

Larengeal Skuamoz Hücreli Karsinomda Pulmoner Metastaz

Gülpebe Bozkurt¹, Meltem Esen Akpınar¹, Didem Rıfki², Senem Kurt Dizdar¹, Uğur Temel³, Berna Uslu Coşkun¹

ÖZET:

Larengeal skuamoz hücreli karsinomda pulmoner metastaz

Amaç: Çalışmanın amacı, larenks karsinomlu hastalarda boyun lenf nodu pozitifliği, tümör yerleşimi ve histolojik diferansiyasyon gibi faktörlerin pulmoner metastazdaki rollerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Larenks karsinomu tanısı alan 263 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Otuzdokuz hastada pulmoner metastaz saptandı.

Bulgular: En yüksek pulmoner metastaz oranı, transglottik tümörlerde saptandı (%50). Glotik tümörlerde diğer bölgelere kıyasla pulmoner metastaz oranı çok düşüktü ($p=0.003$). Boyun evresi N2-N3 olan hastalarda pulmoner metastaz oranı, N1 olan hastalardan anlamlı olarak daha yüksekti. Az diferansiyasyonlu tümörlerde pulmoner metastaz oranı anlamlı olarak artmıştı ($p=0.001$).

Sonuç: Boyun lenf nodu pozitif olan, tümörü transglottik yerleşimli olup orta veya az diferansiyasyonlu olan larenks tümörü hastaları pulmoner metastaz açısından dikkatli takip edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Larenks karsinomu, lenf nodu, pulmoner metastaz

ABSTRACT:

Pulmonary metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma

Objective: To identify the factors associated with pulmonary metastasis, such as lymph node positivity, tumour location and histological differentiation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma (scc).

Material and Methods: This study is designed as retrospective cohort study. Data from 263 patients diagnosed with laryngeal scc were reviewed retrospectively. Pulmonary metastasis was observed in 39 of these patients.

Results: The transglottic tumors had the highest pulmonary metastasis rate (%50). The pulmonary metastasis rate was significantly lower in patients with glottic tumors than those with tumors in other regions ($p=0.003$). The pulmonary metastasis rate was higher in lymph node-positive patients than in lymph node-negative patients. Pulmonary metastasis rate was significantly higher among patients with N2-N3 stage lymph nodes compared to those with N1 stage lymph nodes. Pulmonary metastasis rate is also increased significantly among patients with histologically poorly differentiated tumors ($p=0.001$).

Conclusion: The laryngeal cancer patients with positive lymph node, with transglottic tumour and with poorly/moderately differentiated tumour should be monitored carefully and followed up closely for possible pulmonary metastasis.

Keywords: Larynx carcinoma, lymph node, pulmonary metastasis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(4):303-8



¹Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, İstanbul - Türkiye

²Famagusta Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Famagusta - Cyprus

³Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:
Gülpebe Bozkurt,
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-532-558-6990

E-posta / E-mail:
gptalayhan@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
April 28, 2016 / 28 Nisan 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:
August 5, 2016 / 5 Ağustos 2016

GİRİŞ

Larengeal skuamöz hücreli tümörler, tanı konulmuş malig niteler arasında %2.4'lük bir oranla nispe-

ten sık görülen tümörler arasında yer alır. Baş boyun bölgesinde tiroid kanserinden sonra ikinci sıklıkla görülen tümördür ve en sık orta-ileri yaş erkeklerde görülür.

Larenks kanseri servikal lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindedirler, ama hematojen metastaz da mümkündür. Çoğu hastada radyoterapi olsun olmasın cerrahi tedavi lokorejyonel kontrolü sağlamada yeterliyken, uzak metastaz görülebilir. Bildirilen uzak metastaz oranı %3-8 iken, postmortem çalışmalarda bu oran %34-57'lere ulaşmaktadır. Uzak metastazdaki bu yüksek oran, radyolojik değerlendirmelerde saptanabilir olmayan subklinik metastazlara bağlı olabilir.

Larenks kanserinin lokorejyonel kontrolünü sağlamada kombine kemoradyoterapi ve cerrahi yaklaşımlar uzun yıllardan beri kullanılmaktadır. Yeni cerrahi tekniklerin başarılı sonuçları, radyoterapi ve kemoterapideki ilerlemeler sayesinde lokorejyonel kontrolde gelişmeler sağlansa da, uzak metastazlar giderek artan bir problem teşkil etmektedir. Daha etkili tedavi stratejileri geliştirirken beraberinde hastadaki uzak metastaz riskini de göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Uzak metastaz, nodüler metastazın direk bir etkisidir, ancak, lokorejyonel kontrol (4-6), primer bölge (5,7), histolojik grade (8), lokal ve/veya bölgesel uzanım (5,6,9) ve immunolojik kapasite (9) gibi diğer prognostik faktörler de uzak metastaz gelişiminde suçlanırlar.

Klinik ve postmortem çalışmalar, larenks kanserli hastalarda akciğerlerin en sık uzak metastaz saptanan bölge olduğunu bildirmişlerdir (10,11). İkinci en sık bölge kemik (3,12) olmakla beraber otopsi çalışmalarında karaciğer (5,13) de sık metastaz bölgesi olarak bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı, larenks kanserli bir grup hastanın tedavi süreciyle ilgili deneyimlerimizi gözden geçirmek ve boyun lenf nodu pozitifliği, primer tümör yerleşimi ve histolojik diferansiyasyon gibi pulmoner metastazla ilgili faktörleri saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde 2006-2013 yılları arasında larenks kanseri tanısı alan 263 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Sadece tanı konulan (n=5), insitu karsinom tanısı alan (n=14), pulmoner tümörü ikinci primer olarak düşünülen (n=3), lökorejyonel nüksü olan (n=16) ve klinik verilerinin tamamına ulaşamayan (n=17) hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Geri kalan 208 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik verilerinden, boyuna yönelik manyetik rezonans (MR) görüntüleme sonuçları, direkt laringoskopi, posteroanterior akciğer röntgeni, şüpheli durumlarda ultrason eşliğinde ince iğne aspirayon biyopsisi (İİAB) sonuçlarına ulaşıldı. Uzak metastaz riski olan hastalarda (≥ 3 cm veya bilateral lenf nodu metastazı, ≥ 6 cm lenf nodu olması, alt juguler lenf nodlarına metastaz) Flurodeoksiglukoz-pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET-CT) ve kontrastlı toraks BT (14) görüntülemeler istendi. Akciğer grafisinde şüpheli lezyonu olan ve ileri evre (T3 ve T4) larenks ca. Olan hastalarda da toraks BT istendi. Bronkoskopi ve spirometri sonuçları kaydedildi. Primer tümör yayılımı, tümör diferansiyasyonu ve pozitif lenf nodu sayısı gibi tümör özellikleri de kaydedildi.

Larenks kanserinde en sık uzak metastaz görülen bölge akciğerler olduğu için, bu çalışmada pulmoner metastaz oranını saptamayı hedefledik.

Akciğerdeki lezyonları metastaz ve ikinciprimer tümörü olarak ayırmada histoloji, grade, TNM evresi, aradaki süre, oluşum yeri ve sayısı, lezyonların yayılımı ve lökorejyonel nüksü içeren parametreler kullanıldı (15,16). Bu parametreler aşağıdadır:

- 1- Lökorejyonel nüks veya Evre 3-4 akciğer lezyonu.
- 2- Lezyonların periferik yerleşimi veya multipl olması.
- 3- Larenks ca. tanısı ile akciğer lezyonunun radyolojik olarak saptanması arasındaki süre (3 yıldan kısa)

Protokol etik kurul ve araştırma komitesi tarafından onaylandı, CEP No.565/29.09.'15. Hastaların çalışma ile ilgili aydınlatılmış onam formları alındı.

İstatistiksel Analiz

Toplanan veriler SPSS istatistiksel yazılım (SPSS 13 for Mac, SPSS Inc, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi. Verilerin tanımlayıcı değerleri frekans ve oran değerleri ile hesaplandı. Farklılıkları belirlemede ki-kare ve Fisher's test kullanıldı. Kategorik değişkenler olasılık oranı ile hesaplandı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi.

Tablo-1: Başvurudaki tümör özellikleri

		n	%
Boyun lenf nodu	(+)	93	45
	(-)	115	56
Boyun evresi	N1	56	27
	N2	31	15
	N3	6	3
Histolojik diferansiasyon	Az	25	12
	Orta	135	65
	İyi	48	23
Evre	T1a	27	12
	T1b	29	13
	T2	56	27
	T3	72	35
	T4a	21	10
	T4b	3	1

Tablo-2: Tümör yerleşimi

Tümör yerleşimi	n	%
Glottik	104	50
Supraglottik	81	39
Transglottik	22	11
Subglottik	1	0

Tablo-3: Operasyon tipleri

Operasyon tipleri	n	%
Supraglottik larenjektomi	50	24
Total larenjektomi	36	17
Suprakrikoid larenjektomi	29	14
Kordektomi	27	13
Frontolateral larenjektomi	24	12
Vertikal hemilarenjektomi	21	10

SONUÇLAR

Hasta Populasyonu

Çalışmaya 208 hasta (190 erkek ve 18 kadın; ortalama yaş, 60.3 yıl) dahil edildi. Ortalama takip süresi 2 sene (ortalama 36.7 ay) idi. Toplamda, %46 (n=94) (%27 (n=56) N1, %15 (n=31) N2, ve %3 (n=6) N3) hastada, AJCC larenks kanseri sınılamasına göre radyolojik ve/veya klinik olarak boyun metastazı tanısı konuldu (17) (Tablo-1). Klinik olarak palpabl lenf nodu olan bir hastanın patoloji sonucu reaktif hiperplazi olarak geldi.

Hastaların yaklaşık %39'unda supraglottik (n=81), %50 (n=104)'sinde glottik, %0 (n=1)'nda subglottik ve %11 (n=22)'nde transglottik kanser mevcuttu (Tablo-2). Bu hastaların %25'i T1 (n=56), %27'si T2 (n=56), %35'i T3 (n=72), ve %11'i T4 (n=24) evre olarak değerlendirilmişti (Tablo-1).

Kordektomi (n=27, %14), frontolateral larenjektomi (n=24, %12), vertikal hemilarenjektomi (n=21, %11), supraglottik horizontal larenjektomi (n=50, %26), suprakrikoid larenjektomi (n=29, %15) ve total larenjektomi (n=36, %17) uygulanan operasyonlar idi (Tablo-3). Yüzsekseneyedi (%90) hasta ameliyat edildi. Yirmibir hasta çeşitli sebeplerden dolayı radyoterapi veya kemoradyoterapiye yönlendirildi.

Supraglottik, suprakrikoid ve total larenjektomi (n=115) operasyonları uygulanan tüm hastalara primer tümör rezeksiyonu ile beraber boyun diseksiyonu da uygulandı. Boyun diseksiyonlarına gelince,

level 2-4 boyun diseksiyonu her hastaya olmak üzere, gerektiği durumda da, perioperatif bulgulara göre level 1 (n=3) ve level 5 (n=15), subglottik invazyonun olduğu ilerlemiş glottik tümörlerde (n=9) ve subglottik tümörlerde (n=1) paratrakeal lenf nodu (level 6) (n=10, %11) diseksiyonu da eklendi. Patolojik olarak lenf nodunda metastaz saptanan hastalar (n=93, %44), ektrakapsüler yayılım veya perinöral invazyona bakılmaksızın postoperatif radyoterapiye yönlendirildi. Hastaların takibi, 6 ayda bir direk akciğer röntgeni ve gerektiğinde toraks BT ile yapıldı. Üç hasta kontrollere gelmedi ve hastaların %18'inde (n=39) akciğerde skuamoz hücreli karsinom metastazı saptandı. Primer tanıdan ile akciğer metastazı tanısı arasındaki süre 34 hastada ortalama 11.8 ay idi. Beş hastada pulmoner metastaz tanısında saptandı ve bu hastalar cerrahi yerine kemoterapi ve radyoterapiye yönlendirildi.

Neredeyse tüm hastalar (n=203, %98) sigara içiciydi. Sigara içicilerinde sigara içme miktarı 10-150 paket/yıl (ortalama 56 paket/yıl) idi.

Larenks cerrahisinden sonra pulmoner metastaz gelişen hastalarda çeşitli tedavi yöntemleri (kemoterapi/radyoterapi/radyocerrahi/metastazektomi) uygulandı.

Tümör Yerleşimi, Lenf Nodu Pozitifliği ve Evrelemesi, Tümör Diferansiasyonu

Pulmoner metastaz, en yüksek oranda sırasıyla transglottik (%50) ve supraglottik (%21) yerleşimli

Tablo-4: Çeşitli parametrelerin iki grup arasındaki farklılığı

		Pulmoner		Pulmoner		p
		Metastaz (+)		Metastaz (-)		
		n	%	n	%	
Tümör yerleşimi	Glottik	11	11	93	89	0,003
	Subglottik	0	0	1	100	1,000
	Supraglottik	17	21	64	79	0,509
	Transglottik	11	50	11	50	0,000
Boyun lenf nodu	(+)	30	33	63	67	0,000
	(-)	9	8	106	92	
Boyun evresi	N1	3	5	53	95	0,000
	N2	22	71	9	29	
	N3	5	83	1	17	
Histolojik diferansiasyon	Az	10	40	15	60	0,001
	Orta	27	20	108	80	
	İyi	2	4	46	96	

larenks tümörü olan hastalarda görüldü. Transglottik tümörü olan hastalarda pulmoner metastaz oranı, diğer bölge yerleşimli tümörlere göre anlamlı olarak fazlaydı ($p=0.000$). Glottik tümörü olan hastalarda pulmoner metastaz oranı, diğer bölge yerleşimli tümörlere göre anlamlı olarak az idi ($p=0.003$).

Lenf nodu pozitif olan hastalarda pulmoner metastaz oranı, lenf nodu negatif olan hastalarda göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$) (Table-4). Lenf nodu tutulum evresi N2-3 olan hastalarda pulmoner metastaz oranı, lenf nodu tutulum evresi N1 olan hastalarda göre anlamlı olarak fazlaydı ($p<0.05$) (Tablo-4).

Lef nodu tutulum evresi N0 olan hastalarda pulmoner metastaz oranı %8 iken, N (+) hastalarda bu oran %33 idi ($p=0.000$) (Tablo-4).

Az diferansiye tümörlerde pulmoner metastaz oranı anlamlı olarak artmıştır ($p=0.001$) (Tablo-4).

TARTIŞMA

Baş boyun kanserlerinde boyun lenf nodu metastazı ile uzak metastaz birlikteliği ve ilişkisi bilinmektedir. Bizim çalışmamızda boyunda lenf nodu metastazı olan hastalarda akciğer metastazı oranları istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu sonuç yapılan diğer çalışmalarla paralellik göstermektedir (6,8).

Baş boyun kanserli hastalarda klinik olarak tesbit edilen uzak metastaz oranları %4-25 olarak rapor edilmiştir. Uzak metastaz genellikle bölgesel veya nodal metastaz sonrası görülmektedir ve nodal

metastaz varlığı uzak metastaz gelişme ihtimalini yaklaşık üç kat kadar arttırmaktadır (11,18).

Tümör evresi ile uzak metastaz ilişkisi geçmiş çalışmalarda değerlendirilmiştir, (6,18) nodal evre ile uzak metastaz ilişkisinin daha belirgin olduğu görülmüştür (6,8). Boyunda birden fazla palpe edilebilir lenf nodu olan hastalarda uzak metastaz riskinin, tek lenf nodu tutulumu olan hastalara göre artmış olduğu görülmüştür (3,5,19). Yüksek nodal evre, metastatik lenf nodu sayısı, alt boyun bölgelerinin (level 4-5) tutulumu ile uzak metastaz varlığı arasında yakın ilişki bulunduğu ve boyunda 3 ya da daha fazla metastatik lenf nodu mevcudiyetinde uzak metastaz riskinin %50'ye çıktığı görülmüştür (12). Bizim çalışmamızda da N2 ve N3 evre hastalarda uzak metastaz oranlarının N1 evre hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür ($p=0.000$). Kotwall ve arkadaşları bizim çalışmamızdan farklı olarak N2 ve N3 evre hastalar ile N0 evre hastalar arasında uzak metastaz açısından fark olmadığını ve tümör evresinin uzak metastaz riskini belirlemede nodal evreden daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Üst boyun bölgelerinin ya da alt boyun bölgelerinin tutulumunun veya ekstra kapsüler yayılım gibi diğer nodal özelliklerin ise uzak metastaz oranlarını belirgin şekilde etkilediği rapor etmişlerdir (20,21).

Çeşitli çalışmalarda tanı ile uzak metastazın belirlenmesi arasında geçen süre yaklaşık olarak 9 ile 12 ay arasındadır (8). Merine ve arkadaşları klinik olarak ayırt edilebilir uzak metastazların hastaların %80'inde, tanıdan sonraki ilk 2 yıl içerisinde saptandığını

rapor etmişlerdir (6). Biz çalışmamızda uzak metastazların tanıdan ortalama 11.8 ay sonra saptanabildiğini gördük. Tanı anındaki uzak metastaz oranının %12 (n=5) olduğunu gördük.

Uzak metastaz gelişimi ile ilişkili bir çok farklı risk faktörü mevcuttur. En bilinen risk faktörü tümörün primer bölgesinin yeridir (22,23). Bhatia ve arkadaşları (3) en yüksek uzak metastaz riskinin (%9.1) supraglottik bölge kanserlerinde olduğunu göstermişlerdir. Başka bir çalışmada da hipofarengeal bölge ve supraglottik bölge kanserlerinin uzak metastaz açısından diğer bölge kanserlerine göre daha yüksek riske sahip olduğu gösterilmiştir (22). Tümör bölgesinin uzak metastaz gelişimi için bir risk faktörü olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (4,9). Bizim çalışmamızda transglottik tümörü olan hastalarda akciğer metastaz riskinin, larenksin diğer bölgelerinde kanseri olan hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Glottik bölge tümörlerindeki uzak metastaz oranlarının ise larenksin diğer bölge tümörlerine göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmüştür. Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda supraglottik bölge tümörleri ile glottik bölge tümörleri arasında akciğer metastaz oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bazı çalışmalar, baş boyun yassı hücreli kanser olgularında bölgesel nüksün uzak metastaz riskini arttırdığını göstermiş (6,8) ve bölgesel kontrolün uzak metastaz riskini belirlemede temel nokta olduğu belirtmişlerdir (5,6). Leon ve arkadaşları (22) bölgesel tümör kontrol sağlanmış hastaların %5'inde, bölgesel kontrol sağlanmamış hastaların ise %18'inde uzak metastaz görüldüğünü rapor etmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde bölgesel nüks görülmemiştir ve bölgesel kontrole rağmen 39 hastada (%18) uzak metastaz saptanmıştır. Fortin ve arkadaşları (24) değişik bölgeleri kapsayan baş boyun kanserli hastalarda tümörün histolojik derecesi ile uzak metastaz oranları arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Kötü diferansiyasyon

kanserlerin uzak metastaz yapma eğiliminin iyi diferansiyasyon kanserlere göre daha fazla olduğunu düşünlümlenmektedir (8,13). Çalışmamızda da tümörün histolojik derecesi düştükçe pulmoner metastaz oranlarının arttığı görülmüştür. Histolojik derece ile uzak metastaz arasında ilişki olmadığını gösteren yayınlar da bulunmaktadır (25,26).

Uzak metastaz varlığı prognozu kötü yönde etkilemektedir. Tedavinin birincil amaçlarından biri uzak metastazın önlenmesidir bu nedenle baş boyun kanserli hastaların akciğer metastazı açısından takip edilmesinin önemi vurgulanmalıdır. En iyi takip programı henüz belirlenmemiştir. Yüksek riske sahip baş boyun kanserli hastalarda takipte ilk iki yıl bilgisayarlı tomografi ile yıllık tarama önerilmektedir (27).

Hasta sayımızın düşük olması çalışmamızdaki temel kısıtlayıcı noktadır. Çalışmamız tek merkezli bir çalışmadır. Daha kesin sonuçlara ulaşmak için daha büyük hasta sayıları ile yapılacak prospektif, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda az diferansiyasyon veya transglottik tümörü bulunan hastalarda ya da boyunda lenf nodu metastazı bulunan hastalarda pulmoner metastaz riskinin arttığını gördük. Bu özelliklere sahip hastaların pulmoner metastaz açısından daha ayrıntılı incelenme ve daha yakın takip gerektirdiğini düşünmekteyiz. Maalesef ki uzak metastazın erken saptanması her zaman tam bir iyileşmeyi getirmemektedir. Metastatik hastalarda genellikle küratif tedavi sağlanamamakta ve palyatif tedavi yöntemleri denenmektedir (28).

Disclosure of potential conflict of interest: The authors have declared that they have no conflict of interest.

Acknowledgement: We gratefully acknowledge the efforts of the Department of Pathology: Their invaluable assistance made this work possible.

KAYNAKLAR

1. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope* 2008; 118: 1003-13. [CrossRef]
2. Spector GJ. Distant metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *ORL J, Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 224-8. [CrossRef]
3. Bhatia R, Bahadur S. Distant metastasis in malignancies of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1987; 101: 925-8. [CrossRef]
4. Zbaren P, Lehmann W. Frequency and sites of distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. An analysis of 101 cases at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 762-4. [CrossRef]

5. Leibel SA, Scott CB, Mohiuddin M, Marcial VA, Coia LR, Dawis LW et al. The effect of local-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the head and neck. Results of an analysis from the RTOG Head and Neck Database. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1991; 21: 549-56. [\[CrossRef\]](#)
6. Merino OR, Lindberg RD, Fletcher GH. An analysis of distant metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 1977; 40: 145-51. [\[CrossRef\]](#)
7. Papac RJ. Distant metastases from head and neck cancer. *Cancer* 1984; 53: 342-5. [\[CrossRef\]](#)
8. Troell RJ, Terris DJ. Detection of metastases from head and neck cancers. *Laryngoscope* 1995; 105: 247-50. [\[CrossRef\]](#)
9. Schantz SP, Goepfert H. Multimodality therapy and distant metastases. The impact of natural killer cell activity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1207-13. [\[CrossRef\]](#)
10. Spector GJ. Distant metastases from laryngeal and hypopharyngeal cancer. *ORL J, Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 224-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope* 2001; 111: 1079-87. [\[CrossRef\]](#)
12. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJP, van der Waal I, Snow GB. Regional lymph node involvement and its significance in the development of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 452-6. [\[CrossRef\]](#)
13. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987; 154: 439-42. [\[CrossRef\]](#)
14. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2000; 110: 397-401. [\[CrossRef\]](#)
15. Lefor AT, Bredenberg CE, Kellman RM, Aust JC. Multiple malignancies of the lung and head and neck. Second primary tumor or metastasis? *Arch Surg* 1986; 121: 265-70. [\[CrossRef\]](#)
16. Rott T, Luzar B, Sorli J. Bronchopulmonary changes after laryngeal cancer treatment-differentiation between metastatic laryngeal and second primary cancer. *Acta Otolaryngol Suppl* 1997; 527: 167-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Larynx. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al, eds: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. p.57-62. [\[CrossRef\]](#)
18. Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA. Patterns of spread of distant metastases in head and neck carcinoma. *Cancer* 1974; 33: 127-33. [\[CrossRef\]](#)
19. Matsuo JMS, Patel SG, Singh B, Wong RJ, Boyle JO, Kraus DH et al. Clinical Nodal Stage Is an Independently Significant Predictor of Distant Failure in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *Ann Surg* 2003; 238: 412-22.
20. Lefor AT, Bredenberg CE, Kellman RM, Aust JC. Multiple malignancies of the lung and head and neck. Second primary tumor or metastasis? *Arch Surg* 1986; 121: 265-70. [\[CrossRef\]](#)
21. Chung KY, Mukhopadhyay T, Kim J, Casson A, Ro JY, Goepfert H, et al. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Res* 1993; 53: 1676-83.
22. León X, Quer M, Orús C, del Prado Venegas M, López M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head Neck* 2000; 22: 680-6. [\[CrossRef\]](#)
23. Li X, Di B, Shang Y, Zhou Y, Cheng J, He Z. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1348-53. [\[CrossRef\]](#)
24. Fortin A, Couture C, Doucet R, Albert M, Allard J, Tetu B. Does histologic grade have a role in the management of head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2001; 19: 4107-16.
25. Mohit-Tabatai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation between thickness of floor of mouth stage I and stage II cancers to regional metastasis. *Am J Surg* 1986; 152: 351-3. [\[CrossRef\]](#)
26. Close CG, Burns DK, Reisch J, Schafer SD. Microvascular invasion in cancer of the oral cavity and oropharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 1191-5. [\[CrossRef\]](#)
27. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, Haigentz Jr M, Takes RP, Silver CE, et al. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013; 270: 1569-80. [\[CrossRef\]](#)
28. Haigentz M Jr, Hartl DM, Silver CE, Langendijk JA, Strojan P, Paleri V, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part III. Treatment. *Oral Oncol* 2012; 48: 787-93. [\[CrossRef\]](#)