

## Larinksin az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantları: tek merkeze ait 7 yıllık deneyim

*Rare squamous cell carcinoma variants of the larynx: 7 years experience of one center*

Deniz Arık<sup>1</sup>, Evrim Yılmaz<sup>1</sup>, Funda Canaz<sup>1</sup>, Özgür Pınarbaşı<sup>2</sup>, Melek Kezban Gürbüz<sup>2</sup>, Mustafa Fuat Açıkalm<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Eskişehir, Türkiye

<sup>2</sup>Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz AD, Eskişehir, Türkiye

Geliş Tarihi: 27.12.2017

Kabul Tarihi: 28.12.2017

Doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.371912

### Öz

**Amaç:** Larinksin malign epitelyal tümörleri arasında skuamöz hücreli karsinom en sık görülendir. Dünya Sağlık Örgütü, skuamöz hücreli karsinomun farklı alt tiplerini tanımlamıştır. Bu varyantlardan bazıları konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma göre daha iyi, bazıları ise daha kötü prognozludur. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomun az görülen varyantları sunulmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda son 7 yıllık dönemde tüm larinks biyopsileri taranmıştır. Skuamöz hücreli karsinom varyantları şeklinde tanı alan hastalar belirlenmiş, olguların histopatolojik ve klinik özellikleri derlenmiştir.

**Bulgular:** Yedi yıllık dönemde larinks biyopsisi yapılan 1148 olgu bulunmaktadır. Bu olgulardan 460'ı skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştır. Bunlardan 31'i nadir görülen skuamöz hücreli karsinom varyantıdır. Bunlar arasında 3 verrüköz karsinom, 6 bazaloid, 11 papiller, 4 iğsi hücreli, 6 akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olgusu mevcuttur. Bir olgu ise adenoskuamöz karsinom tanılıdır. Verrüköz karsinom olgularında tümör vokal kord yerleşimlidir. Bazaloid varyant ise olguların tümünde supraglottik bölgede saptanmıştır. Diğer varyantlarda glottik ve supraglottik bölge değişen oranlarda tutulmaktadır. Olguların sadece birinde infraglottik tümör mevcuttur. Bu olgu akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuç:** Larinksin skuamöz hücreli karsinomunun az görülen varyantlarının biyolojik davranışları farklılıklar göstermektedir. Bu tümörler multidisipliner yaklaşım ile efektif şekilde tedavi edilebilir. Alt tiplerin tanınması ve tariflenmesi uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Larinks, skuamöz hücreli karsinom, nadir varyantlar

## Abstract

**Aim:** Squamous cell carcinoma is the most common malignant epithelial tumor of the larynx. It is mostly seen in males in 6th and 7th decades. In recent years the incidence has increased in women due to increased use of tobacco and alcohol. Squamous cell carcinoma is more common in supraglottic and glottic regions. The World Health Organization has identified different subtypes of squamous cell carcinoma. Some of these variants has better, some has worse prognosis than conventional squamous cell carcinoma. We present rare variants of squamous cell carcinoma in our study.

**Material and Method:** All laryngeal biopsies were scanned at the Pathology Department of Eskişehir Osmangazi University during the last 7 years. The cases that were diagnosed as squamous cell carcinoma variants were included in the study. Patients' histopathological and clinical parameters were recorded.

**Results:** There were 1148 laryngeal biopsies in the seven years period. Squamous cell carcinoma was detected in 460 cases. Of these, 31 were rare squamous cell carcinoma variants. These include 3 verrucous carcinomas, 6 basaloid, 11 papillary, 4 spindle cell, 6 acantholytic variant squamous cell carcinomas. Only one case was adenosquamous carcinoma. Verrucous carcinomas were located on the vocal cord. The basaloid variant was detected in supraglottic region in all cases. In other variants, the glottic and supraglottic regions were affected at varying rates. Infraglottic tumor was seen in only one of the cases. This case was acantholytic variant squamous cell carcinoma.

**Conclusion:** Biological behaviors of rare variants of laryngeal squamous cell carcinoma differ. These tumors can be treated effectively with a multidisciplinary approach. Recognition and description of these subtypes are necessary to determine the appropriate treatment.

**Keywords:** Larynx, squamous cell carcinoma, rare variants

## Giriş

Larinks kanserleri arasında skuamöz hücreli karsinom en sık görülendir (%95). Yılda yaklaşık 160,000 yeni olgu tanı almaktadır [1]. Sağlık Bakanlığı, Kanser Daire Başkanlığı verilerine göre, ülkemizde laringeal kanser 2006-2010 yılları arasında erkeklerde en sık görülen 5. kanserdir (%7,7). Larinks kanseri daha çok glottik ve supraglottik bölgede görülmekte olup yerleşim yeri coğrafik olarak değişebilmektedir. Fransa, İspanya, İtalya, Finlandiya ve Hollanda'da supraglottik, Kuzey Amerika, İngiltere ve İsveç'te ise glottik bölge daha sık tutulmaktadır [2]. Etiyolojide esas olarak tütün ve alkol kullanımı bulunmaktadır. Mesleki asbest maruziyeti ile laringeal kanser arasındaki ilişki net olarak ortaya konamamıştır. Asbestin kanser gelişme riskini arttırdığı ve arttırmadığı yönünde yayınlar mevcuttur [3,4]. Diğer mesleki maruziyetlerden polisiklik aromatik hidrokarbonlar, metal tozları, çimento tozu, vernik, cila maruziyeti riski artırıcı yönde etki etmektedir [5]. İyonizan radyasyon, dizel egzoz gazları, sülfirik asit gazı da laringeal kanser gelişme riski arttıran etkenlerdendir [5]. HPV enfeksiyonu ile laringeal kanser arasında ilişki olmadığı genel olarak kabul görmektedir [6]. Diyet, gastroözofageal reflü, genetik yatkınlık muhtemel risk faktörleri arasındadır [7-10].

Glottik ve supraglottik bölgede yerleşen tümörlerde klasik semptom ses kısıklığı iken subglottik tümörler stridor ile kendini gösterir. Glottik bölge en sık tutulum yeridir. Tümörün makroskopik görünümü ülser, düz, egzofitik, verrükoid veya papiller olabilir. Histolojik görünüm ise diğer bölgelerde görülen klasik skuamöz hücreli karsinom şeklindedir. Keratinize veya non-keratinize, gruplar veya tek tek hücreler şeklinde invaziv tümör gözlenir. Çevrede ise desmoplastik reaksiyon mevcuttur.

Laringeal kanserlerin önerilen tedavi yöntemi cerrahi ve radyoterapi olup 5 yıllık yaşama şansı ortalama % 61'dir [11]. Cerrahi sınırların durumu, tümör boyutu ve kalınlığı, invazyon paterni, lenfovasküler tutulum, perinöral invazyon, lenf nodu metastazı ve metastatik lenf nodunda ektranodal tümöral uzanım, uzak metastaz, konak yanıtı, neovaskülarizasyon durumu gibi parametreler histopatolojik prognostik belirleyiciler arasındadır.

Dünya Sağlık Örgütü, skuamöz hücreli karsinomun farklı alt tiplerini tanımlamıştır (Tablo 1). Bu varyantların mikroskopik ve klinik özellikleri farklılıklar göstermekte olup bazıları konvansiyonel skuamöz hücreli karsinoma göre daha iyi, bazıları ise daha kötü prognozludur. Çalışmamızda skuamöz hücreli karsinomun, kliniğimizde tanı alan, az görülen varyantları sunulmaktadır.

**Tablo 1.** Skuamöz hücreli karsinom varyantları

Verrüköz karsinom
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom
Papiller skuamöz hücreli karsinom
İğsi hücreli karsinom
Akantolitik skuamöz hücreli karsinom
Adenoskuamöz karsinom

## Gereç ve Yöntem

Nisan 2010-2017 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirilen, larinksin biyopsisi ve larenjektomi kodları ile girişi yapılan olgular hastane otomasyon sisteminde taranmıştır. Sadece malign olgular değerlendirmeye alınmıştır. Tekrarlanan biyopsiler ve biyopsi sonrası

larenjektomi işlemi nedeniyle mükerrer girişler tek olgu şeklinde değerlendirilmiştir. İn-situ karsinomlar ve skuamöz hücreli karsinom haricindeki malign tümörler çalışma dışında bırakılmıştır. Az görülen skuamöz hücreli karsinom varyantlarının histopatolojik ve klinik özellikleri derlenmiştir.

## Bulgular

Yedi yıllık dönemde larinksin biyopsisi yapılan 1148 olgu bulundu. Bu olgulardan 460'ı invaziv skuamöz hücreli karsinom tanısı almıştı. Bu tümörlerin 429'u konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom, 31'i nadir görülen skuamöz hücreli karsinom varyantıydı. Bunlar arasında 3 verrüköz, 6 bazaloid, 11 papiller, 4 iğsi hücreli ve 6 akantolitik varyant skuamöz hücreli karsinom olgusu mevcuttu. Bir olgu ise adenoskuamöz karsinom tanılıydı. Olguların dağılımı Tablo 2'de verilmektedir.

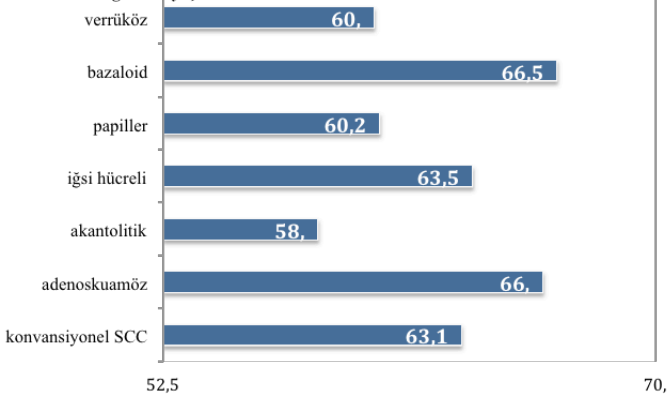
**Tablo 2.** Skuamöz hücreli karsinom olgularının dağılımı

516 malign			
	32 in-situ skuamöz hücreli karsinom		
	460 invaziv skuamöz hücreli karsinom		
		429 konvansiyonel	
		31 varyant	
			3 verrüköz karsinom
			6 bazaloid skuamöz hücreli karsinom
			11 papiller skuamöz hücreli karsinom
			4 iğsi hücreli (sarkomatoid) karsinom
			6 akantolitik skuamöz hücreli karsinom
			1 adenoskuamöz karsinom

Olguların yaş ortalamaları farklılık göstermekteydi. Konvansiyonel skuamöz hücreli karsinom olgularında yaş ortalaması 63,1 iken akantolitik varyantta 58, bazaloid varyantta 66,5 olarak saptandı (Tablo 3).

Varyantlarda tümörlerin yerleşim yerleri farklılıklar göstermekteydi. Verrüköz karsinom olgularında tümör vokal kord yerleşimliydi. Bazaloid varyantta olguların tümünde tümör supraglottik bölgede, iğsi hücreli karsinomda ise glottik bölgede saptandı. Diğer tümörlerde glottik ve supraglottik bölge değişen oranlarda tutulmaktaydı. İnfraglottik yerleşimli tümör bir olguda saptanmış olup bu tümör akantolitik varyant olarak belirlendi (Tablo 4).

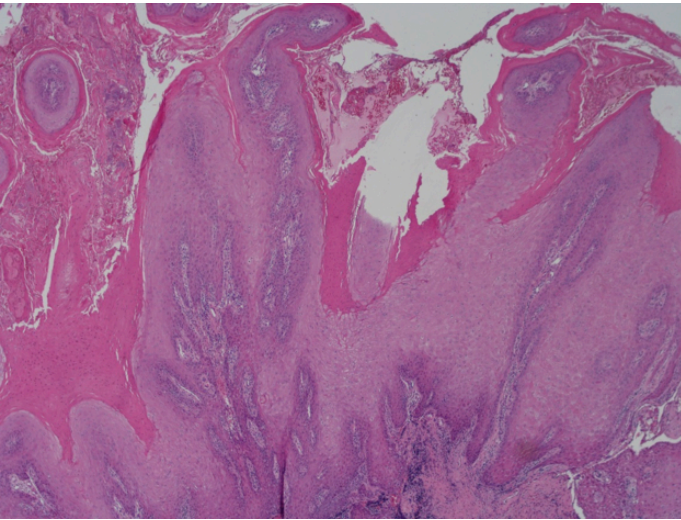
Mikroskopik olarak verrüköz karsinomda kalın papillalar şeklinde büyüyen, iyi diferansiye skuamöz hücrelerden oluşan, küt stromal invajinasyonlar izlendi. Belirgin keratinizasyon mevcuttu (Resim 1). Sitolojik atipi gözlenmezken mitoz nadirdi. Çevrede yoğun lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu gözlemlendi. Olgulardan ikisine cerrahi, birine radyoterapi uygulandı. Bir olguda

**Tablo 3.** Olguların yaş ortalamaları

**Tablo 4.** Tümörlerin yerleşim yerleri

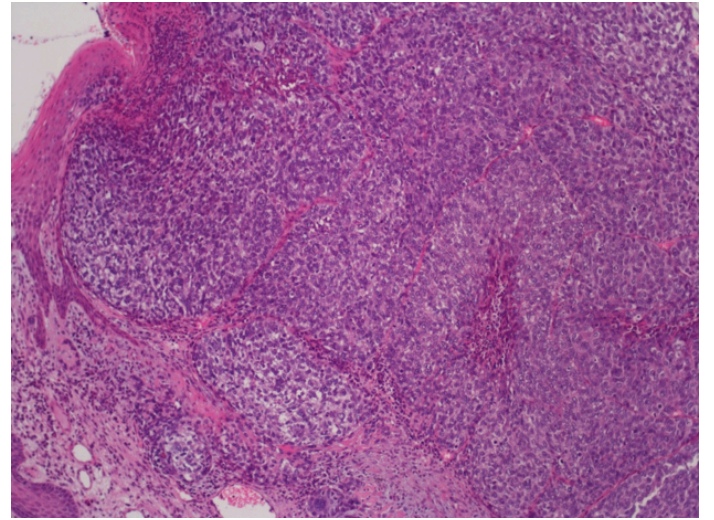
	Supraglottik	Glottik	İnfraglottik	Toplam
Verrüköz karsinom	-	3	-	3
Bazaloid skuamöz hücreli karsinom	6	-	-	6
Papiller skuamöz hücreli karsinom	6	5	-	11
İğsi hücreli karsinom	-	4	-	4
Akantolitik skuamöz hücreli karsinom	3	2	1	6
Adenoskuamöz karsinom	-	1	-	1
Toplam	15	15	1	31

boyunda 5,5 cm büyük boyutlu lenf nodu bulunması nedeniyle radikal boyun diseksiyonu yapıldı. Bu kitle kazeifiye granülomatöz lenfadenit şeklinde raporlandı ve ek tetkikler sonrasında olguya tüberküloz tedavisi verildi. Takiplerinde bu olguda 3. yılda ikinci primer olarak akciğerde adenokarsinom saptandı. Olgu 5. yılda kaybedildi. Diğer iki olgudan biri 4. yılda hastalık dışı nedenle kaybedilirken, diğeri 5. yılda sağ ve sağlıklıydı.



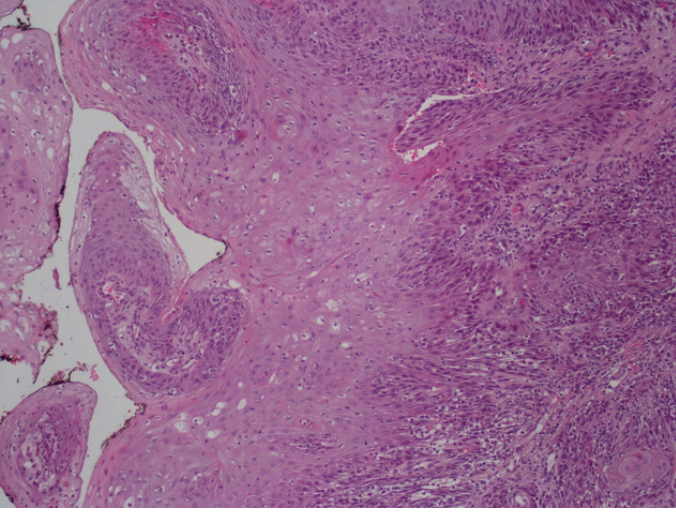
**Resim 1.** Verrüköz karsinom (Yüzeyde verrüköz büyüme paterni ve derinde künt stromal invazyonlar gözlenen tümör gözlenmektedir (HE x 40))

Bazaloid varyantta tümör hücreleri küçük, hiperkromatik nükleuslu, nispeten dar sitoplazmalıydı (Resim 2). Nükleol izlenmiyordu. Tümör adalar şeklinde büyümekte olup bazı adaların periferinde palizatlanma seçilebiliyordu. Olgulara cerrahi ve adjuvan radyoterapi uygulandı. Olguların ikisi 1. yılda, biri ise 2. yılda kaybedildi.



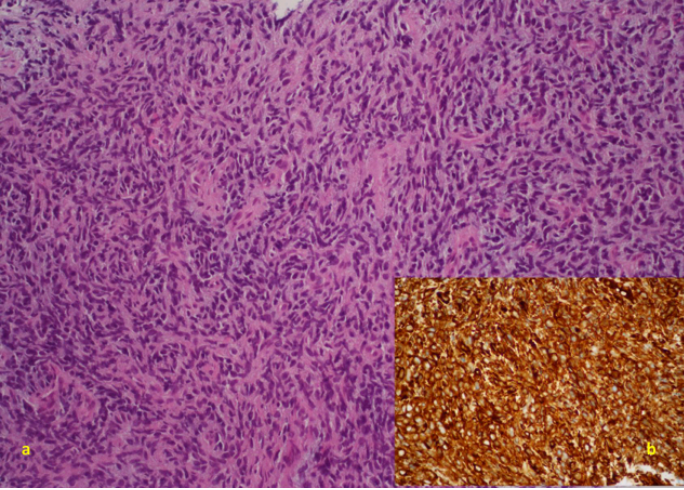
**Resim 2.** Bazaloid skuamöz hücreli karsinom (Hiperkromatik çekirdekli, nispeten dar sitoplazmalı bazaloid karakterde tümöral hücre adaları izlenmektedir (HE x 100))

Papiller varyantta mikroskopik incelemede neoplastik hücreler ile örtülü, ince fibrovasküler kovu olan papiller yapılar izleniyordu. Neoplastik hücreler immatür bazaloid veya daha pleomorfik hücreler şeklindeydi. Nekroz ve kanama sıklı. Stromal invazyon tek hücre veya hücre grupları şeklinde gözleniyordu (Resim 3). Olguların 7'sinde tümöre in-situ karsinom alanları eşlik ediyordu. Çevrede yoğun lenfoplazmositer infiltrasyon mevcuttu. Olguların tedavileri cerrahi ve adjuvan radyoterapi şeklindeydi. Olgulardan sadece biri 1. yılda kaybedildi. Diğer 10 olgu ortalama 5 yıllık takiplerde sağ ve sağlıklıydı.



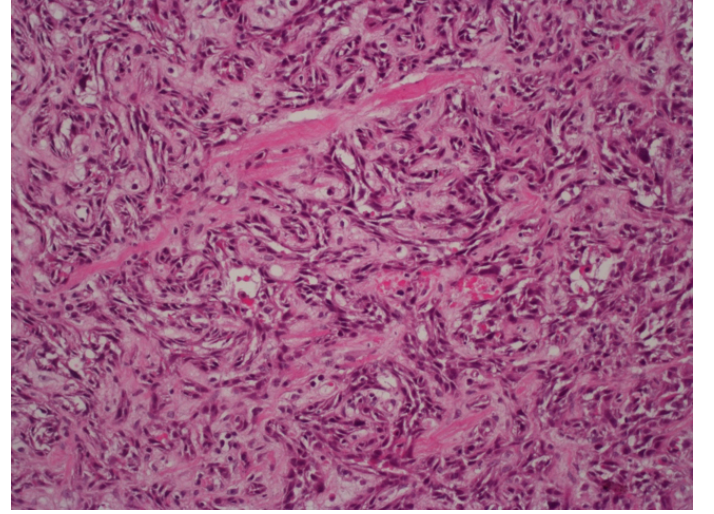
**Resim 3.** Papiller skuamöz hücreli karsinom (Geniş tabanlı egzofitik büyüme paterni gösteren papiller skuamöz hücreli karsinom ve bazalinde invaziv alan (sağ kenar) seçilebilmektedir. (HE x 100))

İğsi hücreli karsinom olgularında mikroskopik olarak iğsi hücrelerden oluşan tümör mevcuttu (Resim 4). Üç olguda invaziv, bir olguda ise in-situ SCC alanları da izleniyordu. Olgularda lenf nodu metastazı yoktu. Tedavi olarak adjuvan radyoterapi uygulandı. Olgulardan biri 3. yılda kaybedildi. Diğer 3 olgu sağ ve sağlıklıydı.



**Resim 4.** İğsi hücreli karsinom (İğsi hücrelerden oluşan tümör dokusu (a) (HE x 100) ve immunohistokimyasal olarak keratin pozitifliği (b) gözlenmektedir (AE1/AE3 x 200))

Akantolitik varyantta gland benzeri yapılar ile lümeninde akantolitik hücreler izleniyordu (Resim 5). Gerçek gland formasyonu veya müsin üretimi yoktu. Çevrede desmoplastik reaksiyon ve lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu mevcuttu. Tedavide 3 olguya kemoradyoterapi, 3 olguya da radyoterapi uygulandı. Olgulardan 4'ü ilk yıl içinde kaybedildi. Diğer 2 olgu ortalama 3 yıllık takipte sağ ve sağlıklıydı.



**Resim 5.** Akantolitik skuamöz hücreli karsinom (Geniş alanlarda gland benzeri yapılar ile lümen benzeri boşluklara dökülen (akantolitik) hücreler izlenmektedir (HE x 200))

Adenoskuamöz karsinom olgusunda tümör glottik bölgede yerleşimliydi. Makroskopik olarak egzofitik polipoid kitle şeklindeydi. Mikroskopik olarak adenokarsinom ve SCC birlikteliği mevcuttu. İki komponent birbirine yakın yerleşimliydi. İntrasellüler ve ekstrasellüler müsin mevcuttu. Tedavide radyoterapi uygulandı. Olgu 1 yıllık takipte sağ ve sağlıklıydı.

### Tartışma

Larinksin malign epitelyal tümörleri Dünya Sağlık Örgütü tarafından skuamöz hücreli karsinom (SCC), lenfoepitelyal karsinom, dev hücreli karsinom ve malign tükrük bezi tümörleri olmak üzere 4 grupta toplanmaktadır [12]. Skuamöz hücreli karsinomun ise 6 varyantı tariflenmektedir. Bunlar, verrüköz karsinom, bazaloid skuamöz hücreli karsinom, papiller skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli karsinom, akantolitik skuamöz hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinomdur. Bu varyantlar konvansiyonel SCC'ye göre daha nadir görülmekte olup mikroskopik görünümlerinin yanısıra klinik özellikleri de farklılıklar göstermektedir [13].

Verrüköz karsinom, SCC'nin metastaz yapmayan iyi diferansiye varyantıdır. İtici tarzda büyüyen egzofitik tümörlerdir. 6. ve 7. dekatlarda erkeklerde siktir. Çalışmamızda verrüköz karsinom olgularının yaş ortalaması 60'tı. Üç olgu da tütün kullanıyordu ve tümörler beklediği gibi vokal kord yerleşimliydi. Bu tümörler konvansiyonel SCC ile birlikte görülebilir. Bu hibrid tümörlerde sitolojik atipi ve irregüler invaziv kenarlar izlenir. Pür verrüköz karsinomun prognozu çok iyidir. Beş yıllık yaşama şansı %85-95'tir. Tedavi edilmezse lokal

olarak yaygın destrüksiyon yapar. Tedavi şekli olarak eksizyon önerilmektedir. Cerrahi şansı az olan olgularda radyoterapi uygulanabilir. Olgularımızdan ikisine cerrahi uygulanabilmiştir. Bu olgularda tümör pür verrüköz karsinom morfolojisindedir. Kaybedilen olgularda ölüm hastalık dışı nedenlerle gelişmiştir. Radyoterapi sonrası anaplastik transformasyon gösteren olgular literatürde tariflenmiştir. Ancak bu olguların çoğunun tanınamamış hibrid verrüköz karsinom olduğu veya doğru olmayan şekilde verrüköz karsinom tanısı alan diğer karsinom olguları olduğu ortaya konmuştur [14].

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom, SCC'nin yüksek dereceli agresif varyantıdır. Bu tümörlerin yüzey epitelinin bazalinde, proksimal duktus veya minör tükrük bezlerinde yerleşen totipotent primitif hücrelerden geliştiği düşünülmektedir [15]. Daha çok erkeklerde 60-80 yaşları arasında görülür. Olgularımızda yaş ortalaması 66,5'ti. Bu tümörler agresif, hızlı büyüyen tümörlerdir. Genellikle ileri evrede tanı alırlar ve prognozları kötüdür. Olguların 2/3 ünde bölgesel lenf nodu metastazı, %35-50'sinde uzak metastaz görülür. Metastazlar daha çok akciğer, kemikler, deri ve beyne olur. Evreler eşleştirildiğinde konvansiyonel SCC den daha agresif seyrettiği raporlanmıştır [16,17]. Çalışmamızda 6 olgunun 5'inde bölgesel lenf nodu metastazı mevcuttu. Olgularımızda uzak metastaz saptanmamış olup olguların yarısı ilk bir yılda kaybedilmiştir.

Papiller skuamöz hücreli karsinom, egzofitik papiller büyüme paterni gösteren SCC varyantıdır. 6. ve 7. dekatlarda erkeklerde siktir. Olgularımızın yaş ortalaması 60,2'yd. Alkol ve sigara etyolojik faktörlerdir. HPV literatürde değişen oranlarda raporlanmıştır [18,19]. Daha çok supraglottik bölgede görülür. Glottik bölgede daha az, subglottik bölgede nadirdir. Olgularımızda 6 supraglottik, 5 glottik tümör gözlenmiştir. Literatürde çelişkili çalışma sonuçları olsa da muhtemelen sınırlı invazyon nedeniyle konvansiyonel SCC den daha iyi prognozludur [18-22]. Onbir olgunun 2'sinde bölgesel lenf nodu metastazı saptanmıştır. Uzak metastaz gözlenmemiştir. Bu sonuçlar literatür ile uyumludur.

İğsi hücreli karsinom, bifazik tümördür. İn-situ veya invaziv SCC komponenti ve epitelyal kökenli mezenkimal görünümüli malign iğsi hücreli komponent vardır. Yedinci dekatta erkeklerde siktir. Olgularımızın yaş ortalaması 63,5'ti. En sık glottik bölgeyi tutar [23]. Olgularımızın da tümünde tümör glottik bölgede yerleşimliydi. Hastalar ses kısıklığı, havayolu tıkanması, yutma güçlüğü ile başvurur. %25 bölgesel lenf nodu metastazı, %5-15

uzak metastaz görülür [24,25]. Olgularımızda metastaz saptanmadı. Bu tümörler değerlendirilirken hem SCC hem de malign iğsi hücreli komponentin gösterilmesi ile tanı konmalıdır. SCC komponenti belirsiz ise dikkatli şekilde epitelyal diferansiyasyon aranmalıdır. Epitelyal komponent belirlenemese bile iğsi hücreli karsinom kesin olarak dışlanamaz. İğsi hücreli karsinom tanısı hala daha olasıdır, çünkü larinks sarkomları çok nadirdir. Erken evre tümörler, polipoid büyüme paterni, glottik yerleşim, sarkomatoid komponentin yüzeyel olması, önceden hastanın radyoterapi görmemiş olması iyi prognostik özelliklerdir. Beş yıllık yaşama şansı %77,7'dir [23]. Olgularımızdan biri 3. yılda kaybedilirken diğer 3 olgu 1. yıl takiplerinde sağ ve sağlıklıydı.

Akantolitik SCC'de özel bir etyolojik faktör yoktur. Supraglottik bölgede daha siktir. Gerçek gland formasyonu veya müsin üretimi izlenmez. Elektron mikroskopide skuamöz kökeni destekleyen hemidesmozomlar ve tonoflamanlar izlenir. Prognozu konvansiyonel SCC'ye benzer, ancak daha agresif olduğunu raporlayan çalışmalar da mevcuttur [26]. Olgularımız arasında 6 akantolitik SCC vardır. Olgulara radyoterapi ve kemoradyoterapi uygulanmıştır. Dört olgu 1 yıl içinde kaybedilmiştir. Diğer olgular 2 ve 3 yıllık takiplerde sağ ve sağlıklıdır.

Adenoskuamöz karsinom, nadir agresif tümörlerdir. Yüzey epitelinin bazalinde yerleşen ve divergent diferansiyasyon kapasitesi olan hücrelerden gelişir [13].

Hem skuamöz hem de adenokarsinom alanları mevcuttur. Olgular genellikle ileri evrede tanı alır. Konvansiyonel SCC den daha agresiftir, %75 bölgesel lenf nodu metastazı, %25 uzak metastaz görülür. Beş yıllık hastalısız sağ kalım şansı %36,6'dır. Çalışmamızda sadece bir adenoskuamöz karsinom tanılı hasta bulunmaktadır ve bu olgu 1. yıl takiplerinde sağ ve sağlıklıdır.

Çalışmamızda, son 7 yıllık dönemde bölümümüzde tanı alan, skuamöz hücreli karsinomun nadir görülen varyantları sunulmuştur. Çalışmamız, sunulan nadir skuamöz hücreli karsinom varyantları serilerinde en geniş olanlardan biridir. Larinksin skuamöz hücreli karsinomunun az görülen varyantlarının biyolojik davranışları farklılıklar göstermektedir. Bu tümörler multidisipliner yaklaşım ile efektif şekilde tedavi edilebilir. Alt tiplerin tanınması ve tariflenmesi uygun tedavi yaklaşımının belirlenebilmesi için gereklidir.

### **Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi**

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

## Kaynaklar

1. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2011;47:1154-8.
2. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol* 2002;15:279-97.
3. Ferster APO, Schubart J, Kim Y, et al. Association between laryngeal cancer and asbestos exposure: A Systematic Review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:409-16.
4. Sturm W, Menze B, Krause J, et al. Use of asbestos, health risks and induced occupational diseases in the former East Germany. *Toxicol Lett* 1994;72:317-24.
5. Maier H, Tisch M. Epidemiology of laryngeal cancer: results of the Heidelberg case-control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997;527:160-4.
6. Nowińska K, Ciesielska U, Podhorska-Okołów M, et al. The role of human papillomavirus in oncogenic transformation and its contribution to the etiology of precancerous lesions and cancer of the larynx: A review. *Adv Clin Exp* 2017;26:539-547.
7. Kawakita D, Lee YA, Turati F, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Int J Cancer* 2017;141:1811-21.
8. Sereg-Bahar M, Jerin A, Hocevar-Boltezar I. Higher levels of total pepsin and bile acids in the saliva as a possible risk factor for early laryngeal cancer. *Radiol Oncol* 2015;49:59-64.
9. Tutar H, Erdamar H, Köybaşıoğlu A, et al. Can bile acids be an etiological factor for laryngeal carcinoma? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2011;73:156-61.
10. Zhou J, Yang Y, Zhang D, et al. Genetic polymorphisms and plasma levels of BCL11A contribute to the development of laryngealsquamous cell carcinoma. *PLoS One* 2017 Feb 22;12:e0171116.
11. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2017. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2017. Available online. Last accessed July 13, 2017
12. Gale N, Poljak M, Zidar N. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: What is New in the 2017 WHO Blue Book for Tumours of the Hypopharynx, Larynx, Trachea and Parapharyngeal Space. *Head Neck Pathol* 2017;11:23-32.
13. Thompson LD. Laryngeal Dysplasia, Squamous Cell Carcinoma, and Variants. *Surg Pathol Clin* 2017;10:15-33.
14. Huang SH, Lockwood G, Irish J, et al. Truths and myths about radiotherapy for verrucous carcinoma of larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1110-5.
15. Raslan WF, Barnes L, Krause JR, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol* 1994;15:204-11.
16. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106:1024-35.
17. Winzenburg SM, Niehans GA, George E, et al. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119 471-5.
18. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2013;37:1349-56.
19. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1720-4.
20. Russell JO, Hoschar AP, Scharpf J. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic series. *Am J Otolaryngol* 2011;32:557-63.
21. Thompson LD, Wenig BM, Heffner DK, et al. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: a clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:718-24.
22. Suarez PA, Adler-Storthz K, Luna MA, et al. Papillary squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic and molecular study. *Head Neck* 2000;22:360-8.
23. Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective. *Laryngoscope* 2016;126:858-63.
24. Lewis JE, Olsen KD, Sebo TJ. Spindle cell carcinoma of the larynx: review of 26 cases including DNA content and immunohistochemistry. *Hum Pathol* 1997;28:664-73.
25. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, et al. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol* 2002;26:153-70.
26. Tiken EE, Öksüz DÇ, Batur Ş, et al. Acantholytic squamous cell carcinoma of larynx as an uncommon variant of squamous cell carcinoma. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2016;26:176-80.

Sorumlu Yazar: Deniz Arık, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Meşelik Kampüsü, 26480, Eskişehir, Türkiye  
E-mail: darik@ogu.edu.tr