KBB Uygulamaları 2016;4(2):45-49
doi: 10.5606/kbbu.2016.37450

Özgün Makale / *Original Article*

Transoral robotik cerrahi uygulanan baş boyun yassı hücreli kanser hastalarında human papilloma virüs insidansı

The incidence of human papillomavirus in patients with the head and neck squamous cell carcinoma treated by transoral robotic surgery

Ahmet Altıntaş,[1] Arzu Karaman Koç,[2] Kamil Hakan Kaya,[2] Yakup Yegin,[2]
Mustafa Çelik,[2] Fatma Tülin Kayhan[2]

[1]*İskilip Atıf Hoca Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, Çorum, Türkiye*
[2]*Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, baş boyun yassı hücreli karsinom (YHK) tanısı ile transoral robotik cerrahi (TORC) uygulanan hastalarda human papilloma virüs (HPV) insidansı araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Aralık 2009 - Mart 2013 tarihleri arasında larenks (n=24), oral kavite ve orofarengeal YHK (n=6) tanısıyla kliniğimizde TORC uygulanan toplam 30 hasta (28 erkek, 2 kadın; ort. yaş 66.4±13.5 yıl; dağılım 41-77 yıl) çalışmaya dahil edildi. Hastalardan alınan patolojik örneklerin parafin blokları immünohistokimyasal yöntemlerle HPV serotiplerine uygun spesifik boyalar kullanarak ışık mikroskopisi ile incelendi. Boyama sonuçları pozitif ve negatif olarak gözlendi.

Bulgular: Bu çalışmaya dahil edilen hastalarda HPV varlığını düşündürecek bir boyama saptanmadı.

Sonuç: Daha fazla hastanın dahil edildiği gelecek çalışmalarda HPV'nin varlığı ve baş boyun YHK'nin etyolojideki rolü araştırılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Human papilloma virüs; yassı hücreli karsinom; transoral robotik cerrahi.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to assess the incidence of human papillomavirus (HPV) in patients with squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck treated by transoral robotic surgery (TORS).

Patients and Methods: Between December 2009 and March 2013, a total of 30 patients with larynx (n=24), oral cavity and oropharyngeal SCC (n=6) (28 males, 2 females; mean age 66.4±13.5 years; range 41 to 77 years) who had been treated by TORS at our clinic were included in this study. The paraffin blocks of the pathological specimens taken from the patients were immunohistochemically stained with appropriate paint for specific HPV serotypes and were examined by light microscopy. The staining results were regarded as positive and negative.

Results: No staining was detected in any of the patients included in this study to make us think of the presence of HPV.

Conclusion: Future studies with larger number of patients should be done to explore the presence and the role of HPV in the etiology of the SCC of the head and neck.

Keywords: Human papillomavirus; squamous cell carcinoma; transoral robotic surgery.

Human papilloma virüs (HPV)'e bağlı baş boyun yassı hücreli kanserlerinin (BBYHK) sıklığı son yıllarda önemli ölçüde artmaktadır.[1] Her yıl yaklaşık 500.000 yeni BBYHK olgusu bildirilmektedir.[1,2] Sigara ve alkol kullanımının BBYHK için önemli risk faktörleri olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olup, HPV'nin de bu etyolojide rol oynadığına dair güncel veriler bildirilmektedir.[3] Hatta, Amerika Birleşik Devletleri'nde orofarenks YHK olgularının %45 ile %70'inin HPV ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[4] Human papilloma virüs

Geliş tarihi: 28 Kasım 2015 *Kabul tarihi:* 22 Mart 2016

İletişim adresi: Dr. Mustafa Çelik. Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, 34147 Bakırköy, İstanbul, Türkiye.
Tel: 0533 - 597 66 36 e-posta: dr.mcelik@yahoo.com

© 2016 İstanbul KBB-BBC Uzmanları Derneği Yayın Organı

enfeksiyonları da larenks karsinomlarında risk faktörü olarak ileri sürülmektedir.[2,3] Ancak larenks kanserleri ile HPV arasındaki ilişki henüz aydınlatılamamıştır. Larenksin benign ve malign lezyonlarında HPV varlığı çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir.[2-5] Larenks kanserlerinde HPV pozitifliği %22 ile %83 arasında değişirken, normal larenks mukozasında bu oran %7 ile %64 arasında bildirilmiştir.[4] Yapılan son çalışmalar, HPV pozitifliğinin orofarenks YHK prognozları için önemli bir öngörü değeri olduğunu ortaya koymaktadır.[3-5] Retrospektif çalışmalar HPV pozitif olguların tedaviye yanıt verme düzeyinin HPV negatif olgulara kıyasla daha iyi olduğunu göstermektedir.[6,7] Fakhry ve ark.[5] yaptıkları prospektif çalışmada, HPV pozitif olguların indüksiyon kemoterapi ve kemoradyoterapiden daha fazla yarar gördüklerini bildirmişlerdir. Worden ve ark.[6] yaptıkları başka bir çalışmada, orofarenks YHK HPV pozitif olgularında prognozun daha iyi seyrettiğini ve indüksiyon kemoterapi ile birlikte eşzamanlı kemoradyoterapiye yanıtın daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Ancak HPV pozitif olgularda hangi mekanizmayla daha iyi prognozun elde edildiği henüz açıklanamamıştır. Bu bilgiler daha fazla araştırma ve yeni soruların ortaya çıkmasına neden olmuştur. Prognozun belirlenmesi ve indüksiyon tedavisine yanıtın öngörülebilmesi için HPV varlığının araştırılması gerekli midir sorusu henüz yanıt bulamamıştır. Araştırmacılar, indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen olgular için alternatif tedavi yollarını araştırmaktadır.[6,7]

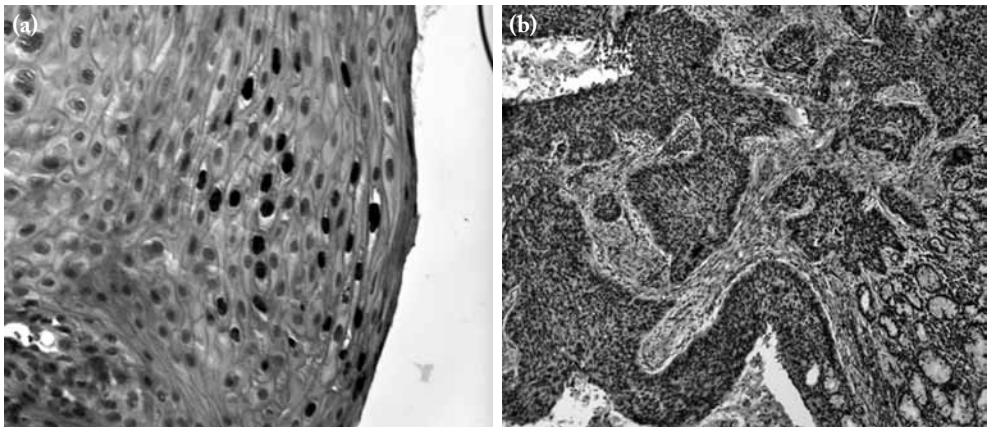
Transoral robotik cerrahi (TORC) 2005 yılında Weinstein ve O'Malley ve ark.[18] tarafından tanımlanan çok yeni bir tekniktir. Weinstein ve ark.[8] transoral yolla radikal tonsillektomi, supraglottik larenjektomi ve dil kökü rezeksiyonu ameliyatlarını tanımlamışlardır.[7-9] Daha sonra TORC ile kordektomi, nazofarenkse, orofarenkse yaklaşımlar bildirilmiştir.[8,9] Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (USFDA) 2010 yılında yetişkinlerde oral kavite, orofarenks, farenks ve larenksin benign ve malign lezyonlarında TORC'un kullanımını onaylamıştır.[10] Transoral robotik cerrahi ile; glottik/supraglottik tümörler (T_1, T_2) seçilmiş orofarengeal tümörler; (T_1, T_2, T_3, T_4) ameliyat edilebilir.[11-13] Kliniğimizde 2010 yılından beri 200'ün üzerinde başarılı TORC ameliyatı gerçekleştirildi. Robotik cerrahi daha iyi hemostaz, daha az kanama ve ağrı, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az morbidite ve kısa sürede normal oral beslenmeye başlanması gibi avantajlar sağlamaktadır. Robotik cerrahinin halen gelişme aşamasında yeni bir teknoloji olması, her hastanede bulunmaması ve maliyetinin yüksek olması en önemli dezavantajlarıdır.[9,11]

Bu çalışmada TORC ile ameliyat edilen, patoloji sonucu SHK olarak bildirilen olgularda HPV varlığı araştırıldı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde Aralık 2009 - Mart 2013 tarihleri arasında oral kavite, orafarenks ve larenks kanseri tanısıyla TORC uygulanan ve patolojik inceleme sonucu YHK bildirilen 30 hastanın (28 erkek, 2 kadın; ort. yaş 66.4±13.5 yıl dağılım 41-77 yıl) dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriteri; ameliyatın TORC ile yapılmış olması, larenks, orofarenks veya oral kavite YHK tanısı olması ve hastanın çalışmaya katılmak için onam vermesi olarak kabul edildi. Mikroskopik larengeal cerrahi (MLC) ile yapılan biyopsi sonucu YHK saptanan hastalar daha önceki yayınlarda belirtilen TORC endikasyon kriterlerine göre değerlendirildi.[9-11] Vena kava inferior invazyonu, karotis invazyonu, T_{4b} tümör, orofarenksten posterior farengeal duvarın orta hattına kadar yayılan tümörler, prevertebral fasya invazyonu, derin dil kaslarının %50'den fazla invazyonu, rezeke edilemeyecek nodal metastazı olan tümörler TORC için kontredikasyon olarak kabul edildi.

Çalışma Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkeleri uyarınca gerçekleştirildi. Tüm olgulara TORC, da Vinci cerrahi sistem (Intuitive Surgical Inc., Sunnyvale, CA, USA) ile gerçekleştirildi. Tüm hastalar aynı konsol cerrahı tarafından ameliyat edildi. Boyun diseksiyonu tüm hastalara önerildi ve TORC sonrası ilk üç hafta içinde gerçekleştirildi. Selektif veya radikal boyun diseksiyonu daha önceden belirtilen kriterlere göre uygulandı.[9] Trakeostomi hiçbir hastaya uygulanmadı. Tüm hastalar cerrahi örneklerin patolojik incelemesi sonucuna göre evrelendirildi. Tüm hastalar kulak burun boğaz doktoru, patolog, radyasyon onkolog'u, medikal onkolog ve radyolog tarafından oluşturulan baş-boyun kanserleri konseyinde değerlendirildi. Ameliyat sonrası takip konsey kararlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Cerrahi örnekler immünohistokimyasal yöntemlerle incelenerek HPV varlığı araştırıldı. Işık mikroskopik inceleme sonucunda tümörün en yaygın olduğu, nekroz ile enflamasyon içermeyen parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler elde edildi. Elde edilen kesitler deparafinizasyon işlemi sonrası üç kez beş dakika ksilen, üç kez beş dakika dereceli alkollerden ve distile sudan geçirildikten sonra antijen retrieval işlemine alındı. Antijen retrieval işlemi sonrası kesitlere daha sonra %3'lük hidrojen peroksidoz damlatılarak 15 dakika bekletildi. On dakika protein bloklama uygulandı. Human papilloma virüs (Tip 6,11,16,18,31,33,42,51,52,56,58) klon: K1h8 (Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA) kokteyl antikor uygulandı. Daha sonra primer antikor



Şekil 1. **(a)** Human papilloma virüs boyanma gösteren örnek preparattan görüntü (İmmünöhistokimyasal boyama, x40 objektif). **(b)** Human papilloma virüs boyanma göstermeyen preparattan elde edilmiş görüntü (İmmünohistokimyasal boyama, x40 objektif).

ile bir saat inkübe edildi. Daha sonra iki kez üç dakika PBS (fosfatlı tampon solüsyonu) ile yıkandı. On beş dakikalık sekonder antikor uygulamasından sonra PBS ile yıkanarak 10 dakika AEC (üç-amino-9-etilkanazol) komojene alındı. Distile su ile yıkanan kesitlerde mayer hematoksilen ile zıt boyama yapılıp su bazlı kapatma vasatı ile kapatıldı. Pozitif kontrol olarak HPV ilişkili oral mukoza lezyonu kullanıldı (Şekil 1a). Patolojik inceleme sonrası dokularda HPV saptanma durumu kaydedildi.

BULGULAR

İki hasta dışındaki diğer hastaların sigara içme öyküsü vardı. Hastaların kanser alt gruplarına göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

Glottik kanser nedeniyle ameliyat edilen hastaların hepsi $T_1N_0M_0$ (evre 1), supraglottik larenks kanseri tanısı ile ameliyat edilen hastaların üçü $T_1N_0M_0$ (evre 1), altısı $T_2N_0M_0$ (evre 2) idi. Oral kavite/orofarenks kanseri nedeniyle ameliyat edilen hastalardan tonsil kanseri nedeniyle ameliyat edilen iki hasta $T_1N_0M_0$ (evre 1) idi. Diğer oral kavite/orofarenks kanserleri de $T_1N_0M_0$ (evre 1) idi.

Boyanan kesitler ışık mikroskopisi altında incelendi. Boyanma pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Değerlendirme sonucunda YHK tanısı konulan hastaların tamamında HPV yönünden negatif boyanma saptandı (Şekil 1b).

TARTIŞMA

Baş boyun kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık %2-5'ni oluşturmaktadır ve dünyada diğer kanserlerin aksine artan bir insidansa sahiptir. Baş boyun kanserlerinin etyolojisinde rol oynayabilecek muhtemel faktörlere yönelik literatürde pek çok çalışma vardır.[1-5] Baş boyun kanserinde etyolojik faktörleri tespit etmek, diğer hastalıklarda olduğu gibi kanserden korunmayı, erken tanıyı ve doğru tedavi yöntemini bulmakta faydalı

Tablo 1
Oral kavite/orafarenks ve larenks tümörlerinin alt bölgelere göre dağılımı ve evrelemesi

	Sayı	Yüzde	TNM-Evre
Oral kavite/orofarenks tümörleri			
Tonsil tümörü	2	6.7	$T_1N_0M_0$-Evre 1
Oral kavite tümörü	4	13.3	$T_1N_0M_0$-Evre 1
Larenks tümörleri			
Kord tümörü	15	50	$T_1N_0M_0$-Evre 1
Supraglottik tümör	3	10	$T_1N_0M_0$-Evre 1
	6	20	$T_2N_0M_0$-Evre 2

TNM: Tümör, nod, metastaz.

bilgiler sağlayacaktır. Kanserden korunmada, erken tanı ve uygun tedavi ile mortalite ve morbidite önemli oranda azaltılabilecektir. Bu nedenle baş boyun kanserlerinde etyolojinin belirlenmesine yönelik çalışmalar önemlidir.

Baş boyun kanserinde de HPV etyolojisinin araştırılması son iki dekatta gündeme oturmuş bir konudur. Human papilloma virüsün birçok moleküler tanı yöntemi olmakla birlikte bunlardan en duyarlı olanı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemidir ve referans test olarak kabul edilmektedir.[13] Son yıllardaki çalışmalar HPV 16, 18, 31 ve 33 tiplerinin oral kavite/orafarenks ve larenks kanserleriyle ilişkili olduğunu göstermiştir.[14]

Çetin ve ark.[15] 47 larenks YHK hastasıyla yaptıkları çalışmada HPV varlığını, farklı boyamalar ile araştırmışlardır. Araştırmacılar hastaların histopatolojik incelemesi için PanHPV, HPV16 ve HPV18 boyaları kullanmışlar ve sonuçta: PanHPV boyası kullanıldığında, doku örneklerinin 25'inde (%53.2) pozitif boyanma, 22'sinde (%46.8) negatif boyanma; HPV16 boyası kullanıldığında, doku örneklerinin 27'sinde (%57.4) pozitif boyanma, 20'sinde (%42.6) negatif boyanma saptamışlardır. Bizim çalışmamızda, tüm olguların HPV negatif boyanması Çetin ve ark.nın[15] çalışma sonuçlarından farklılık göstermektedir. Bu farklılığın nedeni çalışmaya sadece erken evre tümör gruplarının dahil edilmiş olması, olgu sayımızın daha az olması ve farklı boyamaların kullanılması olabilir. Nitekim, Çetin ve ark.[15] üç farklı boyama kullanmış ve bu boyamalar arasında bile farklı sonuçlar elde etmişlerdir. Tural ve ark.[16] orofarenks kanserleri ile HPV arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada, HPV'ye bağlı orofarenks kanser insidansının yıllara bağlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Yazarlar HPV varlığını PZR ile araştırdıkları çalışmada, 1996-1999, 2000-2003, 2004-2007 ve 2008-2011 yılları arasında HPV insidansını sırasıyla %33, %43, %55 ve %70 olarak bildirmişlerdir. Güncel literatür bilgileri değerlendirildiğinde yapılan çalışmalar; daha genç, sigara içmeyen ve daha iyi prognoza sahip baş boyun kanserli hasta grubunda viral faktörlerden HPV'nin rol oynayabileceğini göstermektedir.[13,14]

Etyolojisinde HPV yer alan baş-boyun kanserlerinin prognozu sigara ve alkolün neden olduğu baş boyun kanserlerine kıyasla daha iyidir ve tedavisinde daha az invaziv bir cerrahi yaklaşım yeterli olabilir. Açık cerrahiye nazaran TORC daha az invaziv bir cerrahi yöntemdir. Yutmaya daha erken dönüş sağlanması, nazogastrik tüp gereksiniminin daha kısa süreli olması, daha kısa hastanede kalış sağlanması açısından hastaya daha faydalı bir yöntem olarak değerlendirilebilir.[9-11] Transoral robotik cerrahinin onkolojik sonuçlarının iyi olduğu ve morbiditeyi sınırladığı literatürde çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur.[17] Moore ve ark.[17] TORC orofarenks YHK uzun dönem sonuçlarını yayınladıkları çalışmada, TORC'un onkolojik sonuçlarının diğer cerrahi ve cerrahi dışı tedavilere kıyasla eşit veya daha iyi olduğunu belirtmiştir. Ancak TORC'un henüz sadece belli merkezlerde kullanılması, maliyet etkinliği açısından pahalı bir teknik olması yaygın kullanımını kısıtlamaktadır. Aynı zamanda halen TORC ile yapılan işlemlerin uzun dönem sonuçlarının bilinmemesi TORC için sayılabilecek dezavantajlardandır.[18,19]

Cohen ve ark.[2] baş boyun YHK'li TORC uygulanmış 50 hasta ile yaptıkları çalışmada: 37 hastada (%74) HPV pozitif, 13 hastada (%26) HPV negatif sonuç bildirmişlerdir. Yazarlar toplam sağkalım, hastalıklı ve hastalıksız yaşamı karşılaştırdıklarında HPV pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Rich ve ark.[19] TORC uygulanan 84 orofarengeal yassı hücreli kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada 69 hastada HPV pozitif, dört hastada HPV negatif sonuç bildirmişlerdir. Haughey ve ark.[20] TORC uygulanan 185 OPYHK'li hasta üzerindeki çalışmada 167 hastada HPV pozitif, 18 hastada HPV negatif sonuç bildirmişlerdir.

Ancak genel literatür bilgisinden farklı olarak bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde HPV boyanma saptanmadı. Bu çalışma Türk toplumunda TORC uygulanan baş boyun kanserlerinde HPV varlığını araştıran ilk çalışma olmasından dolayı önemli bir çalışmadır. Transoral robotik cerrahi ile tedavi edilen hastaların, evre 1-2 gibi erken evre olması, ileri evre tümörlerin tedavi dışı olmasından dolayı bu çalışmadan çıkarılacak sonucu tüm kanser olgularına genellemek tam doğru olmayacaktır. Bu durum çalışmanın genellenebilirliği açısından sınırlılık oluşturan bir faktördür. Bu çalışmanın amacı TORC ile HPV arasındaki ilişkiyi ortaya koymak değildir, TORC yapılan hastalarda HPV varlığını araştırmaktır.

Bu çalışmanın limitasyonları hasta sayısının az olması, çalışmanın retrospektif olmasından dolayı HPV saptanmasında PZR kullanılamaması, immünohistokimyasal yöntem için kullanılan kokteyl antikorların tüm HPV tiplerini içermemesi olarak sayılabilir. Ayrıca çoğu HPV enfeksiyonu geçicidir ve enfeksiyonun yamalı tarzda tutması tanı ve tiplendirmeyi güçleştirmektedir. Human papilloma virüs DNA'sının yokluğu dahi daha önceden HPV enfeksiyonunun var olmadığını kesin olarak göstermez. Ayrıca HPV'nin etyolojide saptanmamasının teknik nedenler dışında bir başka nedeni de farklı coğrafi alanlarda, farklı popülasyon-yaşam tarzı, farklı seksüel davranışlar gibi farklı etyolojilerin etkin olması olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada değerlendirilen baş boyun YHK hastalarının histopatolojik incelemelerinde HPV'ye yönelik herhangi bir boyanma saptanmamıştır. Bu HPV enfeksiyonunun olmadığını ya da immünohistokimyasal boyanmanın tek başına yetersiz kaldığını

düşündürebilir. Belki daha geniş çalışmalarda PZR gibi ileri tekniklerin de eklenmesiyle HPV varlığı ve etyolojideki rolü hakkında daha ayrıntılı sonuçlara ulaşmak mümkün olabilecektir.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. J Natl Cancer Inst 2003;95:1772-83.
2. Cohen MA, Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Feldman M, Quon H. Transoral robotic surgery and human papillomavirus status: Oncologic results. Head Neck 2011;33:573-80.
3. El-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. Am J Surg Pathol 2003;27:1463-70.
4. Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, Kowalski D, Harigopal M, Brandsma J, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. J Clin Oncol 2006;24:736-47.
5. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008;100:261-9.
6. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, et al. Chemoselection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. J Clin Oncol 2008;26:3138-46.
7. O'Malley BW Jr, Weinstein GS, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery (TORS) for base of tongue neoplasms. Laryngoscope 2006;116:1465-72.
8. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, Hockstein NG. Transoral robotic surgery: supraglottic partial laryngectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol 2007;116:19-23.
9. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Snyder W, Sherman E, Quon H. Transoral robotic surgery: radical tonsillectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:1220-6.
10. Kayhan FT, Kaya KH, Altintas A, Sayin I. Transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. J Craniofac Surg 2014;25:1422-6.
11. Kayhan FT, Kaya KH, Sayin I. Transoral robotic cordectomy for early glottic carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2012;121:497-502.
12. Chan JY, Richmon JD. Transoral robotic surgery (TORS) for benign pharyngeal lesions. Otolaryngol Clin North Am 2014;47:407-13.
13. Mydlarz WK, Chan JY, Richmon JD. The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer. Oral Oncol 2015;51:305-13.
14. Elci OC, Akpinar-Elci M, Blair A, Dosemeci M. Risk of laryngeal cancer by occupational chemical exposure in Turkey. J Occup Environ Med 2003;45:1100-6.
15. Çetin M, Çetin NK, Kırdar S, Erpek MG, Meteoğlu İ. Larinks primer skuamöz hücreli karsinomlarında human papilloma virüs sıklığı, P53 ve Ki-67 ekspresyonlarının klinikopatolojik korelasyonu. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2013;14:13-20.
16. Tural D, Elicin O, Batur S, Arslan D, Oz B, Serdengecti S, et al. Increase in the rate of HPV positive oropharyngeal cancers during 1996-2011 in a case study in Turkey. Asian Pac J Cancer Prev 2013;14:6065-8.
17. Moore EJ, Henstrom DK, Olsen KD, Kasperbauer JL, McGree ME. Transoral resection of tonsillar squamous cell carcinoma. Laryngoscope 2009;119:508-15.
18. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Cohen MA, Quon H. Transoral robotic surgery (TORS) for advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: a prospective single arm cohort study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010;136:1079-85.
19. Rich JT, Milov S, Lewis JS Jr, Thorstad WL, Adkins DR, Haughey BH. Transoral laser microsurgery (TLM) +/- adjuvant therapy for advanced stage oropharyngeal cancer: outcomes and prognostic factors. Laryngoscope 2009;119:1709-19.
20. Haughey BH, Hinni ML, Salassa JR, Hayden RE, Grant DG, Rich JT, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for advanced-stage oropharyngeal cancer: a United States multicenter study. Head Neck 2011;33:1683-94.