nükleer pleomorfizm karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, diferansiye tümörlerde Np'in daha çok + ve ++ düzeyinde, anaplastik tümörlerde ise +++ ve ++++ düzeyinde olduğu dikkati çekti (Tablo III).

TABLO : III

Diferansiyasyon Derecesi	Nükleer Pleomorlizm (Np)			
	+	++	+++	++++
Dmf (50)	12	22	16	—
Dm (48)	7	32	8	1
A (8)	—	1	4	3
<b>Toplam 106</b>	<b>19</b>	<b>55</b>	<b>28</b>	<b>4</b>

Tümörün morfolojik ve fonksiyonel diferansiyasyonu ile immun reaksiyon derecesi karşılaştırmalı olarak incelendiğinde, her üç grupta'da vakaların çoğunluğu 1 değerinde reaksiyon gösterdi.

Vakalarımızdan 34'ünün hem biyopsi hemde total larinjektomi ve boyun diseksiyonu vardı. Ameliyat materyallerinden 6'sında lenf bezi 2'sinde tiroid ve birinde de özefagus metastazı vardı. Lenf bezi metastazı olan 6 vakadan 3'ü Dmf, 2'si Dm ve birinde A grubundan tümörlerdi. Tiroid metastazı olan 2 vaka ve özefagus metastazı olan bir vaka Dmf grubundandı (Resim 6).



Resim 6 : Tiroid metastazı gösteren morfolojik ve fonksiyonel diferansiye epidermoid karsinom vakası (H.E.x250)

Dmf grubundan üç hastaya daha önce radyoterapi uygulanmıştı. Bunların ameliyat materyallerinde, birinde tümör 5 cm çapta ve tüm larinks doldurmuş, ikincisinde tümör oldukça agresif ve kıkırdığa kadar ilerlemişti, üçüncüsünde ise tümör tiroide invazyon göstermişti.

**TARTIŞMA :** ABD'lerinde yapılan bir çalışmada, larinks kanserinin tüm malign tümörler içerisinde % 2 (Erkeklerde % 3.6, kadınlarda % 0.4) lik bir orana sahip olduğu bildirilmektedir (5). Türkiye'de yapılan bir araştırmada ise (4) 1977 yılına ait 14.696 malign tümör arasında larinks kanserlerinin % 8.1'lik bir oran oluştuğu bildirilmektedir. Bunların % 7.7 si erkek, % 0.4'ü ise kadındır. Bizim çalışmamızda ise 1975 - 1986 (Mayıs sonu) yılları arasında birimimize gelen 2870 malign tümör arasında larinks kanserleri % 3.7'lik bir orana sahipti. Bu oran ABD'lerinde yapılan çalışmaya uyum göstermekteyse de Türkiye'de yapılan çalışmadan oldukça düşük görünmektedir. Ancak gerek Bilir'in çalışması (4), gerekse bizim çalışmamız sadece patoloji materyaline dayandığı için, larinks kanserinin ülkemizdeki gerçek görülme sıklığını ortaya koymaktan uzaktır. Ancak yine de larinks kanserinin ülkemizde bir miktar daha fazla görüldüğü söylenebilir. Bunuda ülkemizdeki eğitim düzeyinin düşük oluşu, sigara içiminin erken yaşlarda başlaması, bilinçsiz sigara içimi ve filtresiz sigara içiminin fazla oluşuna bağlayabiliriz.

Larinks kanserinin erkekleri tutan bir hastalık olduğu yapılan tüm çalışmalarda bildirilmektedir (1, 4, 9, 12). Barclay ve Rao kadın/erkek oranının Finlandiya'da 1/23 olduğunu bildirmişlerdir (3). Diğer kaynaklarda ise bu oran 1/10 olarak verilmektedir. Bizde ise 1/20 olarak bulundu ve Finlandiya'daki çalışmaya uyuyordu. Ancak diğerlerine göre oldukça yüksekti. Bunu da ülkemizdeki ve özellikle bölgemizdeki kadınların sigara içme alışkanlığını kazanmadıkları şeklinde yorumladık. Sigara ile ilgili verileri ancak 34 hastada elde ettik ve bu rakamı da herhangi bir istatistiki bilgi vermek için yetersiz kabul ettik.

Dünyanın birçok değişik ülkesinde yapılan çalışmalarda, larinks kanserinin 7. dekatta pik yaptığı belirtilmektedir (2, 3, 9, 12). Bizim çalışmamızda ve Ege Üniversitesinde yapılan bir çalışmada



(1) ise bu pikin 6. dekadda olduğu dikkati çekmiştir. Buradan da larinks kanserinin ülkemizde daha genç yaş grubunda görüldüğü sonucu çıkmaktadır. Bunun nedenleri olarak da erken sigaraya başlama, sigara içme özellikleri ve ülkemizde sigara üretim teknolojisinin diğerlerine göre daha geri olması gösterilebilir.

Tümörün anatomik lokalizasyonu ile ilgili bilgiler bazı farklılıklar göstermekle birlikte, yarından fazlası glottik yerleşimlidir. Daha sonra sırasıyla supraglottik ve subglottik yerleşim bildirilmektedir (2, 6, 8, 10, 11). Ayrıca bu yayınlarda, glottik yerleşimli tümörlerin prognozunun daha iyi olduğu belirtilmektedir. Bizim tümörlerimizin ise % 50'si supraglottik, yani nispeten kötü prognoza aday, % 36'sının ise glottik yerleşimli, yani iyi bir prognoza sahip olacağı söylenebilir. Ancak bunun yanısıra tümörün klinik evresinin de prognoza etkili olduğu unutulmamalıdır.

Larinkste epidermoid karsinomdan başka malign tümörlerde bildirilmiştir (1, 2, 8, 11). Bu yayınlarda epidermoid karsinom oranı % 94.3 ile % 98.66 arasında verilmektedir. Serimizin küçük oluşu nedeniyle vakalarımızın tümü epidermoid karsinom olarak bulundu. Bunlarda bir tanesi epidermoid karsinomun bir alt grubu olarak kabul edilen verrüköz karsinomdu. Bu tümörler oldukça ılımlı bir klinik davranış gösteriyorlar ve cerrahi tedavi ile prognoz son derece iyi olmaktadır (1, 10). Işın ile tedavi edildiklerinde, anaplastik karsinoma dönüştükleri ve metastaz yapabildikleri bildirilmektedir (10).

Birçok yazar malignitenin histolojik derecesi ile tümörün klinik gidişi arasında bir ilişki bulunup bulunmadığını araştırmışlardı. Bu konuda çok değişik teknikler ileri sürülmüş, kriter olarak, nükleer polimorfizm, mitoz, tümörün invazyon şekli, keratinin varlığı ve miktarı araştırmalara konu olmuştur (6, 8, 11). Sonuç olarak keratinizasyonu iyi diferansiye tümörlerin bir göstergesi, başka bir deyişle iyi prognozun habercisi olarak yorumlamaktadırlar. Ancak Krajina ve arkadaşları (9) en malign vakaların keratinize epidermoid karsinom vakaları olduğunu görmüşler ve kreatinizasyonu tümör matüritesinin bir göstergesi olarak kabul etmediklerini bildirmişlerdir. Çalışmamızda, vakaların prognozunu bilmememizle rağmen, fonksiyonel ve morfolojik diferansiye gruba giren 3 va-

kanın 2'sinde tiroid, birinde ise özefagus metastazının varlığı istatistikî bir anlam taşımamakla birlikte Krajina ve arkadaşlarının bulgularını destekler nitelikteydi.

Tablo III'de görüldüğü gibi keratinizasyon gösteren tümörlerin 34'ünde (% 70) tümör hücrelerinde nükleer pleomorfizm hafif yada ılımlı derecelerdeydi. Ancak 16'sı (% 30) +++ şiddetinde nüve değişiklikleri gösteriyordu. Keratinizasyon göstermeyen Dm grubundaki tümörlerde, 39 vaka (% 80) hafif ve ılımlı nükleer pleomorfizm gösterirken, hafif (+) nüve değişikliği gösteren vakalar bu grupta % 14'e düşmüştü.

Vakaların çoğunluğunun ılımlı (% 66) ve daha şiddetli pleomorfizm gösteren gruplarda, +++ (% 16), ++++ (% 2) toplandığı dikkati çekiyordu. Anaplastik grupta ise, % 12 ılımlı, % 50 ve % 37 şiddetli nüve değişikliği gösteren tümörler vardı. Bu bulguların ışığı altında, larinksin epidermoid karsinomlarında keratinizasyonun varlığı, tümörün malignitesinin düşük derecede olduğunu belirler gibi görünmektedir. Keratinizasyon varsa ve nüve değişiklikleri ile mitoz + ve ++ düzeyinde ise bu tümöre iyi derecede diferansiye epidermoid karsinom adı verilebilir. Keratin yapmayan, hafif yada ılımlı nükleer pleomorfizm gösteren tümörlerle, keratin yapan, fakat nüve değişiklikleri +++ düzeyinde olan tümörler orta derecede diferansiye epidermoid karsinom olarak adlandırılabilir. Yukarıdaki gruplara girmeyenler ise indiferansiye epidermoid karsinom yada anaplastik karsinom olarak adlandırılabilir.

Bu değerlendirmeye göre serimizdeki tümörlerin yaklaşık % 84'ü iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerden oluşmaktaydı.

Birçok yazar larinks kanserlerinde, tümörün stroması ve çevresindeki mononükleer hücre infiltrasyonunun vücudun tümör hücrelerine karşı bir immün savunma mekanizması olduğu görüşünü ileri sürmektedirler (6, 8). Bu yazarlar bunun hastanın prognozunu belirlemede önemli bir gösterge olduğunu savunmaktadırlar. Bizim çalışmamızda ise stroması olan tümörlerin % 60'ında hafif yada ılımlı derecelerde lenfosit ve plazma hücresi birikimlerine rastlandı. Stromalarında veya çevrelerinde lenfosit ve plazma hücresi birikimi bulunan her üç tümörde, mononükleer hücre birikimi-

nin kantitesi ile tümörlerin histolojik malignite dereceleri arasında anlamlı sayılabilecek bir bağlantı göze çarpmadı.

Sonuç olarak, bu tümörlerin stroması veya çevrelerinde bulunan lenfosit ve plazma hücrelerinin, o tümörün sahip olduğu spesifik antijenlere yönelmiş spesifik antikorlarla yüklü olduklarını gösterecek özel teknikler geliştirebilirsek, ancak o zaman bu konuda daha kesin bir takım görüşler ileri sürülebilir kanısındayız.

#### K A Y N A K L A R

1. Balkanlı S : Larinks kanserlerinde histolojik malignitenin derecelendirilmesi ve değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İzmir 1983.
2. Ballager JJ : Tumors of the larinks and pharynx. In Elevent (ed.) : Disease of the Nose, Throat and Ear. Lea and Febiger, Philadelphia 1969 pp 425 - 341.
3. Barclay THC( Nanda Rao N : The incidence and mortality rates for laryngeal cancer from total cancer registries. Laryngoscope 85 : 254 - 265, 1975.
4. Bilir N : Türkiye'de Kanser Sorunu ve Kanser Savaşı. Doçentlik Tezi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Bilim Dalı Ankara 1980.
5. End results in cancer/Report no. 4. J.S. Department of Nealth, Education, and Welfare. Public Health Service. National Institutes of Health. National Cancer Institute, Bethesda, Maryland 20014, 1972.
6. Ferlite A : Histological classification of harynx and hypopharynx cancers and their clinical implications. Acta Otolaryngol Suppl (Stockh) 342 : 1 - 81, 1976.
7. İlyin KV, Bykovsky AF, Zhadnov VM : An Oncarnovirus isolatet from human cancer cell line. Cancer 32 : 89 - 96, 1973.
8. Jakopsson PA, Eneroth CM, Killander D, et al : Histological classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. Acta Radiol Ther (Stockh) 12 : 1 - 8, 1972.
9. Krajina J, Konic Carnelutti V : Epidemiology of laryngeal cancer. Laryngoscope 85 : 1155 - 1161, 1975.
10. McGavran MH, Stutsman AC, Ogura JH : Superficially invazive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. Can J Otolaryngol 3 : 526 - 527, 1974.
11. Shepperd HWH : Classification of the laryngeal carcinoma. Can Otolaryngol 3 : 480 - 485, 1974.
12. Wynder EL, Mushinsky MH, Spivak JC; Tobacco and alcohol consumption in relation to cancer. Cancer 40 : 1873 - 1878, 1977.