



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERLERİNİN ANATOMİK ALT
GRUPLARINDA *SET-DOMAIN CONTAINING 2 (SETD2)*
GENİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ VE
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyfettin ASLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat ULUSAN

EŞ DANIŞMAN

Prof. Dr. Semra DEMOKAN

İSTANBUL

Kasım 2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BAŞ-BOYUN KANSERLERİNİN ANATOMİK ALT
GRUPLARINDA *SET-DOMAIN CONTAINING 2 (SETD2)*
GENİNİN EKSPRESYON DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ VE
KLİNİKOPATOLOJİK PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Seyfettin ASLAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Murat ULUSAN

EŞ DANIŞMAN

Prof. Dr. Semra DEMOKAN

İSTANBUL

Kasım 2022

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi, görgü ve tecrübesiyle bana yol gösteren, baş-boyun kanserlerinin tedavisine adanmış paha biçilmez cerrahi becerisini her fırsatta büyük bir mütevazilik ile benimle paylaşan, tez çalışmamın danışmanlığını üstlenen; planlanması ve yürütülmesinde sonsuz emekleri olan, meslek hayatımın bu aşamadan sonraki kısmında da kendisini bir öğrencisi olarak takip etmeye devam edeceğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Murat ULUSAN'a,

Tez konumun belirlenmesi, çalışma planının yapılması, ilgili başvuruların tamamlanması, deneysel aşamaların uygulanması ve yazım aşamasında son hâline dönüştürülmesinde olağanüstü emekleri ve sonsuz katkıları olan, benim gibi birçok tıpta uzmanlık öğrencisinin yanı sıra onlarca doktora ve yüksek lisans öğrencilerinin tez çalışmalarına dahil olarak kendilerine ışık tutmuş, baş-boyun tümörlü hastalarımızın tümör dokularının toplanarak tez çalışmamda olduğu gibi kansere giden süreçte rol alan genetik mekanizmaların incelenebilmesi için kıymetli hocam Sayın Doç. Dr. Murat ULUSAN ile birlikte adeta bir 'hazine' oluşturulmasını sağlayan ve bu 'hazine' ile literatüre yön vereceğine inandığım, meslek hayatımın bundan sonraki kısmında da takip etmeye devam edeceğim değerli eş danışman hocam; İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı Deneysel ve Moleküler Onkoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra DEMOKAN'a,

Tez çalışmamın hemen her aşamasında desteğini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Görevlisi Sayın Sena ŞEN'e,

Uzmanlık eğitimim süresince, beni; sadece bir parçası olmaktan bile gurur duyduğum, ömür boyu bizzat icra etmekten ise onur duyacağım tıp hekimliği mesleğine, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları & Baş-Boyun Cerrahisi uzmanlığına hazırlayan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. M. Nesil KELEŞ TÜREL'e, Sayın Prof. Dr. Ö. Erkan KIYAK'a, Sayın Prof. Dr. Kemal DEĞER'e, Sayın Prof. Dr. Yahya GÜLDİKEN'e, Sayın Prof. Dr. İsmet ASLAN'a, Sayın Prof. Dr. Yusufhan SÜOĞLU'na, Sayın Prof. Dr. K. Serkan ORHAN'a, Sayın Prof. Dr. Bora BAŞARAN'a, Sayın Doç. Dr. Şenol ÇOMOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. Beldan POLAT'a, Sayın Doç. Dr. Mehmet ÇELİK'e, Sayın Doç. Dr. Levent AYDEMİR'e, Sayın Uzm. Dr. Cömert ŞEN'e, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Said SÖNMEZ'e

Asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım ve üzerimde emekleri olan ekip arkadaşlarım Uzm. Dr. Erkan ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Bayram ŞAHİN'e, Uzm. Dr. Meltem BOZACI KILIÇOĞLU'na, Uzm. Dr. Saim PAMUK'a,

Ekip arkadaşlarım içerisinde en uzun süre birlikte çalıştığım, kendisiyle hem iş hem de iş dışı çokça paylaşım yaptığım, tez çalışmamın resimlerinin çiziminde de desteğini esirgemeyen kıdemlim Uzm. Dr. Hakan KARA'ya,

Tıpta uzmanlık eğitimine benden sonra başlayan ve birlikte çalışmaktan mutluluk ve gurur duyduğum ekip arkadaşlarım Dr. Erdiç UYSAL'a, Dr. Kağan AVCI'ya, Dr. Utkucan AYESER'e, Dr. Abdullah ÇETİN'e, Dr. Mehmet Furkan KURŞUN'a, Dr. Kerem MUSLU'ya, Dr. Onur ÖZÇELİK'e ve Dr. Cafer KARAKUŞ'a,

Son olarak; emekleri sonsuz ve karşılıksız olan, bugüne kadar kendime kattıklarımın ve bundan sonra da katacaklarımın gerçek mimarı olan, eğitimim nedeniyle yıllarca ihmal ettiğim, kendime hasret bıraktığım annem Fatma KARACA'ya, kardeşlerim Sebahaddin ASLAN ve Sinan ASLAN'a, güç ve desteklerini hep yanımda hissettiğim, eğitim hayatımın her aşamasını gurur ve onurla takip ettiklerine tanık olduğum Hasan KARACA ve Hüseyin KARACA'ya,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez projesi İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından (İ.Ü.BAP-TTU-2022-38915) desteklenmiştir.

Dr. Seyfettin ASLAN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
RESİMLEMELER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
I. GİRİŞ.....	5
II. GENEL BİLGİLER.....	7
A. ORAL KAVİTE	15
1. Oral Kavite Anatomisi	15
a. Arteriovenöz Anatomi	16
2. Oral Kavitenin Anatomik Bölümleri.....	17
a. Dudaklar	17
b. Alveolar Kenarlar	18
c. Dil (Oral Kısım)	19
d. Retromolar Trigon.....	21
e. Ağız Tabanı	21
f. Bukkal Mukoza	22
g. Sert Damak	22
3. Oral Kavite Kanserleri	22
a. Epidemiyoloji	22
b. Etyoloji ve Risk Faktörleri	23
c. Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları	23
d. Oral Kavite Kanserlerinin Anatomik Alt Grupları.....	23
(1). Dudak Kanseri	23
(2). Alveolar Kenar Kanseri	26
(3). Dil (Oral Kısım) Kanseri	29
(4). Retromolar Trigon Kanseri.....	31
(5). Ağız Tabanı Kanseri	31
(6). Bukkal Mukoza Kanseri	32
(7). Sert Damak Kanseri	34
f. Oral Kavite Kanserinde Evreleme	35
g. Oral Kavite Kanserlerinde Prognoz	35
B. LARENKS.....	39
1. Larenks Anatomisi ve Embriyolojisi	39

a. Embriyoloji.....	39
b. Anatomi	40
2. Larenks Kanseri Epidemiyolojisi	43
3. Larenks Kanseri Etyoloji ve Risk Faktörleri	44
4. Larenks Kanseri Patolojisi	45
a. Larenks Skuamöz Hücreli Karsinomu Varyantları	46
(1). Verrüköz Karsinom	46
(2). Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom	47
(3). İğsi Hücreli Karsinom (Sarkomatoid Karsinom).....	47
(4). Adenoskuamöz Karsinom.....	48
(5). Akantolitik Skuamöz Hücreli Karsinom	48
(6). Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom	48
(7). Lenfoepitelyal Karsinom	49
(8). Berrak Hücreli Karsinom.....	49
(9). Testisin Nükleer Proteini (Nuclear Protein in Testis – NUT) Orta Hat Karsinomu	49
5. Larenks Kanseri Klinik Başvuru	49
6. Larenks Kanseri Tanı ve Değerlendirme.....	52
7. Laringeal Öncü Lezyon; Displazi ve Yönetimi.....	55
8. Larenks Kanseri Evreleme	56
9. Larenks İkinci Primer Tümörleri	61
10. Larenks Skuamöz Hücreli Karsinomunda Tedavi	62
a. Glottik Bölge SCC'nin Tedavisi	63
b. Supraglottik Bölge.....	69
c. Subglottik Bölge	73
11. Larenks Kanseri Cerrahi Dışı Tedavi (Organ Koruma Protokolü)	73
12. Larenks Kanseri Cerrahi Dışı Tedavi Sonrası Boyun Yönetimi	74
13. Rekürren veya Rezidüel Larenks Karsinomunun Tedavisi.....	74
14. Larenks Kanseri Prognoz ve Prognostik Öngörücüler	76
a. Hastalığa Ait Faktörler	76
e. Hastaya Ait Faktörler	77
15. Larenks Kanseri Tedavi Sonrası Hasta Takibi	77
C. PAROTİS.....	78
D. OROFARENKS	85
1. Anatomi	85
2. Orofarenks Skuamöz Hücreli Karsinomu	87
E. HİPOFARENKS	94

1. Anatomi	94
2. Epidemiyoloji	95
3. Etyoloji	96
4. Klinik Değerlendirme	96
5. Evreleme	97
6. Tedavi	97
F. SET-DOMAIN CONTAINING-2 (SETD2) GENİ	100
G. BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇ ÇALIŞMALARI	102
III. AMAÇLAR	110
A. ANA AMAÇLAR	110
B. ALT AMAÇLAR	110
IV. GEREÇ VE YÖNTEM	111
A. GEREÇLER	111
1. Hasta Seçim Kriterleri	111
2. Kullanılan Cihazlar	111
3. Kullanılan Kimyasal Maddeler	112
4. Kullanılan Kimyasal karışımlar	112
B. YÖNTEMLER	113
1. Örnek Toplama ve Eldesi	113
a. Tükürük Eldesi	113
b. Serum Eldesi	114
c. Doku Eldesi	114
2. RNA izolasyon işlemi	114
3. cDNA sentezi	114
4. Primer Tasarımı	115
5. QRT-PCR Yöntemi ile Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi	117
C. VERİ ANALİZİ	118
V. BULGULAR	118
1. Baş-Boyun Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri	118
2. SETD2 Geninin Ekspresyon Analizi Sonuçları	120
VI. TARTIŞMA	141
VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	146
VII. KAYNAKLAR	147
VIII. EKLER	168
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	168

RESİMLEMELER DİZİNİ

RESİM 1. DIŞ PROTEZİ KULLANIMINDAN SONRA GELİŞEN DİL SCC OLGUSU	9
RESİM 2. FANCONİ APLASTİK ANEMİSİ TANILI HASTADA GELİŞEN ÇOK SAYIDA PRİMERLİ SENKRON VE METAKRON ORAL KAVİTE KANSERLERİ	11
RESİM 3. ALL NEDENİYLE ALLOJENİK KEMİK İLİĞİ NAKLİ OLMUŞ HASTADA GELİŞEN ÇOK SAYIDA PRİMERLİ SENKRON VE METAKRON ORAL KAVİTE KANSERLERİ...	12
RESİM 4. ORAL KAVİTE ANATOMİSİ	16
RESİM 5. SERT DAMAK ANATOMİSİ VE İNNERVASYONU	17
RESİM 6. ÜST VE ALT DUDAK LENFATİK DRENAJİ	18
RESİM 7. DİL DORSAL YÜZ ANATOMİSİ	19
RESİM 8. DİL VE AĞIZ TABANI LENFATİK DRENAJİ	20
RESİM 9. ÜST BOYUN LENF NODLARI	21
RESİM 10. DUDAK KANSERİNDE ABBE-ESTLANDER FLEP İLE REKONSTRÜKSİYON	25
RESİM 11. ADENTİLÖZ BİR HASTADA ÜST ALVEOLAR KENAR TÜMÖRÜ	26
RESİM 12. SEGMENTER VE KORONAL PLAN MARJİNAL MANDİBULEKTOMİ	27
RESİM 13. SAGİTAL PLAN-LİNGUAL MARJİNAL MANDİBULEKTOMİ	28
RESİM 14. CİLDİ TAM KAT İNFİLTRE EDEREK ORAL KAVİTE DIŞINA ÇIKMIŞ BUKKAL MUKOZA TÜMÖRÜ	34
RESİM 15. LARENKSİN ANATOMİK ALT ALANLARI	40
RESİM 16. LARENKSİN KARTİLAJ YAPI VE ANATOMİSİ	41
RESİM 17. PARAGLOTTİK BOŞLUK VE PARAGLOTTİK BOŞLUK ARACILIĞIYLA LARENKS İÇERİSİNDE YAYILMIŞ OLAN TÜMÖR	42
RESİM 18. BOYUN LENF NODU DÜZEYLERİ	51
RESİM 19. T4A GLOTTİK SCC TANILI HASTADA UYGULANMIŞ OLAN SUPRAKRİKOİD PARŞİYEL LARENJEKTOMİ	67
RESİM 20. T4A GLOTTİK SCC TANILI HASTANIN SUPRAKRİKOİD PARŞİYEL LARENJEKTOMİ PİYESİ VE MR GÖRÜNTÜSÜ	67
RESİM 21. DİL KÖKÜ TÜMÖRLERİNDE BİLATERAL LENFATİK DRENAJ YOLLARI	86
RESİM 22. RNA İZOLASYON ŞEMASI	116
RESİM 23. HASTALARA AİT TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNİN HEDEF GEN (<i>SETD2</i>) VE REFERANS GENDEKİ (<i>ACTB</i>) AMPLİFİKASYON EĞRİLERİ	121
RESİM 24. HASTALARA AİT TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNİN HEDEF GEN (<i>SETD2</i>) VE REFERANS GENDEKİ (<i>ACTB</i>) AMPLİFİKASYON EĞRİLERİ ANALİZ AŞAMASINDA THRESHOLD GÖSTERİMİ	121
RESİM 25. BBK HASTALARINA AİT TÜMÖR, TÜMÖRE EŞLENİK NORMAL DOKU, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN DELTA Δ CT DEĞERLERİNİN SÜTUN GRAFİK İLE GÖSTERİMİ (SL: HASTA KODLARI)	122
RESİM 26. BBK HASTALARINA AİT TÜMÖR, TÜMÖRE EŞLENİK NORMAL DOKU, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN DELTA Δ CT DEĞERLERİNİN SÜTUN GRAFİK İLE GÖSTERİMİ (SL: HASTA KODLARI)	123
RESİM 27. BBK HASTALARINA AİT TÜMÖR, TÜMÖRE EŞLENİK NORMAL DOKU, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN DELTA Δ CT DEĞERLERİNİN SÜTUN GRAFİK İLE GÖSTERİMİ (SL: HASTA KODLARI)	124
RESİM 28. BBK HASTALARINA AİT TÜMÖR, TÜMÖRE EŞLENİK NORMAL DOKU, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN DELTA Δ CT DEĞERLERİNİN SÜTUN GRAFİK İLE GÖSTERİMİ (SL: HASTA KODLARI)	125
RESİM 29. SAĞLIKLI BİREYLERE AİT NORMAL MUKOZA, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN DELTA Δ CT DEĞERLERİNİN SÜTUN GRAFİK İLE GÖSTERİMİ (SOS VE SS: SAĞLIKLI BİREYLERİN KODLARI)	126

RESİM 30. HASTA VE SAĞLIKLI BİREYLERE AİT DOKU VE VÜCUT SIVISI ÖRNEKLERİNİN ΔCT DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	127
RESİM 31. TÜMÖR ÖRNEKLERİNDE EŞLENİK NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNE GÖRE <i>SETD2</i> GENİNİN EKSPRESYON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN $2^{-\Delta\Delta CT}$ FOLD CHANGE FORMÜLÜ İLE ANALİZİNİN LOGARİTMİK DAĞILIM GRAFİĞİ. 2,0 CUT OFF NOKTASININ ÜSTÜNDE OLAN DEĞERLER EKSPRESYON ARTIŞI, 2,0'NİN ALTINDA OLAN DEĞERLER İSE EKSPRESYON AZALIŞI	130
RESİM 32. ANATOMİK TUTULUM BÖLGELERİNE GÖRE <i>SETD2</i> GENİNİN EKSPRESYON SEVİYE DEĞİŞİKLİKLERİNİN $2^{-\Delta\Delta CT}$ FOLD CHANGE FORMÜLÜ İLE ANALİZİNİN LOGARİTMİK DAĞILIM GRAFİĞİ.....	131
RESİM 33. BBK HASTALARININ TÜMÖR VE SAĞLIKLI BİREYLERİN NORMAL MUKOZA ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ	135
RESİM 34. BBK HASTALARININ SERUM VE SAĞLIKLI BİREYLERİN SERUM ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ	136
RESİM 35. BBK HASTALARININ TÜKÜRÜK VE SAĞLIKLI BİREYLERİN TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ	137
RESİM 36. BBK HASTALARININ TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKU ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ	137
RESİM 37. PAROTİS TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKULARI İLE PAROTİS TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE SAĞLIKLI MUKOZA, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ (T: TÜMÖR, HM: SAĞLIKLI MUKOZA, MN: EŞLENİK NORMAL DOKU, S: SERUM)	138
RESİM 38. LARENKS TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKULARI İLE LARENKS TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE SAĞLIKLI MUKOZA, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ (T: TÜMÖR, HM: SAĞLIKLI MUKOZA, MN: EŞLENİK NORMAL DOKU, S: SERUM)	139
RESİM 39. ORAL KAVİTE TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE EŞLENİK NORMAL DOKULARI İLE ORAL KAVİTE TÜMÖRLÜ HASTALARIN TÜMÖR VE SAĞLIKLI MUKOZA, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASINDA <i>SETD2</i> GENİNİN ΔCT SEVİYELERİNİN ROC ANALİZİ (T: TÜMÖR, HM: SAĞLIKLI MUKOZA, MN: EŞLENİK NORMAL DOKU, S: SERUM)	140

TABLO 1. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, ORAL KAVİTE TÜMÖRLERİ KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ.....	36
TABLO 2. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, ORAL KAVİTE TÜMÖRLERİ PATOLOJİK N EVRELEMESİ.....	37
TABLO 3. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, ORAL KAVİTE TÜMÖRLERİ TNM EVRELEMESİ	37
TABLO 4. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, SUPRAGLOTTİK LARENKS TÜMÖRLERİ İÇİN KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ.....	57
TABLO 5. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, GLOTTİK LARENKS TÜMÖRLERİ İÇİN KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ	58
TABLO 6. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, SUBGLOTTİK LARENKS TÜMÖRLERİ İÇİN KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ	59
TABLO 7. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, LARENKS KANSELERİ İÇİN PATOLOJİK N EVRELEMESİ	60
TABLO 8. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, LARENKS KANSELERİ İÇİN GENEL TNM EVRELEMESİ.....	61
TABLO 9. DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ (WHO) MALİN TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ SINIFLAMASI	79

TABLO 10. TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİNİN DERECEYE (<i>GRADE</i>) GÖRE SINIFLANDIRMASI	80
TABLO 11. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, MAJÖR TÜKÜRÜK BEZİ KANSERLERİ İÇİN KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ	83
TABLO 12. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, MAJÖR TÜKÜRÜK BEZİ TÜMÖRLERİ İÇİN PATOLOJİK N EVRELEMESİ	84
TABLO 13. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, MAJÖR TÜKÜRÜK BEZİ KANSERLERİ TNM EVRELEMESİ	84
TABLO 14. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HPV-NEGATİF OROFARENKS KANSERİ KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ	89
TABLO 15. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HPV-NEGATİF OROFARENKS KANSERLERİ PATOLOJİK N EVRELEMESİ.....	90
TABLO 16. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HPV-POZİTİF OROFARENKS KANSERİ KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ VE PATOLOJİK N EVRELEMESİ.....	90
TABLO 17. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HPV NEGATİF OROFARENKS TÜMÖRLERİ TNM EVRELEMESİ.....	91
TABLO 18. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HPV POZİTİF OROFARENKS TÜMÖRLERİ KLİNİK TNM EVRELEMESİ	91
TABLO 19. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HİPOFARENKS TÜMÖRLERİ KLİNİK T, N, M EVRELEMESİ	98
TABLO 20. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HİPOFARENKS PATOLOJİK N EVRELEMESİ.....	99
TABLO 21. AMERİCAN JOİNT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) 8.EDİTİON, HİPOFARENKS TÜMÖRLERİ TNM EVRELEMESİ.....	99
TABLO 22. CDNA REAKSİYON BİLEŞENLERİ	115
TABLO 23. CDNA SENTEZ REAKSİYON KOŞULLARI.....	115
TABLO 24. EKSPRESYON DENEYLERİNDEKİ REAKSİYON KARIŞIMI.....	117
TABLO 25. EKSPRESYON DENEYLERİ REAKSİYON KOŞULLARI.....	117
TABLO 26. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN BBK TANILI HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİ.....	119
TABLO 27. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLEN SAĞLIKLI KONTROLLERE AİT ÖZELLİKLER..	120
TABLO 28. HASTA VE SAĞLIKLI BİREYLERE AİT DOKU VE VÜCUT SIVISI ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN Δ CT FREKANS DEĞERLERİ	128
TABLO 29. HASTA VE SAĞLIKLI BİREYLERE AİT DOKU VE VÜCUT SIVISI ÖRNEKLERİNDE <i>SETD2</i> GENİNİN Δ CT ORTALAMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI	128
TABLO 30. HASTALARIN TÜMÖR, EŞLENİK NORMAL DOKU, SERUM VE TÜKÜRÜK ÖRNEKLERİNE Δ CT DEĞERLERİNİN BİRBİRLERİ İLE KORELASYON DURUMLARININ İNCELENMESİ.....	129
TABLO 31. <i>SETD2</i> EKSPRESYON DURUMU İLE, DEMOGRAFİK VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞİŞKENLERİN İNCELENMESİ.....	132
TABLO 32. BBK TANILI HASTALARIN DOKU ÖRNEKLERİNDE $2^{-\Delta\Delta CT}$ ORTALAMALARININ İSTATİSTİKSEL ANALİZİ.....	134
TABLO 33. ANATOMİK TUTULUM BÖLGELERİNE GÖRE ÖZGÜLLÜK, DUYARLILIK, CUT-OFF DEĞERLERİ	140

KISALTMALAR

<i>SETD2</i>	: Set-domain containing 2
BBK	: Baş-boyun kanseri
RNA	: Ribon�kleik asit
DNA	: Deoksiribon�kleik asit
SCC	: Skuamöz hücreli karsinom
HPV	: Human papilloma vir�s
EBV	: Epstein barr vir�s
AIDS	: Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu, ‘Adult immunodeficiency syndrome’
GVHD	: Graft versus host disease
ALL	: Akut lenfoblastik lösemi
DOI	: İnvazyon derinlięi, ‘Depth of invasion’
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
USG	: Ultrasound
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografi
��AB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
WHO	: Dünya Sağlık �rg�t�, ‘World Health Organiaation’
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
EBER	: Epstein Barr Encoding RNA
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu, ‘Polymerase chain reaction’
QRT-PCR	: Kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu
PBS	: Fosfat tamponlu salin, ‘Phosphate buffered saline’
EDTA	: Etilendiamintetraasetik asit, ‘Ethylenediaminetetraacetic acid’
SDS	: Sodium dodecylsulfate
Ct	: Eşit değeri döngüsü, ‘Cycle treshold’
Fc	: Kat değişimi, ‘Fold change’
ccRCC	: Berrak hücreli renal hücreli karsinom
DDR	: DNA tamir yanıtı, ‘DNA damage response’
MMP-1	: Matriks metalloproteinaz 1
Kb, Kd	: Kilobaz, kilodalton



ÖZET

ASLAN, S. (2022). Baş Boyun Kanserlerinin Anatomik Alt Gruplarında *SET-Domain Containing 2* Geninin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi AD. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul.

Amaç: Baş-boyun kanserleri (BBK), malin hastalıkların yüksek derecede heterojen bir grubu olup çeşitli anatomik bölgeleri ve farklı etiyolojileri kapsayan karmaşık bir kanser grubudur. Hastalığın gelişiminde çevresel ve genetik faktörler birlikte görev alır, fakat altında yatan mekanizmalar hala net değildir. BBK için hastalığın tanısını, klinik yanıtını, nüksünü ya da hasta sağkalımını öngören biyobelirteçler bulunmamaktadır. BBK'nin erken tespiti için yeni özgül biyobelirteçlerin tanımlanması sağkalım oranlarını büyük ölçüde arttırabilir ve prognostik belirteç olarak da yardımcı olabilir. *SET Domain Containing 2* (*SETD2*), 3. kromozomun p kolunda yer alır, histon lizin metiltransferaz aktivitesine sahip bir gen olup p53 ile etkileşime girer ve histon H3K36Me3'ü etkiler. Literatürde *SETD2* geninin ekspresyon seviyesini birçok kanser tipinde inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, BBK hastalarının alt gruplarında *SETD2* geninin ekspresyon durumlarındaki farklılıkları inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız kapsamında (İ.Ü.BAP-TTU-2022-38915), BBK tanılı hasta ve sağlıklı gönüllülerin doku ve vücut sıvısı örneklerinde *SETD2* geninin ifadesi tespit edilip klinik parametreler ile arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca, *SETD2* geninin invaziv ve/veya non-invaziv yöntemlerle baş-boyun kanserlerinin tanı ve erken teşhiste biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: BBK tanısı almış ve cerrahi olarak tedavisine karar verilmiş 95 hastanın tümör, eşlenik normal doku, serum ve tükürük örnekleri ile 33 sağlıklı bireyin normal mukoza, serum ve tükürük örneklerinden sırasıyla RNA izolasyonu ve cDNA sentezleri gerçekleştirilerek *SETD2* geninin ekspresyon değişimleri incelendi. Ekspresyon düzeyinin belirlenmesinde kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (QRT-PCR) yöntemi uygulandı. Sonuçlar klinik parametreler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların tümör dokusunda eşlenik normal dokuya göre %47'sinde ekspresyon seviyesinde azalma, %27'sinde ise artma gözlemlendi. BBK tanılı hastaların tümör örneklerinde eşlenik normal dokuya göre *SETD2* geninin ekspresyon seviyesinde 2,3 kat azalma gözlenirken ekspresyon artışında anlamlı bir kat değişimi tespit edilmedi. Hastalara ait kat-değişim (fold-change) değerleri ile klinik parametreler karşılaştırıldı ve erken evre ile ekspresyon

seviyelerindeki azalma arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların tümör dokusu ile eşlenik normal dokusundaki ΔCt değerleri arasında ($p=0,038$) ve hastalara ait tümör dokusu ve sağlıklı bireylere ait normal mukoza örneklerindeki ΔCt değerleri arasında Wilcoxon Rank testine göre istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p=0,001$). Hastaların doku ve vücut sıvılarına ait ΔCt değerlerinin birbirleri ile korelasyon durumları incelendi, tümör örnekleri ile eşlenik normal doku örnekleri arasında orta dereceli ($p<0,001$) ve serum örnekleri ile tükürük örnekleri arasında zayıf ilişki ($p=0,003$) gözlemlendi.

Sonuç: BBK hastalarında yapılacak daha geniş hasta içeren çalışmalar ile desteklendiği takdirde *SETD2* geninin, hastaların erken tanı ve taramasında invaziv veya non-invaziv biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca *SETD2* geninin ekspresyon profili BBK’inde hastalığın evresini öngörmeye değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: baş-boyun kanserleri, ekspresyon, biyobelirteç, *SETD2*

SUMMARY

Objective: Head and neck cancers (HNC) are a highly heterogeneous group of malignant diseases and consist of a complex group of cancers covering various anatomical regions and different etiologies. Environmental and genetic factors are involved in the development of the disease, but the underlying mechanisms are still unclear. There are no biomarkers for HNC that can be used routinely in clinical practice to predict the diagnosis, clinical response, recurrence or patient survival of the disease. The identification of new specific biomarkers for the early detection of HNC can greatly increase the survival rates and may also be helpful as a prognostic marker. SET Domain Containing 2 (*SETD2*) is the gene with histone lysine methyltransferase activity located in the p arm of chromosome 3, interacts with p53 and affects histone H3K36Me3. In the literature, there are studies examining the expression level of the *SETD2* gene in many cancer types. However, there are no studies examining the differences in the expression status of the *SETD2* gene in HNC subgroups. Within the scope of our study (İ.Ü.BAP-TTU-2022-38915), the expression of the *SETD2* gene in tissue and body fluid samples of patients diagnosed with HNC and healthy volunteers was determined and the relationship between clinical parameters was investigated. In addition, it was aimed to determine the usability of the *SETD2* gene as a biomarker in the early diagnosis and screening of head and neck cancers with invasive and/or non-invasive methods.

Materials and Methods: The expression changes of the *SETD2* gene were investigated by RNA isolation and cDNA synthesis from tumor, conjugate normal tissue, serum and saliva samples of 95 patients diagnosed with HNC and surgically treated, and normal mucosa, serum and saliva samples of 33 healthy individuals, respectively. Quantitative real-time polymerase chain reaction (QRT-PCR) method was used to determine the expression level. The results were compared with clinical parameters.

Results: In the tumor tissue of the patients, compared to the conjugated normal tissue, the expression level was decreased in 47% and increased in 27%. While a 2.3-fold decrease in the expression level of the *SETD2* gene was observed in tumor samples of patients with a diagnosis of HNC compared to the conjugated normal tissue, no significant fold change was detected in the increase in expression. Fold-change values of the patients were compared with clinical parameters, and statistical significance was found between the early stage and the decrease in expression levels ($p < 0.001$). Statistical significance was found between the ΔC_t values in the tumor tissue and its conjugate normal tissue ($p = 0.038$), and between the ΔC_t values in the tumor tissue and normal mucosa samples of the healthy individuals according to the Wilcoxon Rank

test ($p=0.001$). Correlations between the ΔC_t values of the tissues and body fluids of the patients were examined, a moderate correlation was observed between tumor samples and conjugated normal tissue samples ($p<0.001$), and a weak correlation was observed between serum samples and saliva samples ($p=0.003$).

Conclusions: It is thought that the *SETD2* gene can be used as an invasive or non-invasive biomarker in the early diagnosis and screening of patients, provided that it is supported by studies involving larger patients in HNC patients. In addition, the expression profile of the *SETD2* gene can be evaluated in predicting the stage of the disease in HNC.

Keywords: head and neck cancer, expression, biomarker, *SETD2*



I. GİRİŞ

Baş-boyun kanserleri (BBK) olarak adlandırılan kanser grubu temel olarak baş-boyun bölgesinde yer alan nazofarenks, oral kavite, orofarenks, hipofarenks ve larenksin mukozal yüzeyini örten keratinize olmayan yassı epitel hücre tabakasından kaynaklanan ve skuamöz hücreli karsinom (SCC) olarak adlandırılan kanserleri içerir (1). Baş-boyun bölgesindeki kanserlerin büyük çoğunluğu (>%90'ı) baş-boyun mukozasını örten yassı epitelden kaynaklanan SCC olmakla birlikte, paranazal sinüslerden, tükürük bezlerinden ya da damar, kas, sinir gibi bağ dokularından kaynaklanan farklı histolojik alt tiplerde maliniteler de olabilmektedir (2, 3). Beyin, cilt, göz, tiroid, paratiroid ve özefagus kanserleri genellikle baş-boyun kanserleri içerisinde sınıflandırılmazlar.

BBK, 2018 verilerine göre 890.000 yeni vaka ve 450.000 ölüm ile dünya genelinde en yaygın görülen 6.kanser olarak kayıtlara girmiştir (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılı içerisinde toplamda 62.470 yeni oral kavite, farenks ve larenks kanseri tanısı konulacağı öngörülmektedir (5). Bu sayı öngörülen toplam kanser vakası sayısının %3'üne denk gelmektedir (5). Kanser nedeni ölümlerin ise %1-2'si baş-boyun kanserleri nedeniyle olmaktadır (3). BBK erkeklerde kadınlardan iki kat daha sık görülmektedir (5). Diğer kanserler ile birlikte değerlendirildiğinde 2022 yılı için beklenen yeni vaka sayıları sıralamasında oral kavite, farenks ve larenks kanserleri sıklık olarak erkeklerde 7.sırada yer alırken kadınlarda ilk 10 içerisinde bulunmamaktadır (5). Bu yeni tanı vakalarının %73'ünün erkek %27'sinin ise kadın hastalar olacağı tahmin edilmektedir (5). Kanserden ölüm tahmini göz önüne alındığında ise, oral kavite, farenks ve larenks kanseri nedeni ölümlerin tüm kanser ölümlerinin %2'sini oluşturacağı öngörülmektedir (5). Baş-boyun kanseri tanısı alma yaşı non-viral etyolojide ortalama 66 olarak bildirilmişken viral etyolojide (HPV ve EBV) 50-53 yaş arası olarak bildirilmiştir (6, 7).

BBK'nın, tedavi sürecinde, tedavi sonrasındaki takipte ve hatta henüz tanı aşamasında, hastaların hem beslenme hem de hava yollarını ilgilendiren alanların etkilenmesiyle yaşam kalitesinde diğer kanserlere göre daha fazla düşüşe sebep olması muhtemeldir. Yine tüm bu aşamalarda ağrıya, şekil bozukluklarına, organ disfonksiyonlarına, psiko-sosyal strese ve hatta ölüme neden olabilen baş-boyun kanserlerinin yönetiminde hem tanı, hem tedavi hem de tedavi sonrasındaki takip süreci ile ilgili, prognoz ve sağkalım ile ilgili yakın zamana kadar önemli bir mesafe alınamamış olmasına rağmen, son dönemde özellikle immün sistemin bazı kontrol noktalarını hedef alan inhibitör ajanların piyasaya sürülmesiyle bir çok hasta için fark edilebilir faydalar sağlanmıştır (1). Mevcut tedavi modalitelerinin de gelişmesiyle (örn; minimal invaziv

ve organ koruyucu cerrahiler, radyoterapi tekniklerindeki gelişmeler vb.) hem mortalite ve morbidite azalmış hem de yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkiler azalmıştır (1). Özellikle insan papillomavirüsü (Human Papillomavirus – HPV) ile ilişkili orofarengeal karsinomun farkındalığının ve tanısının artması ile klasik olarak bilinen sigara ilişkili baş-boyun kanserlerinin oranı azalmış, hastalığın o zamana kadar bilinen etyopatogenezi daha iyi anlaşılmış, tedavi yaklaşımları etkilenmiş ve hastaların prognozu ile sağ kalım oranları değişmiştir (1).

Baş-boyun kanserli hastaların hem tedavi planları hem de prognozları epidemiyolojik faktörler, anatomik lokalizasyon ve hastalığın evresi gibi bir çok değişkene bağlıdır (1). Birçok solid kanser için teknolojik imkânların da artmasıyla yeni tanı ve tedavi modaliteleri günlük pratiğe girmiş ve sağkalımda geçmiş yıllara göre belirgin iyileşmeler sağlanabilmiştir. Fakat ne yazık ki BBK için 5 yıllık sağkalımda genel olarak belirgin bir değişiklik yaşanmamıştır (8, 9). Sağkalımda fark edilen hafif bir iyileşme, tedavi modalitelerinin etkinliğinden ziyade BBK arasında HPV ile ilişkili olanlarının görece artış göstermesi ile ilgili olabilir (10).

BBK, malin hastalıkların yüksek derecede heterojen bir grubu olup çeşitli anatomik bölgeleri ve farklı etiyolojileri kapsayan karmaşık bir kanser grubundan oluşur. Hastalığın gelişiminde çevresel ve genetik faktörler birlikte rol alır, fakat altta yatan mekanizmalar hala net değildir. BBK için hastalığın tanısını, klinik yanıtını, nüksünü ya da hasta sağkalımını öngören, klinik pratikte rutin olarak kullanılabilecek biyobelirteçler bulunmamaktadır. BBK'nın erken tespiti için yeni özgül biyobelirteçlerin tanımlanması sağkalım oranını büyük ölçüde arttırabilir ve prognostik belirteç olarak da yardımcı olabilir.

Kromatin yapısındaki histonların post-translasyonel modifikasyonları gen ekspresyonlarını değiştirebilir. Histon modifikasyonları gen ifadesini, transkripsiyonu, DNA tamirini ve alternatif ekleme (mRNA splicing) mekanizmalarını etkiler (11). En bilinen post-translasyonel histon modifikasyonu histon metilasyonlarıdır. Histon metilasyonları da enzimler aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu tür histon modifikasyonlarından biri *SETD2* geni tarafından kodlanan enzim aralığıyla üzerindeki lizin gruplarına özgün şekilde üç metil grubu transfer edilerek oluşturulan H3K36me3'tür (12). Oluşan H3K36me3 temelde transkripsiyon aktivasyonu ile ilişkilidir ve ek olarak DNA onarımı ile mRNA eklenmesi (*splicing*) durumlarında da rol oynar (13, 14). *SETD2* diğer metil transferazlardan farklı olarak insanlarda H3 histona üç metil grubu transfer eden tek enzimdir (15). Üçüncü kromozomun kısa kolundaki (3p21.31) 21.31 sitogenetik bandında kodlanır ve 147Kb bir genomik bölgeyi kapsar (16). Ürünü olan protein 2.564 aminoasitten oluşur ve 287,5Kd büyüklüğünde bir metil transferaz aktivitesi olan ve telomeraz süpresyonu yaparak tümör hücrelerinin bölünmesini durdurucu etki

gösterdiği düşünülen bir enzimdir (16, 17). *SETD2*'nin DNA onarımı, kromozom ayrılması ve RNA işlenmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (18-20).

Literatürde *SETD2* geninin ekspresyon seviyesini birçok kanser tipinde inceleyen çalışmalar bulunmaktadır. Ancak, BBK hastalarının alt gruplarında *SETD2* geninin ekspresyon durumlarındaki farklılıkları inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız kapsamında (İ.Ü.BAP-TTU-2022-38915), BBK tanılı hasta ve sağlıklı bireylerin doku ve vücut sıvısı örneklerinde *SETD2* geninin ekspresyonu tespit edilip klinik parametreler ile arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca, *SETD2* geninin invaziv ve/veya non-invaziv yöntemlerle baş-boyun kanserinin tanı ve erken teşhiste biyobelirteç olarak kullanılabilirliğinin belirlenmesi hedeflendi.

II. GENEL BİLGİLER

Her ne kadar baş-boyun kanserleri tipik olarak ileri yaş ve yoğun sigara (pasif içicilik, çiğnenen, dudak ile yanak arasında tutulan veya koklanan dumansız tütün kullanımı dahil) ile alkol kullanan hastalarda ortaya çıkıyor olsa da ve sigara ile alkol kullanımının azalmasıyla sıklığı azalmış gibi görünse de baş-boyun kanserleri içerisinde HPV ile ilişkili olanlarının sayısında artış olduğu farkedilmektedir (21-29). Sigara ve alkolü birlikte kullananlar baş-boyun kanseri gelişimi açısından tek başına sigara ya da tek başına alkol kullananlardan daha yüksek bir riske sahiptir (30, 31). Atfedilen riskte hem sigara kullanılan süre hem de kullanma yoğunluğu etkili olmaktadır (32). Alkolün ise kanser gelişiminde bir metaboliti olan asetaldehitin hücre DNA(deoksiribonükleik asit)'sıyla birleşerek DNA hasarına sebep olması nedeniyle rol oynadığı düşünülmektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin %15'inin sigara içicisi olduğu, %9'unun ise alkol bağımlılığı kıyısında olduğu bildirilmektedir (34, 35). Hashibe ve ark.(36) prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri gelişiminin izlendiği ve 101.182 bireyin dahil olduğu çalışmaya katılanlar arasında takip süresi boyunca baş-boyun kanseri gelişen 177 hastayı analiz etmiş ve bu hastalarda baş-boyun kanseri gelişimi açısından sigaranın en büyük risk faktörü olduğunu, vücut kitle indeksinin bir risk faktörü olmamasına karşın her hafta düzenli olarak fiziksel aktivite yapmanın baş-boyun kanseri riskini düşürdüğünü ortaya koymuşlardır. Sigara içmeyenler ile karşılaştırıldığında baş-boyun kanseri riski sigara içen erkeklerde 1,9 kat, sigara içen kadınlarda ise 3 kat artmaktayken, alkol kullanımı erkeklerde bu riski en az 1,7 kat arttırmaktadır (37). Hem sigara hem alkol kullananlarda ise 35 kata kadar risk artışı bildirilmiştir (37).

Oral hijyen ve diyet alışkanlıkları da baş-boyun kanserleri ile ilişkilendirilmiştir (38). Diş tedavilerinde kullanılan materyallerden amalgam ve cıva bileşikleri de oral kavite kanserlerinin etyolojisinde hep şüpheli olarak kalmıştır. Oral kavite kanserli hastaların yapılan deri-yama testinde amalgam ve cıva bileşiklerine sağlıklı bireylerden belirgin derecede daha fazla sıklıkta reaksiyon gösterdiğinin saptanmasıyla bu materyallerin özellikle bu hasta grubundan çıkarılması gerektiğini düşünen araştırmacılar olmuştur (39). Oral kavite içerisinde özellikle dental travmalar da premalin ve malin lezyonların gelişiminde şüpheli bulunmuştur. Perry ve ark. (40) oral kavite ve orofarenks kanserli hastadan oluşan bir retrospektif analizlerinde diğer risk faktörlerinin bulunmadığı sigara içmeyen kadın hastalarda gelişen kanserin sıklıkla dil lateral yüzde yerleşik olduğunu gözlemlemiş ve bu durumu dental travmanın irritasyonuna bağlamışlardır. Aynı çalışmada ileri yaş yine sigara içmeyen diş-damak protezi kullanan hastaların alveolar kenar ve ağız tabanı kanseri gelişimi açısından daha riskli oldukları ileri sürülmüştür (40). Oral kavitede travma ve kronik irritasyonun ortadan kaldırılmasıyla oluşan birçok lezyonun gerileyebileceğinin bilinmesiyle diş hekimliği birimleri ile koordineli olarak çalışmanın bu hastaların yönetimi için önemi anlaşılmıştır. (Resim 1)

Baş-boyun kanserleri, özellikle de baş-boyun skuamöz hücreli kanseri diğer kanserlerle benzer şekilde, ileri yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Fakat diğer risk faktörlerinin durumuna göre kanser ortaya çıkma yaşı değişebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde baş-boyun skuamöz hücreli karsinomu ortaya çıkma yaşı sigara içmeyenlerde ortalama 78 yaş, sigara içenlerde ortalama 60 yaş, HPV-pozitif erkeklerde 58 yaş ve HPV-negatif kadınlarda 61 yaş olarak bildirilmiştir (41).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkinlerin yaklaşık %7'sinin HPV ile enfekte olduğu, malinite ile en yakından ilişkili olan HPV tip 16'nın ise %1 sıklıkta olduğu bildirilmektedir (42). Amerika Birleşik Devletleri'nde HPV ilişkili orofarengeal kanserlerin insidansı klasik risk faktörleri (sigara, alkol vd.) ile ilişkili orofarengeal kanserlere göre belirgin derecede artış göstermektedir (10). Tüm orofarengeal kanserlerin yaklaşık %75'inin kronik HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir (43, 44). HPV'nin diğer baş-boyun kanserlerinde de tespit edilmiş olmasına rağmen sadece orofarenkste doğrudan kansere giden süreçte rol oynadığı düşünülmektedir ve bunun nedeni henüz yeterince aydınlatılamamıştır. Fakat temel mekanizma bilinmemektedir; öncelikle küçük molekül ağırlıklı çift sarmal ve sirküler bir DNA'sı olan HPV'nin yalnızca onkojen tipleri karsinogenezde (özellikle orofarenks kanserlerinde) rol oynar (45).



Resim 1. Alt alveolar kenarda protez kullanmaya başladıktan sonra dil yara şikayetiyle kliniğimize başvuran hastanın yapılan fizik muayenesinde dil sağ lateral yüzde ağrılı, yer yer lökoplazik yer yer eritroplazik görünümde lezyon alanı izleniyor. Alınan biyopsi mikroinvaziv skuamöz hücreli karsinom olarak raporlandı ve hastaya sağ parsiyel glossektomi ile birlikte sağ boyun diseksiyonu yapıldı.

Bunlar çoğunlukla HPV16, daha az oranda ise HPV18, HPV31, HPV33 ve HPV52 alt tipleridir (45). HPV'nin genomunda 7 erken gen (*early genes*, *E1-7*) ve 2 geç gen (*late genes*, *L1-2*) bulunur (45, 46). Geç genler viral kapsit proteinlerini kodlar, erken genlerden E1-5 genleri replikasyon ve transkripsiyonda rol alır, E6 ve E7 genleri ise esas onkogenik özelliği virüse kazandıran genlerdir (46). E6 geni tarafından kodlanan E6 proteini p53'e bağlanarak parçalanma sürecini başlatır (46). Bu nedenle HPV negatif tümörlerde esas olarak p53 mutasyonu veya delesyonu izlenir; HPV pozitif tümörlerde ise genellikle p53 gen değişikliği yoktur, E6 proteinine bağlı miktar ve dolayısıyla fonksiyon kaybı vardır. Virüsün E7 proteini

ise konak hücrede retinoblastom tümör süpresör geninin ürünü olan RB1 proteinine bağlanır ve proteinin de yıkımı gerçekleşir; sonuç olarak RB1'e bağlı durumda olan E2F serbest kalır ve konak hücreyi G1 evresinden S fazına geçirerek hücre döngüsünde bir kontrol mekanizmasını atlatmış olur (47). Hücrede RB1'in fonksiyonunun kaybolması geri bildirim olarak p16 düzeyinin artması ile sonuçlanır ve rutin klinik pratikte p16 pozitifliği HPV pozitif orofarengeal tümörleri tanımlamada en yaygın ve en güvenilir olarak kullanılan testtir; virüsün transkripsiyonda olduğunun işaretidir.

Güneydoğu Asya'da yaygın olarak bulunan areca palmyesinin tohumu olan betel cevizi (*betel nut*) ve ürünlerinin (*betel quid*) ağız içerisinde çiğnenmesi şeklindeki maruziyet ile oral kavite kanserleri arasında yakın bir ilişki ortaya konmuştur (48-50). Bu alışkanlığın oldukça yaygın olduğu Hindistan'da oral kavite kanserleri erkeklerde en sık görülen kanserken kadınlarda ise en sık görülen kanserler arasında ilk dört sıradadır (51). Betel cevizi ve ürünlerinin kullanımının oral kavitede ortalama %5 oranında maliniteye dönüşüm riski olan 'oral submukozal fibrozis' e de neden olduğu da daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (52).

Bazı genetik bozukluklarda, örneğin fanconi aplastik anemisinde 500 kat, baş-boyun kanser insidansı artmaktadır (53). Ayrıca fanconi aplastik anemisinde normal popülasyona göre daha erken yaşta baş-boyun kanseri görülür; Birkeland ve ark. (54) serisinde ortalama tanı yaşı 35 olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda erken tanı yaşının yanı sıra rekürren tümörler, seknron ya da metakron ikinci, üçüncü hatta dördüncü primer tümörler ile de sıklıkla karşılaşılmaktadır. (Resim 2). Fanconi aplastik anemisinde temelde bir DNA tamir kusuru olduğundan radyoterapi sonrası oluşan serbest oksijen radikallerine dokuların tolerasyonu daha kötü olmakta ve bu nedenle radyoterapi istenmeyen etkileri daha belirgin yaşanmaktadır (54). Bu nedenle ikincil malinite riski de göz önünde bulundurularak; baş-boyun kanserli fanconi anemisi hastalarında mümkün olduğunca radyoterapiden kaçınılmalıdır.

Sadece genetik bozukluklarda değil aynı zamanda konjenital veya edinsel immün yetmezliklerde de baş-boyun kanser insidansı artmaktadır. Edinsel bir immün yetmezlik olan AIDS'li (Acquired Immune Deficiency Syndrome) (Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu) 200 hastanın incelendiği bir derlemede bu grup arasında oral kavite kanser sıklığı %8 olarak bulunmuştur (55). HIV'e (Human Immunodeficiency Virus) (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü) etkili anti-retroviral tedavilerin piyasaya sürülerek AIDS'li hastalarda yaşam sürelerinin uzatılmasıyla bu grupta baş-boyun kanser insidansının daha da arttığı gözlemlenmiştir (56).



Resim 2. Daha önce birinci primer dil SCC nedeniyle sol parsiyel glossektomi, takiplerinde sağ sert damak yarımında ikinci oral kavite primer SCC'si saptanması üzerine sağ inferior maksillektomi, devam eden takiplerinde dil dorsum orta hatta ve sol retromolar trigonda senkron üçüncü ve dördüncü primer oral kavite SCC'si saptanan fanconi aplastik anemili bir hastanın muayene fotoğrafları. Hastanın sağ inferior maksillektomi yapılan alandaki mukozal skar dokusu (A), hastanın üçüncü primer sol retromolar trigon tümör alanı mukozada soluk akantotik görünümde izlenmekte (B), hastanın dördüncü primer dil dorsum orta hattaki tümör alanı dil mukozasında yer yer eritroplazik yer yer yine soluk akantotik görünümde izlenmekte (C). Hasta fanconi aplastik anemili olması nedeniyle baş-boyun kanseri açısından yüksek riskli olduğundan yakın klinik takip ile gözlendiği için tanımlanan tümörleri erken evrede oldukça yüzeysel görünümde ve görsellerde ancak dikkatle bakıldığında seçilebilmektedir. Hastanın üçüncü ve dördüncü primer oral kavite tümörlerinin rezeksiyonuyla birlikte yapılan boyun diseksiyonu piyesinde 1 adet pozitif lenf nodu saptanmasına karşın hasta İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Multidisipliner Tümör Konseyi'nde tartışılarak fanconi aplastik anemi tanısı da göz önünde bulundurularak adjuvan radyoterapi yerine yakın klinik takibinin devamına karar verildi. Hasta halen İstanbul Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Tümör Kontrol Polikliniği'nde takip edilmektedir. *Hastanın aynı zamanda sağ alt göz kapağı ve anal cilt SCC öyküsü de mevcuttu.

Kök hücre nakilli (kronik GVHD -*Graft Versus Host Disease*- olsun ya da olmasın) hastalarda da oral kavite kanser sıklığı normal popülasyona göre artmıştır ve bu hastalarda görülen kanserler multisentrik ve nükse meyilli olmaktadır (57). (Resim 3).

Sigara ve alkol kullanmamak, HPV enfeksiyonlarında korunmak için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (*U.S. Food and Drug Administration, FDA*) tarafından onaylanmış 9 valanlı HPV aşısını olmak, baş-boyun kanserlerinden korunmak için uygulanabilecek önerilerdir. Sigara içmeyi bırakmak 1 ile 4 yıl içerisinde, alkol kullanmayı bırakmak daha uzun sürede baş-boyun kanser riskinde azalmayla sonuçlanır ve her iki alışkanlık için de bıraktıktan ortalama 20 yıl sonra bireylerin riski hiç sigara ve alkol kullanmamış bireylerin riskine inmektedir (58). 40 yaşından önce sigarayı bırakmanın ise sigaraya bağlı genel ölümleri %90'a varan oranda düşürebileceği bildirilmiştir (59).



Resim 3. 15 yıl önce ALL nedeniyle allojenik kemik iliği nakli olmuş hastanın sol bukkal mukozada saptanan ülsero-infiltratif üçüncü primer oral kavite tümör lezyonu (A), aynı hastanın 1 yıl önce tanı konularak kemoradyoterapi ile tedavi edilmiş olan senkron çift primer oral kavite tümörleri; mandibula lingual yüz gingivasında yerleşimli tümör (B) ve dil sağ lateral yüzde yerleşimli tümör (C).

Sigarayla yakından ilişkili olup morbidite ve mortalite oranları baş-boyun kanserlerine yakın olan koroner arter hastalığı ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı da göz önünde bulundurulduğunda baş-boyun kanserli hastalarda sigarayı bıraktırma çabalarının değeri daha iyi anlaşılmaktadır (60). Aksi hâlde baş-boyun kanserli hastaların genel sağkalım oranları daha da düşük olacaktır ki Osazuwa-Peters ve ark. (61) baş-boyun skuamöz hücreli kanserli retrospektif bir kohortu incelemiş ve bu kohortta sigara içen bireylerin çoğunluğunun alkol de kullandığı, daha genç yaşta olduğu, evli olmadıklarını gözlemiş ve bu hastaların sağkalımlarının sigara içmeyenlere göre belirgin derecede daha düşük olduğunu gözlemlemiştir.

Tanı ve tedavi sürecinde sigarayı bıraktığını ifade eden hastalarda biyokimyasal testlerle doğrulama yapmak gerekebilir (62). Alberg ve ark. (62) baş-boyun kanserli hastaları ameliyat gününde son 48 saatte sigara içip içmedikleri konusunda sorgulamışlar ve sonuçlar idrar kotinin düzeyleri ile doğrulanmak istendiğinde hastaların kendi ifadelerinde %40'a yakın yanlış beyan saptamışlardır.

Baş-boyun kanserleri ile HPV arasındaki yakın ilişki farkedildikten sonra, HPV temelde cinsel yolla bulaşan bir virüs olduğundan, cinsel davranışların baş-boyun kanser insidansını etkileyip etkilemediği araştırılmak istenmiştir. Farsi ve ark.(63) yaptıkları bir metaanalizde partner sayısı (oral yol dahil) baş-boyun kanseri riskiyle ilişkili saptanmışken, ilk ilişki yaşı ve ilişki sıklığı kanser riski açısından anlamlı bulunmamıştır.

Galeone ve ark.(64) günde 1 fincan kafeinli kahve içiminin oral kavite ve farenks kanserleri riskini azalttığını, günde 4 fincandan daha fazla kahve tüketenlerde bu riskin daha fazla azaldığını ileri sürmüşlerdir. Fakat aynı çalışmada larenks kanserleri için böyle bir ilişki ortaya konulamamıştır (64). Yine aynı çalışmada çay tüketimi ile baş-boyun kanserlerine yakalanma riski arasında da bir ilişki bulunamamıştır(64). Benzer sonuçlara Hildebrand ve ark.(65) da Amerikan Kanser Cemiyeti'nin (*American Cancer Society*) 1982 yılında başlatmış olduğu prospektif çalışma, Kanser Önleme Çalışması 2'nin (*Cancer Prevention Study II*) verilerini inceleyerek ulaşmıştır. Söz konusu çalışmada günde 4 fincandan fazla kafeinli kahve tüketmenin oral kavite ve farenks kanserlerinden ölüm riskini %50'ye yakın oranda düşürdüğü saptanmış ve bu risk azalmasının cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı gibi diğer faktörlere bağlı olmadığı tespit edilmiştir (65). Yine önceki çalışma ile benzer şekilde; çay tüketimi ile baş-boyun kanser riski arasında bir ilişki bulunamamıştır (65).

Baş-boyun kanserlerinin erken tanısı için standart bir test veya tarama yöntemi/biyobelirteç/uygulama yoktur. Bu durum hem ilk tanı için hem de tedavi sonrası takip edilen hastalarda rekürrenslerin saptanması için fizik muayenenin önemini daha da artırmaktadır. Çünkü baş-boyun kanserlerinde tanı genellikle her anatomik alt bölgeye özgü semptomlar ile başvuru sonrası kapsamlı kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi sonrasında tespit edilen şüpheli lezyondan lokal anestezi veya genel anestezi altında alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi ile konulur.

Baş-boyun kanserlerinin tedavisi ise yine anatomik lokalizasyona ve hastalığın evresine bağlı olarak hastanın da beklentileri göz önünde bulundurularak cerrahi, radyoterapi, kemoterapi veya bunların kombinasyonu şeklinde planlanmaktadır. Her ne kadar diğer kanserlerde geliştirildiğinden çok daha az ve çok yeni olmasına rağmen baş-boyun kanserleri için de hedefe yönelik monoklonal antikor tedavileri ile immünoterapi modaliteleri son yıllarda özellikle rekürren ve metastatik hastalığı olan hastalarda kullanıma girmiştir. Bu tedavi modalitelerinin her birinin tek başına uygulanması halinde bile birçok hasta için hem şekil bozukluğu hem fonksiyon kaybı hem de psikososyal etki olarak oldukça yıkıcı sonuçlar ortaya çıkmakla birlikte, bu etki özellikle tedavi modalitelerinin kombinasyonunda daha fazla olmaktadır. Tedavi yanıtı ve prognozunun diğer baş-boyun kanserlerinden ayrıldığı farkedilen HPV-pozitif orofarengeal kanserler bu genellemenin dışında tutulabilir (66). Fakat HPV-pozitif orofarengeal kanser grubunda da mevcut tedavinin dozu-yoğunluğu düşürülerek istenmeyen etkiler azaltılmaya çalışılmaktadır. Hastaların sadece kanser tanısı almış olması bile psikososyal açıdan etkilenip yaşam kalitelerinin bozulmasına neden olmaktadır, buna eklenecek tedavi istenmeyen etkileri (cerrahi sonrası şekil bozukluğu – deformite, fonksiyon kaybı – yutma ve

konuşma, sosyal izolasyon vd.) durumu daha da ağırlaştırmaktadır. Baş-boyun kanserli hastalarda hastalığa bağlı ölümler dışında intihar girişimleri de önemli bir ölüm nedenidir. Pankreas kanserli hastalardan sonra en yüksek intihar oranının olduğu tümör grubu olarak baş-boyun kanserleri bildirilmiştir (67). Bashir ve ark.(68) baş-boyun kanserli hastaların tedavi öncesi tanı sonrası ile tedavi sonrası yaşam kalitesi ölçeklerini duygusal, fiziksel, bilişsel ve sosyal parametreler ile karşılaştırmış ve tedavi sonrasında tüm parametrelerde anlamlı derecede kötüleşme olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca bu kötüleşmenin duygusal fonksiyonlarda en belirgin olduğu vurgulanmıştır (68).

Yaşam kalitesi ölçekleri çalışmalarda temelde geriatri biliminin bir terimi olan 'kırılganlık' (frailty) kavramı da ele alınarak değerlendirilmiştir. Kırılganlık, özellikle ilerleyen yaşla birlikte fonksiyonel rezervin azalmasıyla, hem endojen hem de eksojen streslere karşı yine hem fonksiyonel olarak hem de psikososyal açıdan daha duyarlı/hassas olma olarak tanımlanabilir (69). İlerleyen yaşla birlikte eklenen komorbiditelerin hepsi kırılganlığı artırsa da bu kavram özellikle kanser hastalarında daha da önem kazanmaktadır (70). Solid kanserler arasında ise baş-boyun kanserlerinin anlamlı olarak diğerlerinden daha fazla oranda kırılganlık ile ilişkili olduğu, baş-boyun cerrahisinin bu anlamda hastalara daha fazla zorluk çıkardığı Bras ve ark. (71) tarafından bildirilmiştir. Üstelik, kırılganlığın yaş ve komorbid hastalıklardan bağımsız olarak cerrahi sonrası sonuçları da etkilediği literatürde daha önceki çalışmalar ile ortaya konmuştur (72-77). Lin ve ark. (78) yaptığı bir meta-analizde kırılganlığın cerrahi sonrası sonuçlarla, hastanede kalış süresi ve mortalite ile ilişkisi kanıtlanmıştır. Fancy ve ark. (74) 80 yaş ve üzeri olup baş-boyun cerrahisi geçiren hastaların cerrahi sonrası takip sürecinde %11'inin bağımsız durumdan günlük aktivitelerini gerçekleştirebilmek için başka bireylere bağımlı duruma düştüklerini bildirmişlerdir. Kırılganlık tüm hastalarda baş-boyun cerrahisi sonrası artmamaktadır; özellikle cerrahi öncesinde de kırılgan olan bir grup hastanın cerrahi sonrasında kırılganlık ölçeklerinin iyileşebileceği bilinmektedir (79). Cerrahi sonrası düzelebilen kırılganlık temelde maliniteye/tümöre bağlı nedenlerle oluşan kırılganlıktır, temelde komorbid hastalıklara bağlı olan kırılganlık ise cerrahi sonrasında iyileşmez, aksine kötüleşir (79). Thomas ve ark. (79) planladığı bir çalışmada cerrahi sonrasında kırılganlık ölçeklerinde iyileşme olan hastaların da yaşam kalitesini değerlendiren anketlerde ve günlük yaşam aktiviteleri ölçeklerinde bu iyileşmenin karşılığı görülememiştir. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde; baş-boyun kanseri hastalarının tedavi yönetimi olarak cerrahi tedavinin seçilmemesi sonucu çıkarılmamalıdır. Nitekim, radyoterapi veya kemoterapi tedavileri sonrasında da kırılganlık ölçekleri kötüleşebilmektedir (80). Bu bulgulardan çıkarılacak sonuç; baş-boyun kanserli hastalarda tedavi planı yapılırken kırılganlık ve yaşam

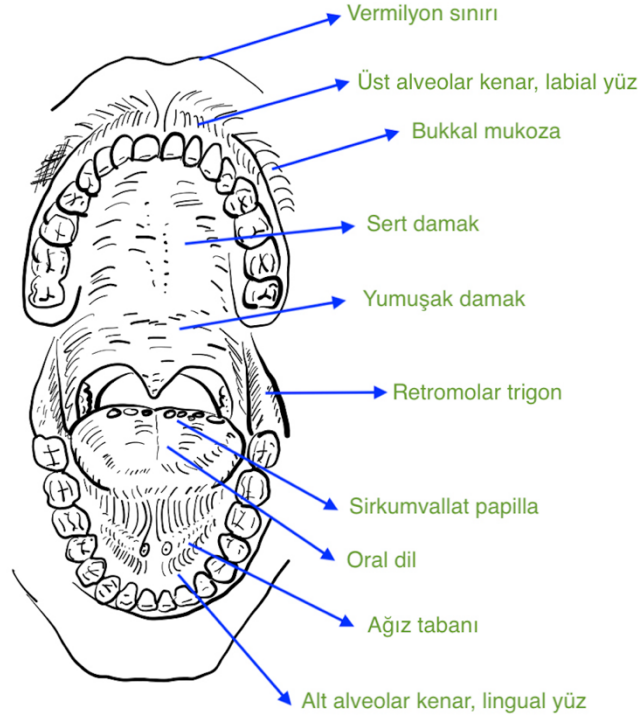
kalitesi ölçekleri özellikle bağımsız durumdan kişiyi günlük aktivitelerinde başka bir bireye bağımlı kılacak kadar kötüleşebilecek olanları tespit edip onlara yeterli danışmanlığı sağlamak, tedavi alternatifleri ve bu tedaviler sonrasında karşılaşılabilecek şekil bozukluklarının, fonksiyon kayıplarının, kırılabilirlik ölçekleri ve yaşam kalitesi anketlerindeki düşüşlerin, günlük fiziksel aktivitelerde oluşabilecek kısıtlılıkların, baş-boyun kanserlerinin kür, sağkalım ve prognoz bilgilerinin gölgesinde kalmayacak şekilde anlatılması olmalıdır (80). Bu danışmanlığın, tedavi sonrası öz yönetim eğitimleri ile birleştiğinde baş-boyun kanserli hastaların yaşam kalitelerini anlamlı olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (81). Planlanmakta olan araştırmalar risk faktörlerini yeniden değerlendirerek düşük riskli alt grupları yeniden tanımlamak ve bu hastalara (özellikle HPV-pozitif orofarengeal kanser hastaları) tedavi sonrası kırılabilirliklerini artıracak, yaşam kalitelerini düşürebilecek, komorbidite oluşturabilecek yoğun tedavi rejimlerini hafifletmeyi amaçlamaktadır (1). Fakat hastalar bu anlamda gruplandırılırsalar bile baş-boyun kanserleri için doğrudan bir hedefe yönelik tedavi veya doğrudan bir tedavi modalitesine yönlendirmeyi sağlayan biyobelirteç yoktur (HPV-pozitif orofarengeal kanser alt grubu için p16 hariç).

A. ORAL KAVİTE

1. Oral Kavite Anatomisi

Oral kavite; anteriorda dudak vermilyon kenarından başlayarak posterosüperiorda sert damak yumuşak damak bileşkesi, posteroinferiorda sirkümvallat papillalar ve lateralde ise anterior tonsiller plikalar arasında kalan alan olarak sınırları belirlenmiş bölgedir. Dudaklar, dentoalveoler arklar, oral dil, retromolar trigon, ağız tabanı, yanak mukozası ve sert damak olmak üzere 7 bölüme ayrılır. (Resim 4).

Oral kavite malinitelerinin lokal, rejyonel ve uzak yayılımını lenfatik yollar, nörovasküler anatomi ve baş-boyun fasyal planları etkilemektedir. Fasyal planlar tümörün direkt invazyonunun önüne geçer. Nörovasküler ve lenfatik invazyon olması durumunda hastanın prognozu ve sağ kalımı olumsuz olarak etkilenir (82).



Resim 4. Oral kavite anatomisi

a. Arteriovenöz Anatomi

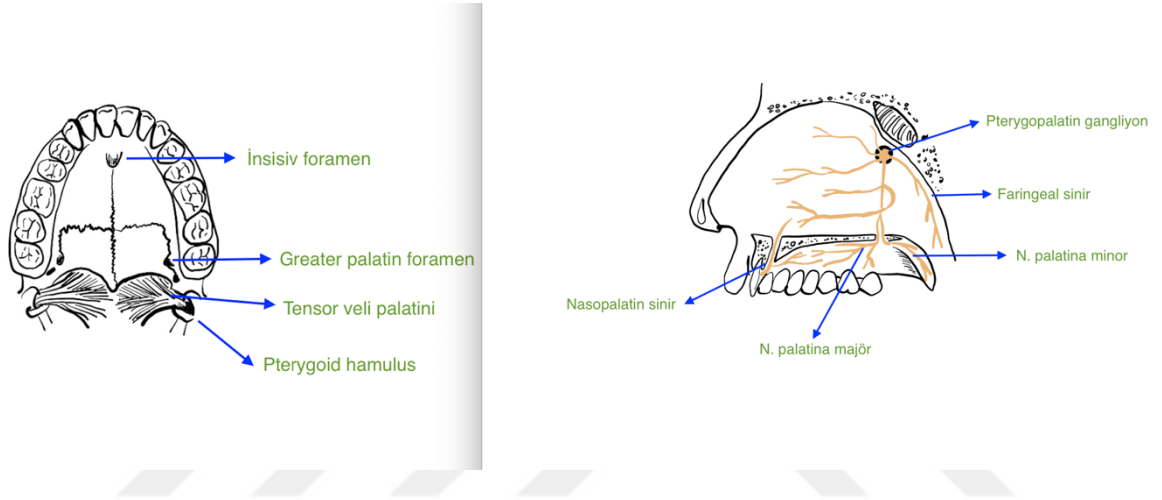
Oral kavitenin beslenmesi eksternal karotis arterin dallarından sağlanır. Dil ve dil kökünün beslenmesini lingual arter sağlar. Arter submandibuler bölgenin tabanında ve hyoglossus kasının derininde yer alır. Hyoglossus kasının yüzeyelinde ve mylohyoid kasın derininde n.hypoglossus ve lingual venler bulunur.

Sert damak a. palatina majör ve süperior alveoler arter tarafından beslenir. Majör palatin arter maksiller 2. molar diş hizasındaki majör palatin foramenden geçerek sert damak dokusu içerisinde anteromedial olarak ilerler. Venöz drenaj pterygoid pleksusa ve oradan internal juguler sisteme olur. İnternal maksiller arterin terminal dalları olan süperior alveoler arterler; maksiller gingiva, alveoler ark ve dişlerin beslenmesini sağlar. (Resim 5).

Fasial arter mandibula ramusun yaklaşık 1 cm anteriorundan mandibula lateralini çaprazlar ve labial arterler olarak oral komissüre doğru ilerler.

Mandibula ve alt dişlerin esas beslenmesini inferior alveoler arter sağlar. Inferior alveoler arter, ven ve sinir ramus mandibulada mandibuler foramene girerek mandibula mediali boyunca seyreder.

Ağız tabanı posterior kısmı ve retromolar trigonun beslenmesi asendan farengeal arter ve palatin arterlerden sağlanır.



Resim 5. Sert damak anatomisi ve innervasyonu

2. Oral Kavitenin Anatomik Bölümleri

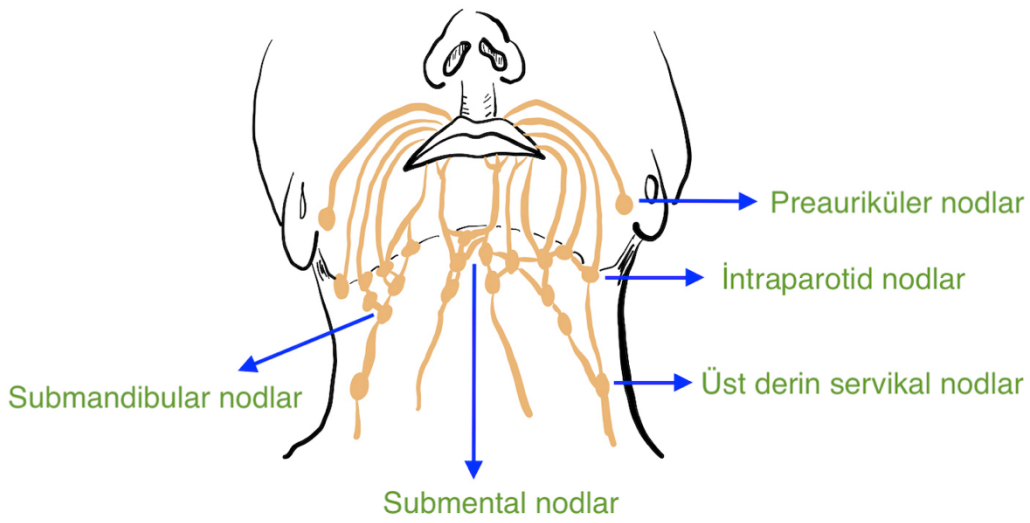
a. Dudaklar

Dudaklar oral kavitenin anterior sınırını oluşturur. Cilt ve mukoza arasında bir geçiş noktasıdır ve bu geçişin olduğu kısım vermilyon olarak adlandırılır.

Üst ve alt dudaklar sfinkter yapısı oluştururlar. Bu sfinkter fonksiyonu altta bulunan orbicularis oris kası sayesinde gerçekleşir. Bu kas çiğneme, yutma ve artikülasyonda önemlidir. Orbicularis oris kası fasial sinir tarafından innerve edilir. Üst dudağa fasial sinirin bukkal dalı ile motor innervasyon sağlanırken alt dudak motor innervasyonu marjinal mandibuler sinir ile sağlanır.

Üst dudak mukoza ve cildinin duyusunu trigeminal sinirin maksiller dalından ayrılan infraorbital sinir sağlar. Alt dudak cilt ve mukozasının duyusunu ise trigeminal sinirin mandibuler dalından ayrılan mental sinir sağlar.

Üst ve alt dudak lenfatikleri öncelikle submandibuler lenf nodlarına drene olur. Alt dudak orta hat lezyonları submental lenfatik yayılım ile de ortaya çıkabilir. Üst dudak lenfatikleri infraparotid, pre-auriküler ve peri-fasial lenf düğümlerine drene olabilir. Üst dudakta kontralateral drenaj olmazken alt dudakta kontralateral submental ve submandibuler lenfatiklere drenaj olabilir. (Resim 6)



Resim 6. Üst ve alt dudak lenfatik drenajı

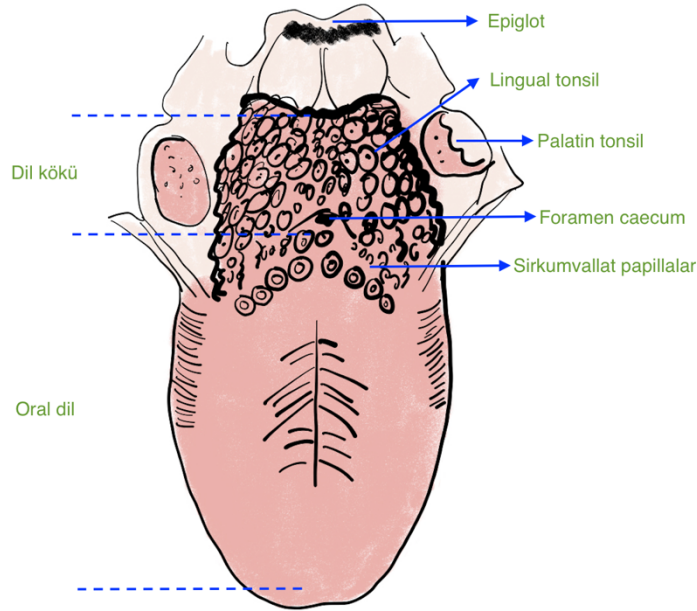
b. Alveolar Kenarlar

Alveoler çıkıntılar oral kaviteyi vestibulum oris ve cavitas oris propria olmak üzere iki kısma ayırır. Alveoler kenarların lateral yüzü bukkal mukoza ile devam eder. İnferior alveoler kenarın medial kısmı ağız tabanı mukozasına komşu iken süperior alveoler kenar medialde sert damak mukozası ile komşuluk gösterir. Alt alveoler kenarın arka sınırını ramus mandibulanın çıkan kısmı oluştururken üst alveoler kenarın arka kısmını pterygopalatin arkın süperior kısmı oluşturur.

Üst ve alt alveoler kenarların lenfatikleri submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur. Alveoler kenar üzerinde bulunan mukozanın alttaki kemiğe bitişik olması tümörlerin erken dönemde kemik invazyonu yapmasına neden olur.

c. Dil (Oral Kısım)

Dilin ağız boşluğu içerisindeki kısmı linea terminalisin anteriorundaki kısım olarak tanımlanır. Dil orta hatta bulunan fibröz bir septum ile ikiye ayrılır. Dil intrensek ve ekstrensek kas gruplarından oluşur. (Resim 7).

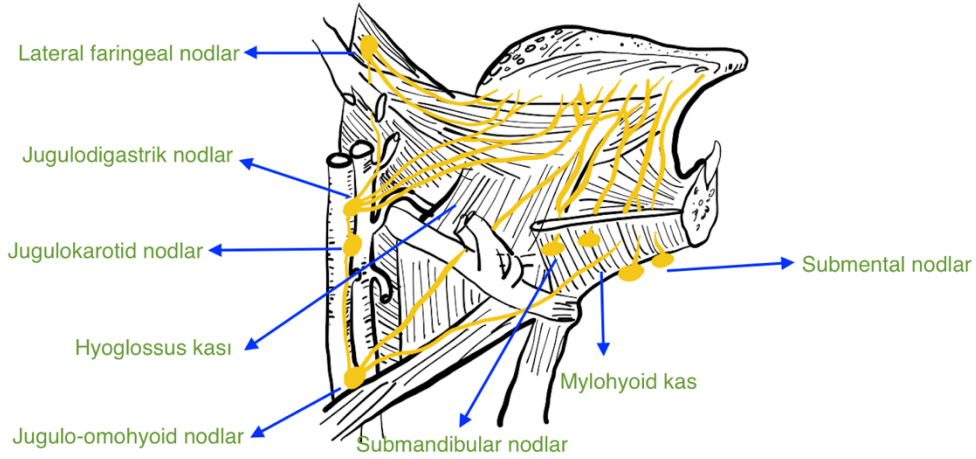


Resim 7. Dil dorsal yüz anatomisi

Ekstrensek kaslar; hyoglossus, stiloglossus, genioglossus, palatoglossus kaslarından oluşur. Dilde depresyon ve dilin dışarı çıkarılmasını sağlayan kas, dilin kas kütlesi olarak da büyük kısmını oluşturan genioglossustur. İntrensek kaslar genioglossus kasına göre daha yüzeysel yerleşimli olup dile şeklini verir. Bu kaslar dilde üç farklı yönde seyreder ve aralarında plan yoktur, bu nedenle tümörün diffüz infiltran paternde büyümesine olanak sağlarlar.

Palatoglossus hariç dilin tüm kasları n.hypoglossus tarafından innerve edilir. Palatoglossus kası vagusun farengeal dalı tarafından innerve edilir. Dilin ön üçte ikilik kısmının duyusu lingual sinir tarafından sağlanır. Lingual sinir lateral pterygoid kasın derininde ortaya çıkar, submandibuler gland kanalı etrafında lateralden mediale döner ve dilin oral kavite kısmında submukozal olarak dallanır. Dilin tat duyusunu ise korda timpani sağlar ve dilin anterior kısmına lingual sinir ile taşınır. Dil kökünün tad alma duyusu ve duysal innervasyonu n.glossopharyngeus tarafından sağlanır.

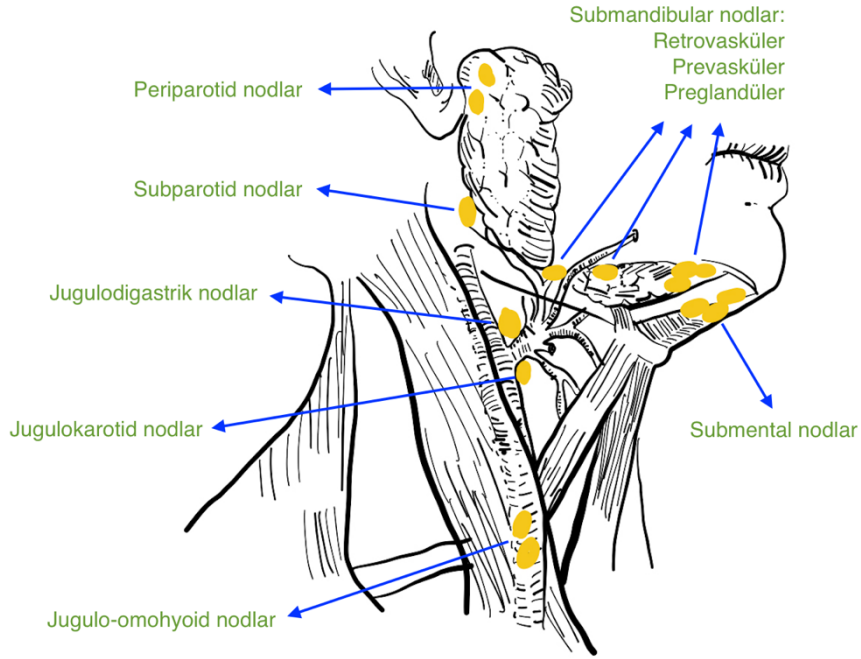
Dilde geniş bir alana lenfatik drenaj mevcuttur. Dilin uç kısmı öncelikle submental alana drene olur. Lateral kısım ilk olarak seviye 1 ve 2'ye drene olur. Lateral kısım lenfatikleri seviye 1 ve 2'yi atlayarak doğrudan seviye 3 ve 4'e de drene olabilir. Anteriordaki lenfatiklerde anastomoz az olduğu için oral dilde lateralize lezyonlar ipsilateral lenf nodlarına drene olur. Posteriorıda; dil kökünde ise yaygın lenfatik anastomoz olduğundan bilateral lenfatik drenaj görülür. (Resim 8).



Resim 8. Dil ve ağız tabanı lenfatik drenajı

d. Retromolar Trigon

Bu alan mandibula ramusunun koronoid çıkıntıya uzanan kısmını örten mukozadan oluşur. Lateralde bukkal mukoza ve medialde ön tonsil plikası ile devam eder. Ön sınırı 2. molar diş posterioru yaparken üst sınırı maksiller çıkıntı oluşturur. Alveoler lezyonlardaki gibi bu alanda da mukoza kemiğe yapışık olduğundan tümörün erken dönemde kemik infiltrasyonu yapmasına neden olabilir. Alt dudak parestezisi olması lezyonun mandibuler foramen düzeyinde invazyon yapmış olabileceğini düşündürür. Bu alanda bulunan lezyonlar otalji şikayetine de neden olabilir (9.sinir aracılığı ile). Lenfatik drenaj primer olarak üst servikal-jugulodigastrik nodlara olur. (Resim 9).



Resim 9. Üst boyun lenf nodları

e. Ağız Tabanı

İnferior alveoler arkus ve dil oral kısım ile sınırlandırılan mukozal alan olarak tanımlanır. Posterior sınır anterior tonsiller plika olup anteriorda frenulum ile ikiye ayrılır. Hyoglossus ve

mylohyoid kaslar ağız tabanını destekleyen kaslardır. Ağız tabanı, üzerinde bulunduğu anatomik oluşumlar nedeniyle önemlidir. Lingual sinir ve n. hypoglossus disfonksiyonu bu bölgeyi tutan lezyonlarda görülebilir.

Ağız tabanı duyusu lingual sinir tarafından sağlanır. Ağız tabanı anterior kısmının lenfatikleri kontralateral submandibuler ve submental lenfatiklere drene olabilirken posterior kısmında drenaj ipsilateral üst servikal lenf nodlarına olur.

f. Bukkal Mukoza

Bukkal mukoza dudağın arkasından başlayarak medialde alveoler kenara ve posteriorda pterygomandibuler rapheye uzanır. Parotis kanalı orifisi maksiller ikinci molar diş hizasında bukkal mukozaya açılır. Kanal parotisten çıktıktan sonra buksinator kası delerek bukkal mukozaya ulaşır. Buksinator kas bukkal mukozanın invaziv tümörlerinin cerrahi rezeksiyonlarında bir kılavuzdur. Duyusu trigeminal sinir tarafından alınır. Lenfatikleri genelde submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur.

g. Sert Damak

Posteriorda yumuşak damak diğer kenarlarda ise maksiller alveoler kenarlar ile sınırlıdır. Oral kavitenin tavanını oluşturur. Bu alanda invazyon oluşturan tümörler nazal kavite ve maksiller sinüse yayılabilir. Nazopalatin sinir (maksiller sinir dalı) tarafından duyusu sağlanır. Lenfatikleri üst servikal ve lateral retrofarengeal nodlara drene olur. (Resim 5).

3. Oral Kavite Kanseri

a. Epidemiyoloji

Oral kavite kanserleri tüm baş-boyun kanserlerinin %14'ünü oluşturur (83). Ulusal Kanser Veri Tabanı (*National Cancer Data Base, NCDB*) verilerine göre 1985-96 yılları arasında oral kavite tümörlerine tanı konma yaşı ortalama 64 olarak saptanmış ve hastaların %60'ının erkek olduğu görülmüştür. Skuamöz hücreli karsinom (SCC) %86,3 oranında, adenokarsinom %5,9 verrüköz karsinom %2, lenfoma %1,5 ve kaposi sarkomu %1,5 oranında bildirilmiştir. Tanı esnasında %55 hastada tümörün erken evrede olduğu saptanmıştır. 35 yaş altı hastalarda dil tümörü daha sık izlenirken ağız tabanı tümörü daha seyrek olarak izlenmiştir. Genç yaşta hastalık görülmesi ile kötü prognoz arasında ilişki bildirilmemiştir. Aksine genç hastalarda (35 yaş altı) 5 yıllık sağkalımın daha yüksek olduğu görülmüştür (84).

b. Etyoloji ve Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki oral kavite kanseri gelişme riski sigara kullanımı ile artarken, alkol kanser riski açısından sigara ile sinerjistik etki gösterir. Primer oral kavite kanseri tedavi edildikten sonra sigaraya devam edilmesi durumunda nüks veya diğer baş-boyun kanseri gelişme riski %40 oranında artar (85). Sigarayı bırakan bir kişinin ise sigara içmeyen bir kişideki oral kavite kanseri riskine sahip olabilmesi için 20 sene geçmesi gerekir (86).

Ultraviyole(UV) ışınına maruziyet özellikle alt dudak SCC gelişiminde rol oynar (87).

Baş-boyun kanserlerinin genetik komponenti yapılan aile çalışmaları ile desteklenmiştir. Birinci derece akrabalarında baş-boyun kanseri olanların kanser riskinin 3-8 kat kadar artmış olduğu gösterilmiştir (88).

Oral kavite kanserlerinde yetersiz beslenme ve mantarlar arasında korelasyon olduğunu gösteren net bir çalışma yoktur (86).

c. Oral Kavite Skuamöz Hücreli Karsinom Varyantları

Oral kavitede karşımıza çıkan birkaç SCC varyantı vardır. Sarkomatoid SCC olarak bilinen iğsi hücreli SCC (*spindle cell SCC*) oral kavite, larenks ve orofarenkste karşımıza çıkabilir. Lokorejyonel nüks riski oldukça yüksektir. Veriler cerrahi tedavinin etkinliğinin kemoradyoterapiden daha iyi olduğunu göstermektedir (89).

Bazaloid karsinom, SCC'nin yüksek dereceli varyantı olarak görülür. 5 yıllık sağ kalım orta ve kötü diferansiye oral kavite SCC'leri ile benzerdir (90).

Verrüköz karsinom ise SCC'nin düşük dereceli varyantı olarak kabul edilir. Sıklıkla bukkal mukozada görülür(%50). Egzofitik olarak büyür ve lokal invazivdir. Rejyonel yayılım ihtimali düşüktür. Radyoterapi dirençli olarak kabul edilir ve tedavisi cerrahidir (91).

Radyasyon ilişkili SCC (radiation-induced skuamöz cell carcinomas-RISCC)'nin de *de-novo* gelişen oral kavite SCC'ye göre bazı farklılıkları vardır. Tay ve ark. (92) çalışmasında baş-boyun bölgesinde RISCC en sık oral kavitede saptanmış ve daha az bölgesel metastaz ile ilişkili olmasına karşın *de-novo* gelişen SCC'ye göre daha kötü prognozlu olduğu bildirilmiştir.

d. Oral Kavite Kanserlerinin Anatomik Alt Grupları

(1). Dudak Kanseri

Dudak tümörleri daha sık olarak alt dudakta (%88-95) görülürken üst dudak (%2-7) ve komissürde (%1) daha seyrek olarak görülür. Alt dudak tümörlerinde SCC baskın olarak

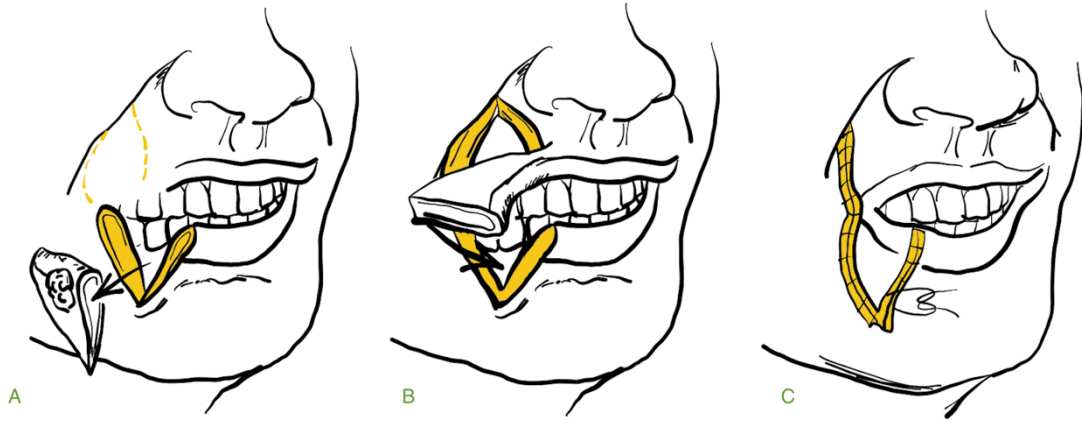
görülür. Bazal hücreli karsinom ise daha sık olarak üst dudakta görülür. Risk faktörleri arasında güneş ışığı maruziyeti, açık ten, sigara kullanımı ve immünsüpresyon bulunur.

Klinik olarak vermilyon veya deri üzerinde ülserle lezyon olarak karşımıza çıkar. Hastaların çoğu erken evrede ve boyun metastazı henüz olmadan tedavi edilir. Lezyon komşuluğunda parestezi olması mental sinir tutulumunu düşündürür (93).

Boyun metastazı dudak tümörlerinde sık olarak görülmez (%10). Alt dudak lezyonları her iki boyuna metastaz yapabilir. Fakat kommissür ve üst dudak yerleşimli lezyonların bölgesel metastaz riski daha yüksektir. Perinöral invazyon, üst dudak lezyonları, kemik tutulumu, lenf nodu metastazı, cilt tutulumu ve komissür lezyonları kötü prognostik faktörlerdir (94).

Cerrahi olarak tedavisinde cerrah için bazı zorluklar vardır; özellikle ileri evre hastalarda ağız açıklığını koruyarak fonksiyonel ve kozmetik sonuçlardan ödün vermeden rezeksiyon yapmak güçleşmektedir. Bu anlamda rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon da önem kazanmaktadır. Vermilyon sınırı ile kommissür bölgesinin korunması veya uygun rekonstrüksiyonu hem kozmetik hem de fonksiyonel sonuçlar için anahtar rol oynamaktadır.

Küçük boyutlardaki lezyonlar için cerrahi ve radyoterapinin başarı oranları ile kozmetik sonuçları kabul edilebilir ve benzerdir. Fakat cerrahi sınırlarda tümörün izlenmediği rezeksiyon genellikle tercih edilen yöntemdir. Rezeksiyon sonrası ise dudak rekonstrüksiyonunda hedeflenen şey oral kompetans ve dinamik fonksiyonun devamı ile birlikte kabul edilebilir bir kozmetik sonuçtur. Dudak uzunluğu ortalama 6-8cm arasındadır ve rekonstrüksiyon planı rezeksiyon büyüklüğüne göre yapılır. Dudak uzunluğunun üçte birine kadar olan boyutlarda rezeksiyon gerektiren küçük tümörlerin eksizyonu için basit eksizyon ve primer onarım yapılabilir. Eğer lezyon dudak uzunluğunun üçte biri ile üçte ikisi arasında bir rezeksiyon gerektiriyorsa rekonstrüksiyon için *Abbe-Estlander prosedürü* tercih edilir. (Resim 10). Dudak uzunluğunun üçte ikisinden daha fazlasının rezeksiyonunu gerektiren tümörlerin rekonstrüksiyonu için ise Gilles fan flap, bilateral ilerletme flebi, Karapandzic flep, palmaris longus tendonu ile birlikte radyal ön kol serbest flep gibi flepler kullanılır. Karapandzic flep rezeksiyon sonrası kalan orbikülaris oris kasını da içeren duyusu olan bir fleptir.



Resim 10. Oral kommissüre ulaşmış eksizyon sınırları ile birlikte alt dudak tümör eksizyonu ve sonrasında Abbe-Estlander flep ile rekonstrüksiyon. A) Alt dudak tümörünün wedge rezeksiyon ile eksizyonu, B) Üst dudaktan Abbe-Estlander rekonstrüksiyonu için flep kaldırılması, C) Flep yerleştirilmesi ve primer sutürasyon

Bu flep fasyal arterin labial dalından gelen dallar ile beslenir. Mikrostomi bu flep ile rekonstrüksiyonun sıkça karşılaşılan bir komplikasyonudur (95). Daha büyük defektler için ise lateral nazolabial flepler ile bukkal ilerletme fleplerinin kullanıldığı Webster ya da Bernard prosedürleri değerlendirilebilir (96). Agresif seyirli ileri evre hastalarda cerrahi öncesinde perinöral yayılım mutlaka değerlendirilmeli ve saptanırsa mental sinir ile birlikte hemimandibulektomi düşünülmelidir.

Dudak kanserinde metastatik bölgesel yayılım için riskli ilk duraklar submandibular ve submental lenf nodlarıdır. Klinik olarak bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanması halinde mutlaka terapötik boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Fakat boyun diseksiyonu yapılırken dudak rekonstrüksiyonu için kullanılabilecek flepleri besleyecek olan fasyal arterin korunmasına özen gösterilmelidir. Elektif boyun diseksiyonu ise oral kavite kanserinin aksine; okült metastaz oranları dudak kanserinde oldukça düşük olduğundan mutlaka yapılmalı olarak önerilmemektedir.

Evre 1 ve 2 hastaların 5 yıllık sağkalımları %90'dır. Bölgesel lenf nodu metastazı olanlarda ise bu oran %50'ye düşmektedir. Oral kommissür ve üst dudak tümörlerinin prognozu

benzer özellikte olup alt dudakta yerleşenlere göre daha kötüdür. Cerrahi tedavi sonrası ise yakın veya pozitif cerrahi sınırların olması, bölgesel lenf nodu metastazı ve perinöral invazyon saptanması halinde adjuvan olarak radyoterapi düşünülmelidir(cerrahi sınır pozitifliği olan hastalarda ikinci bir sınır genişletme cerrahisi planlanamıyorsa) (94).

(2). Alveolar Kenar Kanseri

Alveoler kenar tümörleri oral kavite SCC'lerinin %10'unu kapsar. Alt alveoler kenar tümörleri üst alveoler kenar tümörlerinden daha sık olarak karşımıza çıkar. 155 hastanın gözden geçirildiği bir çalışmada hastalığın %63 oranında mandibular alveolar kenardan kaynaklandığı ve vakaların tipik olarak altıncı dekatta saptandığı gösterilmiştir (97). Lezyonların yarısından çoğu adentilöz hastalarda saptanmış ve %67'sinde erken evrede (T1-2) tümör yakalanmıştır (97). (Resim 11).

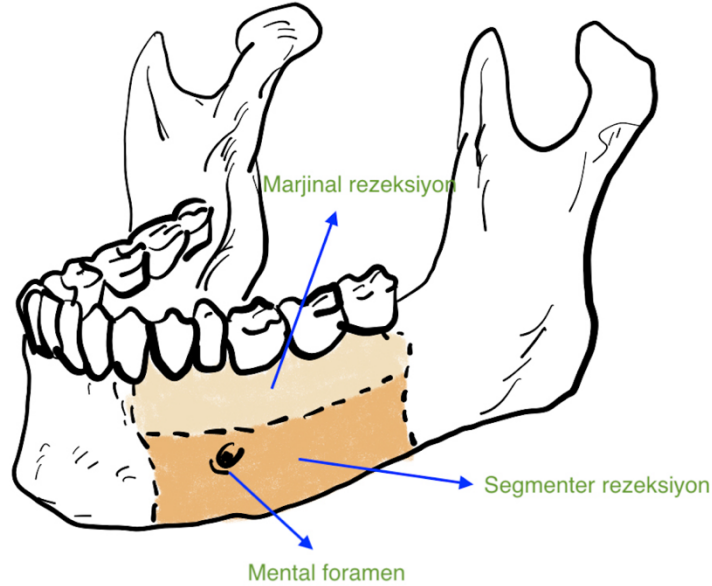


Resim 11. Adentilöz bir hastada üst alveolar kenar tümörü. Maksiller sinüse invazyonu saptanan hasta subtotal maksillektomi ile birlikte boyun diseksiyonu ve adjuvan radyoterapi ile tedavi edildi.

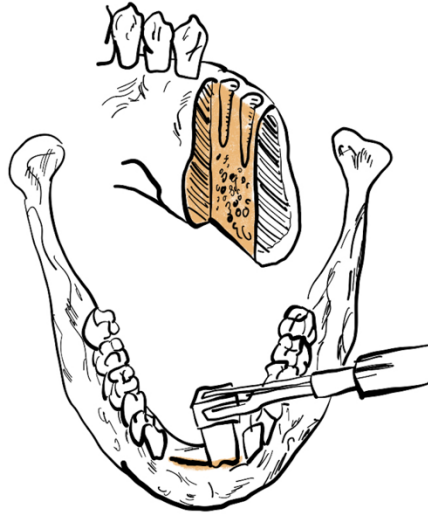
Mukozanın altta kemiğe yakın olması nedeniyle tanı esnasında kemik invazyonu sık olarak görülür. Diş soketlerine uzanan tümörler daha fazla kemik invazyonu ile ilişkilidir.

Yapılan çalışmalarda mandibula invazyonu açısından BT'nin spesifik ve duyarlı bir tetkik olduğu belirtilmiştir (98).

Tedavi seçenekleri olarak marjinal veya segmenter mandibulektomi tümörün sadece periostu ya da kortikal veya medüller kemiği invaze etmiş olmasına göre tercih edilir. Tümör periosta yakın fakat invaze etmemişse mandibulanın korunduğu subperiostal rezeksiyon yapıp mukozal primer kapama veya kısmi kalınlıklı deri grefti ile rekonstrüksiyon yapılabilir. Fakat periost invaze ise marginal mandibulektomi endikasyonu vardır. Marjinal mandibulektomi ise iki farklı planda yapılabilir. Klasik olarak yapılan '*rim*' veya koronal marjinal mandibulektomide hastalıklı mandibulanın üst yarısı çıkarılırken '*lingual*' veya sagittal marjinal mandibulektomide ise tümör ile devamlı olan lingual yüz korteksi çıkarılır. (Resim 12 ve 13). Adentilöz olmayan hastalarda lezyon etrafındaki dişlerin çıkarılması ile birlikte alveolar rezeksiyon sağlam cerrahi sınırların sağlanması için önemlidir. Eğer tümör diş socketinden girerek medüller kemiğe ulaşmışsa segmenter mandibulektomi gereklidir. Simfizis bölgesinin segmenter mandibulektomi defektinin rekonstrüksiyonu için serbest vaskülarize kemik flepleri standart olmuştur. Lateral mandibular defektlerde ise primer kapama, pediküllü veya vaskülarize serbest kas-deri flepleri ile rekonstrüksiyon, vaskülarize serbest kemik flepleri ile rekonstrüksiyon gibi alternatifler vardır.



Resim 12. Segmenter ve koronal plan marjinal mandibulektomi



Resim 13. Sagital plan-lingual marjinal mandibulektomi

Genel olarak kılavuzlar oral kavite kanserlerinde bölgesel metastazı klinik olarak olmayan N0 hastalarda anatomik alt alanlara göre okült metastaz riski %20 ve üzerinde olan alt alanlar için boyun diseksiyonu önermektedir. Üst alveolar kenar tümörleri jugulodigastrik lenf nodlarına metastaz yapma eğilimindeyken alt alveolar kenar tümörleri ilk olarak submandibular lenf nodlarına metastaz yapman eğilimindedirler. Level I den III'e elektif boyun diseksiyonu tüm lokal ileri evre (T3-4) hastalarda ve mandibular simfiz yerleşimli lokal erken evre (T1-2) hastalarda önerilmektedir. Klinik olarak N0 olan hastalara yapılan elektif boyun diseksiyonu sonrasında hastaların ortalama %15'i oranında okült metastaz bildirilmiştir. Elektif boyun diseksiyonu yapılan okült metastazlı hastaların 2 ve 5 yıllık sağkalımları, daha sonra metastatik lenfadenopatisi belirginleşen ve ilk olarak elektif boyun diseksiyonu yapılmamış olup terapötik boyun diseksiyonu yapılan hastaların sağkalımlarından daha iyidir. Klinik olarak bölgesel lenf nodu metastazı saptanmış hastalarda ise primer tümör cerrahisi ile birlikte terapötik boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Metastatik yayılımı olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım T1-2 tümörlerde %85, T3-4 tümörlerde %65 olarak belirtilmiştir (99). Lokal kontrol oranları primerin 3cm'den büyük olduğu ve pozitif cerrahi sınır kalan hastalarda düşer. Önemli prognostik faktörler; lokal evre, sınır durumu, mandibular invazyon ve bölgesel lenf nodu metastazı varlığıdır. Bu tümörlerde

histolojik grade, perinöral invazyon ve mandibulektomi boyutu lokal kontrolü de sağkalımı da etkilemez (99).

(3). Dil (Oral Kısım) Kanseri

Oral dil, nonkeratinize skuamöz epitel ile kaplı kas dokusundan oluşur. Dil; lateral dil, ventral ve dorsal dil, anterior tip alt bölümlerini içerir. Tümör epitelde ortaya çıkar ve kaslara invaze olur. En sık, ağırlı ülserasyon ve egzofitik kitle olarak karşımıza çıkar.

Genel olarak sigara ve alkol kullananlarda altı ve yedinci dekatlarda ortaya çıkar. Çoğunluk SCC olup dilin genelde posterolateral (%75) kısmında ortaya çıkar. İkinci en sık görülen yer anterolateral ventral yüzüdür. Dorsal yüzde tümör nadir görülür (100).

Lateral yerleşimli tümörler mediale doğru büyüyerek orta hattın karşı tarafına geçebilir, posteriora doğru büyüyerek dil köküne ilerleyebilir, inferiora doğru büyüyerek dil kaslarını ve hatta suprahoid kasları invaze edebilir. İnferolateral yönde ilerleyen tümörlerin ağız tabanını da tutması nadir değildir hatta lingual sinir ile hypoglossal sinir doğrudan tümör tarafından invaze edilebilir. Lingual sinir tutulumuna bağlı dil dorsal yüzde duyu kaybı, hypoglossus tutulumuna bağlı dilde lezyon tarafına deviasyon, fasikülasyonlar ve atrofi görülebilir. Laterale doğru ilerleyip ağız tabanını geçen tümörler mandibulayı da invaze edebilir ve böyle durumlarda mandibulektomi ile birlikte kompozit rezeksiyonlar gereklidir.

Tanı anında dil kanserlerinin büyük çoğunluğu (%75) T2 veya daha erken lokal evrededir ve bu tür T1-2 tümörlerin tedavisi transoral geniş lokal eksizyondur. İleri evre ve mandibulaya yakın komşulukta olan veya ağız tabanını geçerek derin kas planlarına ulaşan tümörler için ‘pull-throuh’ veya mandibulotomi teknikleri kullanılabilir. Segmenter mandibulektomi yapıldığında oral kaviteye geniş bir hakimiyet sağlanır ve tümörün tüm sınırları daha iyi değerlendirilir. Cerrahi sınır durumunun rekonstrüksiyon öncesinde peri-operatif donuk (*frozen*) kesitler ile histopatolojik olarak değerlendirilmesi tercih edilebilir. Bunun için tümör piyesinden sınır örnekleme ve eksizyon sonrası tümör yatağından örnekleme yapma şeklinde iki farklı teknik vardır. Maxwell ve ark. (101) çok merkezli ve retrospektif erken evre dil tümörlü hastaların peri-operatif cerrahi sınır örnekleme ile ilgili yaptıkları çalışma sonucunda lokal kontrol açısından tümör piyesi üzerinden yapılan örneklemeye göre olan değerlendirmenin daha güvenilir ve anlamlı olduğu ileri sürülmüştür.

Oral dilin lateral kısmının önemli bir bölümünün eksize edildiği bir parsiyel glossektomi sonrasında fonksiyon olarak belirgin bir kısıtlılık yaşanmaz. Fakat daha büyük tümörlerin

eksizyonu sonrasında genellikle önemli bir fonksiyon kaybı ameliyat sonrasında izlenir. Oral dilin dörte biri ile üçte birine kadar olan rezeksiyonları sekonder iyileşmeye bırakılabilir. Ağız tabanından da sınırlı bir rezeksiyon yapılmışsa primer onarım ile dilde gerginlik-hareket kısıtlılığı olabileceğinden kısmi kalınlıklı deri greftleri ile rekonstrüksiyon düşünülmelidir. Dilin yaklaşık yarısının eksize edildiği durumlarda ise dil kütesinin büyük bir kısmı yok olduğundan ve gelişecek skar-kontraktür formasyonu da düşünüldüğünde defekt primer kapatıldığında veya sekonder iyileşmeye bırakıldığında belirgin bir fonksiyon kaybı ortaya çıkar. Dilin damak, dudak ve dişlerle teması azaldığında artikülasyon bozulacağı gibi gıdaların posteriora yönlendirilmesi de olumsuz etkilenebilir. Rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon amacıyla radyal ön kol veya anterolateral uyluk serbest flebi gibi yumuşak ve şekil verilebilir fleplerin kullanımı intraoral hacmin ve dil mobilitesinin korunmasını sağlar. Bir damak destekleme protezi de kalan dil dokusu ile damağın daha fazla temas etmesini sağlayarak hem yutma hem de konuşma işlevini iyileştirebilir. Ağız tabanından önemli miktarda bir rezeksiyon ile birlikte parsiyel glossektomi yapılmış hastalarda kalan dil dokusunun hareketliliğini korumak için serbest flepler ile rekonstrüksiyon endike olur.

Ganly ve ark. (102) erken evre 216 oral dil kanseri hastasını derlemiş ve rekürrensi olumsuz etkileyen faktörler olarak pozitif cerrahi sınır ve 2mm'den fazla invazyon derinliğini (depth of invasion, DOI) bildirmişlerdir. Aynı çalışmada okült bölgesel metastaz oranı %28 saptanmış olup bu hastaların patolojik olarak N0 hastalara göre hastalıktan ölme risklerinin 5 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (102). Beş yıllık hastalığa özgü sağkalım (disease specific survival, DSS) okült metastazı olanlarda %48.5, patolojik N0 hastalarda ise %85.5 olarak bulunmuştur (102). Okült metastazı olan hastaların tamamında DOI 2mm veya daha fazla bulunmuş, bunların %92'sinde ise DOI 4mm'den de büyük olarak raporlanmış (102). Yine okült metastazlı hastaların %93'ünün orta veya kötü diferansiye kanserler olduğu bildirilmiştir (102). Bölgesel lenf nodu metastazı olup cerrahi sonrası radyoterapi alan hastalarda bölgesel rekürrens oranları azalmış olmasına rağmen hastalığa özgü sağkalımın N0 hastalarda olduğu düzeye ulaşamadığı bildirilmiştir (102).

Zanoni ve ark. (103) oral dil kanseri olan 381 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında lokal rekürrens açısından güvenli cerrahi sınır boyutunu araştırmışlar ve 2.2 mm'nin üzerindeki sınırlarda lokal rekürrens riskinin belirgin azaldığını saptamışlardır.

Patel ve ark. (104) ise planladıkları çalışmalarında T1-2N0M0 dil kanseri hastalarında elektif boyun diseksiyonu endikasyonunu ortaya koymaya çalışmışlardır. Bu çalışmaya göre söz konusu hasta grubunda 1-2cm boyutlarında primer lezyonu olan hastalarda tanısal

biyopsiye göre orta diferansiye, az diferansiye ve indiferansiye tümör varlığında ve primer lezyonu 2cm'den büyük olanlarda elektif boyun diseksiyonu önerilmiştir (104).

Dil lateral yüz tümörleri ipsilateral seviye 1-2 lenf nodlarına drene olur. Seviye 3-4 lenf nodlarına 'skip'-atlayan metastaz da olabilir (105). Bu yüzden Byers ve ark. (105) supraomohyoid boyun diseksiyonunun oral dil kanseri hastalarında yetersiz kalabileceğini vurgulamış ve bu hastalarda level I-IV boyun diseksiyonunu önermişlerdir. Anterior tip bölümü ise ilk olarak submental lenf nodlarına drene olur (106).

Yine T1-2N0M0 oral dil kanseri hastalarında elektif boyun diseksiyonu ile boynun klinik olarak takibinin karşılaştırıldığı çalışmaların meta-analizinde elektif boyun diseksiyonunun bölgesel rekürrensleri azalttığı, hastalığa spesifik sağkalımı iyileştirdiği fakat genel sağkalımı anlamlı olarak etkilemediği bildirilmiştir (107).

5 yıllık sağkalım evre 1-2 tümörlerde %75 iken, evre 3-4 tümörlerde %40 tan azdır (108).

Baş-boyun kanserli genç hastalarda oral dil en sık tümör saptanan primer alandır. Genç hastalarda, hatta pediatrik yaş grubunda görülen oral dil kanserlerinde prognoz ve sağkalım verileri erişkin yaş grubu ile benzerdir (109).

(4). Retromolar Trigon Kanseri

Retromolar trigon tümörleri ileri evre hastalık olarak ortaya çıkma eğilimindedir. Hastaların %50'sinde tanı sırasında lenf nodu metastazı görülür. Trismus olması medial pterygoid kas tutulumu olduğunu gösterir. Tümörün dil kökü ve tonsiller fossaya yayılımı yaygındır. Mandibula tutulumu sık olduğundan erken evre tümörlerde bile mandibulanın bir kısmını rezeke etmek gerekir. T1 hastalıkta 5 yıllık sağ kalım % 76 iken T4 hastalıkta %54 olarak belirtilmiştir (110). N0 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %69 iken N1 hastalıkta bu oran %56'ya N2 hastalıkta %26'ya düşer (110). Tedavi olarak primer radyoterapi almış hastaların ve primer olarak cerrahi tedavi alarak adjuvan radyoterapi görmüş hastaların rekürrens oranları sırasıyla %44 ve %23'tür (110). Ayrıca bu bölgede radyoterapinin ciddi trismus, yumuşak doku nekrozu ve osteoradyonekroz komplikasyonları sıklıkla bildirilmiştir (110).

(5). Ağız Tabanı Kanseri

Ağız tabanı kanseri tipik olarak altıncı dekatta erkeklerde ortaya çıkar. Tanı esnasında %35'i ileri evrede (T3-4) saptanır (111). Ağız tabanını destekleyen mylohyoid, genioglossus ve hyoglossus kasları bulunur. Bu kaslar hastalığın yayılmasında birer bariyer görevi görürler.

Ağız tabanı kaslarının tutulması sonucunda dilde hareket kısıtlılığına ve dizartriye veya dilde fiksasyona neden olabilir. Ayrıca anterior ağız tabanında yerleşik tümörler posteriora doğru ilerleyerek dil ventral yüzünü invaze edebilir ve böyle bir durumda özellikle dilde hareket kısıtlılığı da gelişmişse ağız tabanı rezeksiyonuna ek olarak parsiyel glossektomi de yapılması gerekebilir. Tümörün sublingual gland veya submandibular duktus aracılığıyla submandibular bölgeye ilerlediği durumlarda ise boyun ile birlikte pull-through rezeksiyonlar gerekir. Oral kavitenin diğer alt gruplarında olduğu gibi özellikle ileri evre ağız tabanı tümörlerinde de mandibulanın tutulumu tedavi öncesi mutlaka değerlendirilmelidir.

Mandibulayla ilişkisi olmayan erken evre tümörlerde tedavi transoral rezeksiyondur. Mandibula tutulumu yapmaksızın anteriora ve laterale belirgin ilerleyen tümörlerde ise pull-through teknik mandibulotomiye ihtiyaç bırakmaz. Lokal ileri evre tümörlerin rezeksiyonu sonrası oluşan defekt rekonstrükte edilmelidir. Yaygın mukozal veya yumuşak doku defekti varlığında, rekonstrüksiyon için radyal ön kol serbest flep en iyi tercihtir. Alternatif tercihler submental flep, supraklaviküler flep, fasiyal muskulomukozal flep ve pektoralis majör miyokutanöz fleptir. Pektoralis majör miyokutanöz flebi geniş yumuşak doku defekti varlığında özellikle de posterolateral mandibula rezeke edildiğinde kullanılır.

Kemik invazyonu kanıtı olmayıp lingual periostu tutmuş olan tümörlerde koronal marjinal mandibulektomi gerekebilir. Mandibulada belirgin destrüksiyonla birlikte olan ileri evre hastalarda segmenter mandibulektomiyle kompozit rezeksiyon planlanır.

Bölgesel lenf nodu metastazı ağız tabanı karsinomlarında ortalama %50 olarak bildirilmiştir. Level Ib'deki submandibular lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır. Anterior ağız tabanı yerleşimli ağız tabanı tümörlerinde bilateral servikal lenf nodu metastazları olabilir.

Oral kavite SCC'de DOI bölgesel lenf nodu metastazı ve 5 yıllık sağkalım ile yakından ilişkilidir. DOI'nin 2 mm'den küçük olduğu tümörlerde hastaların sadece %13'ünde bölgesel metastaz bildirilmiş ve 5 yıllık sağkalım %95 olarak saptanmıştır. DOI'nin 2 mm ile 9 mm arasında olduğu hastalarda %46 oranında bölgesel metastaz saptanmış, 5 yıllık sağkalım ise %85 olarak bildirilmiştir. DOI 9 mm'nin üzerine çıktığında ise lenf nodu metastaz oranları %65 çıkmış, 5 yıllık sağkalım ise %65'e düşmüştür (111, 112).

Ağız tabanı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım evre 1'de %90, evre 2'de %80, evre 3'te %65 ve evre 4'te %35 olarak bildirilmiştir (112).

(6). Bukkal Mukoza Kanseri

Bukkal mukoza tümörleri tüm oral kavite malinitelerinin %10'unu temsil eder ve erkeklerde 4 kat daha fazla görülür, tipik olarak altıncı dekatta tanı konulur. Diğer oral kavite

tümörleri gibi tütün kullanımı ile yakın ilişkisi vardır fakat ek olarak betel cevizi kullanımı ile de yakın ilişkisi saptanmıştır. Bir SCC varyantı olan verrüköz karsinom en sık bukkal mukozada görülür. Düşük dereceli bir tümör gibi görülsede de de-diferansiye ve invazyon özelliği kazanmış alanları olabilir. Tedavisi cerrahi eksizyondur. Bölgesel lenf nodu metastaz riski düşük olduğundan elektif boyun diseksiyonu gerekli değildir.

Bukkal mukozada SCC'nin en sık mandibular üçüncü molar diş komşuluğunda ortaya çıktığı bildirilmiştir. İleri evre hastalıkta tümörün mastikatör boşluğa girmesi ile trismus ortaya çıkabilir. Parotis kanalı tutulumu obstrüktif sialadenite neden olabilir. Anteriorda bulunan lezyonlar submandibuler lenf nodlarına metastaz yaparken posterior lezyonlar üst jugulodigastrik lenf nodlarına metastaz yapar.

Küçük lezyonlar transoral olarak çıkarılabilir. Daha ileri evre tümörler için *lip-splitting* insizyonu gerekebilir. Yüzeyel lezyonlar dışında, derin planda güvenli cerrahi sınır sağlayabilmek için buksinator kas eksize edilmelidir.

Primer kapama veya sekonder iyileşmeye bırakma küçük boyutlu tümörler için kabul edilebilir olsa da bukkal mukozadaki geniş defektlerin skar formasyonu ile kontraktür gelişmesi ve trismusla sonuçlanmasını engellemek için fasyokutanöz flepler ile rekonstrüksiyon planlanmalıdır. Deri greftleri ile yapılan rekonstrüksiyonda da kontraktür riski vardır. Yanak dokularına derin invazyon tam kat (through-and-through) rezeksiyon gerektirir. (Resim 14). Bu tür rezeksiyonlar sonrasında hem iç tarafta oral kavite kısmı hem de dış tarafta cilt dokusu rekonstrükte edilmelidir. Bu amaçla fasyokutanöz bir serbest flep kendi üzerine katlanabilir veya iki farklı flep ile rekonstrüksiyon yapılabilir.

Bukkal mukoza kanserlerinin tercih edilen primer tedavisi cerrahidir fakat ileri evre hastalarda buna adjuvan tedavi de eklenmelidir. Oral kavitenin diğer kısımlarında olduğu gibi bukkal mukozada da DOI prognozla ilişkilidir. Klinik olarak T1-2N0 tümörlerde 5.17 mm'den büyük DOI bölgesel lenf nodu metastazı riski ile ilişkilendirilmiştir (113).

5 yıllık survi evre 1 hastalıkta %75-78, evre 2 hastalıkta %65-66, evre 3 hastalıkta %30-62, evre 4 hastalıkta ise %20-50 olarak bildirilmiştir (113, 114).

Stensen kanalı ve buksinator kas invazyonu lokorejyonel rekürrens ile ilişkilendirilememiştir (114).



Resim 14. Cildi tam kat infiltre ederek oral kavite dışına çıkmış bukkal mukoza tümörü

(7). Sert Damak Kanseri

SCC sert damağın en sık görülen malinitesidir. SCC dışında minör tükrük bezi karsinomları da görülür. Kaposi sarkomunun oral kavitede en sık olarak görüldüğü yer sert damaktır (115). Sert damak kanseri için riskli grup oral kavitenin diğer alanlarında olduğu gibi ileri yaş sigara içen erkeklerdir. Ters sigara içiminin olduğu ülkelerde özellikle sert damak kanserlerinde artış farkedilmiştir. Nekrotizan siyalometaplazi özellikle fizik muayene bulgularıyla sert damak kanseri ile karışma ihtimali yüksek olan neoplastik olmayan bir lezyondur, kesin ayırım için histopatolojik inceleme gereklidir.

Sert damak SCC'leri cerrahi olarak tedavi edilir. Küçük lezyonlar transoral olarak eksize edilir. Sert damak periostu tümörün yayılımı için bir bariyer görevi görür. Periostun tutulumu kemiğin bir kısmının parsiyel infrastriktür maksillektomi olarak veya kemiğin belirgin

infiltrasyonu subtotal infrastriktür maksillektomi olarak rezeksiyonunu gerektirir. İleri evre tümörlerde, perinöral invazyon varlığında ve cerrahi sınır pozitifliğinde (eğer negatif cerrahi sınırlar sağlamak için ikinci seans planlanamıyorsa) adjuvan radyoterapi endikasyonu vardır.

Cerrahi sonrası küçük ve orta boyutlardaki defektler temporalis flep, fasiyal arter muskulomukozal flep veya bukkal yağ pedi flepleri ile rekonstrükte edilebilir. Rezeksiyon sonrası damak defekti olan hastalar için ise en uygun rekonstrüksiyon prostetik rehabilitasyondur.

Yapılan bir çalışmada T1 tümörlerde lenf nodu metastazı %4.1, T2 tümörlerde %14.9, T3 tümörlerde %10.3 ve T4 tümörlerde %24.7 olarak belirtilmiştir (116). Özellikle T3-4 tümörlerde daha yüksek oranlarda bölgesel lenf nodu metastazları bildiren seriler de literatürde bulunmaktadır(117). Bu nedenle T1 dışındaki tümörlerde boyun diseksiyonu önerilmektedir (116).

f. Oral Kavite Kanserinde Evreleme

Oral kavite malinitelerinde evreleme *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) tarafından tanımlanmıştır ve primer tümör, bölgesel lenf nodu metastazı, uzak metastaz (TNM) formatını izler (Tablo 1, 2 ve 3).

g. Oral Kavite Kanserlerinde Prognoz

ABD’de Ulusal Kanser Veri Tabanı (*National Cancer Data Base*) üzerinde T1 ve T2 oral kavite SCC hastalarının incelendiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalımın negatif cerrahi sınırlar, boyun diseksiyonu yapılmış olması, adjuvan olarak radyoterapi ve kemoterapi gerekmemiş olması ve tedavinin akademik bir araştırma merkezinde yapılmış olmasına bağlı olduğu bildirilmiştir (118). Bu bulgular oral kavite kanserli hastaların erken evrede olsalar dahi deneyimli merkezlere konsülte edilmelerinin prognozu iyileştirebileceğine işaret etmektedir.

Graboyes ve ark. (119) 182 oral kavite hastasını retrospektif olarak inceleyerek sağkalımı iyileştirebilecek prognostik faktörleri ortaya koymaya çalışmışlardır. Sonuçta bu çalışmada primer olarak cerrahi ile tedavi edilen oral kavite SCC hastalarında; yapılan boyun diseksiyonunda 18 veya daha fazla lenf nodunun çıkarılmış olması, tedaviden sonraki 14 gün içinde plansız cerrahi gerekmemiş olması, tedaviden sonraki 30 gün içerisinde hastaneye yeniden yatış gerekmemiş olması ve evre III-IV hastalarda adjuvan radyoterapi veya kemoterapiye yönlendirme şeklinde 4 kriter sağkalımı iyileştiren faktörler olarak bildirilmiştir (119).

Tablo 1. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, oral kavite tümörleri klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör ≤ 2 cm ve 5 mm ye eşit veya daha az derin invazyon(DOI)
T2	Tümör ≤ 2 cm ile birlikte DOI > 5 mm veya tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm ile birlikte DOI ≤ 10 mm
T3	Tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm ile birlikte DOI > 10 mm veya tümör > 4 cm ile birlikte DOI ≤ 10 mm
T4	Orta, ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta, ileri lokal hastalık: Tümör > 4 cm ile birlikte DOI 10mm'ye eşit veya büyük ya da Tümör kortikal kemiği invaze etmekte veya inferior alveoler sinir, ağız tabanı, yüz cildi tutulmuş; tümör sadece bitişik yapılara invaze (mandibula ve maksilla kortikal kemik tutulumu, maksiller sinüs veya yüz cildine uzanım), diş soketinden girerek kemik invazyonu yapan gingiva tümörleri T4 grubuna girmez
T4b	Çok ileri lokal hastalık; tümör mastikatör boşluk, pterygoid plateler, kafa tabanını tutmuş ve/veya internal karotis arter invazyonu var ise
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, oral kavite tümörleri patolojik N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) ya da aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm ve ektrakapsüler yayılım (+)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3b	Aynı tarafta boyutu > 3 cm ektrakapsüler yayılım (+) tek lenf nodu ya da çok sayıda aynı tarafta, karşı tarafta veya her iki tarafta herhangi biri ektrakapsüler yayılım (+) lenf nodları ya da karşı tarafta herhangi bir boyutta ektrakapsüler yayılım (+) lenf nodu

Tablo 3. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, oral kavite tümörleri TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Cerrahi rezeksiyon sonrası tümör yatağından yapılan donmuş kesit (*frozen section*) histopatolojik incelemelerde güvenli yanıt alınmasının prognozu iyileştirdiğine dair kanıtlar henüz elde edilememiştir. Buchakjian ve ark. (120) rezeksiyon piyesi üzerinden değil de tümör yatağından alınan örneklerin cerrahi sınır pozitifliği açısından %45 oranında yanlış negatiflik gösterdiğini saptanmışlardır.

Ebrahimi ve ark. (121) ise 102'sinde patolojik olarak kanıtlanmış kemik invazyonu olan ve tedavi amaçlı primer cerrahi yapılan 498 oral kavite SCC hastasını incelemiş ve kemik invazyonunu kortikal ve medüller diye ikiye ayırarak yaptıkları değerlendirmede medüller invazyonunun genel sağkalım(*overall survival-OS*) ve hastalığa özgü sağkalımı(*disease specific survival-DSS*) bağımsız bir faktör olarak etkilediklerini göstermelerine karşın, kortikal invazyon ile genel sağkalım arasında bir ilişkiyi bildirememişlerdir.

Ho ve ark. (122) ise yine Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerini derleyerek yaptıkları çalışmalarında yaklaşık 10 yıllık bir süre içerisinde primer olarak cerrahi ile tedavi edilen oral kavite kanserli hastaların boyun diseksiyonu materyallerindeki lenf nodu pozitiflik durumlarının genel sağkalım ile ilişkisini değerlendirmiş; N0 hastalarda 5 yıllık genel sağkalımın %65 olduğu, tek lenf nodu pozitifliği olan hastalarda %41 olduğu ve pozitif lenf nodu sayısı arttıkça genel sağkalımın azaldığını farketmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca, pozitif lenf nodu sayısının genel sağkalım açısından karşı taraf lenf nodu metastazından ve metastatik lenf nodu boyutundan daha önemli olduğu ileri sürülmüştür (122).

Liao ve ark. (123) cerrahi olarak tedavi görmüş 889 oral kavite kanserli hastayı retrospektif olarak incelemiş ve uzak metastaz oranını %9.6 olarak bildirmişlerdir. Uzak metastaz için 5'ten fazla pozitif lenf nodu olması ve ekstrakapsüler yayılımın bulunması uzak metastaz açısından bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir (123). Lokorejyonel rekürrensli hastalarda ise kötü diferansiye tümör, ekstrakapsüler yayılım ve boyun rekürrensi uzak metastaz açısından risk olarak bildirilmiştir (123). Yine aynı çalışmada lokorejyonel rekürrensli hastaların %21.4'ünde daha sonra uzak metastaz geliştiği saptanmıştır (123). En sık uzak metastaz alanları; akciğer, kemik, cilt, karaciğer, mediasten ve aksilladır.

Boyun diseksiyonu ile çıkarılan lenf nodu sayısı ile genel sağkalım arasındaki ilişkiyi inceleyen bir diğer çalışmada 22 ve daha fazla lenf nodunun çıkarılmış olmasının genel sağkalımı iyileştirdiği bildirilmiş ve çıkarılan lenf nodu sayısının boyun diseksiyonunun yeterliliğinin bir göstergesi olarak kullanılabileceği ile birlikte daha fazla lenf nodunun çıkarılmış olmasının belki de mikrometastazların yönetimi için etkili olduğu ileri sürülmüştür (124).

Oral kavite kanserinde HPV veya p16 durumunun prognoz ile ilişkisi saptanamamıştır. Irklar arasında da prognoz açısından anlamlı farklılıklar saptanamamasına rağmen sağkalım verilerinin kadınlarda erkeklerden daha kötü olduğu bildirilmiştir (125).

B. LARENKS

Larenks kanserleri üst aerodigestif sistemin ikinci en sık görülen kanserleridir ve ortalama %85-95'ini larenksin epitelyal örtüsünden gelişen skuamöz hücreli karsinom oluşturur (126). Tümör doğrudan çok katlı yassı epitelize alanlardan kaynaklanabileceği gibi yalancı çok katlı silindirik solunum epitelinin skuamöz metaplazisi sonucunda da gelişebilir.

1. Larenks Anatomi ve Embriyolojisi

Larenks kanserinin klinik davranışını ve yayılım yollarının anlayabilmek için detaylı anatomik ve embriyolojik bilgiye hâkim olmak gerekmektedir. Larenks içerisinde bazı ligaman ve membranlar ile kartilaj yapıları tümör yayılımını sınırlarken bazı yumuşak doku boşlukları tümörün larenks içinde yayılmasına hatta larenks dışına çıkmasına zemin hazırlayabilmektedir. Yine lenfatik yayılım da tümörün larenks içerisinde kaynaklandığı alanla yakın ilişkilidir.

a. Embriyoloji

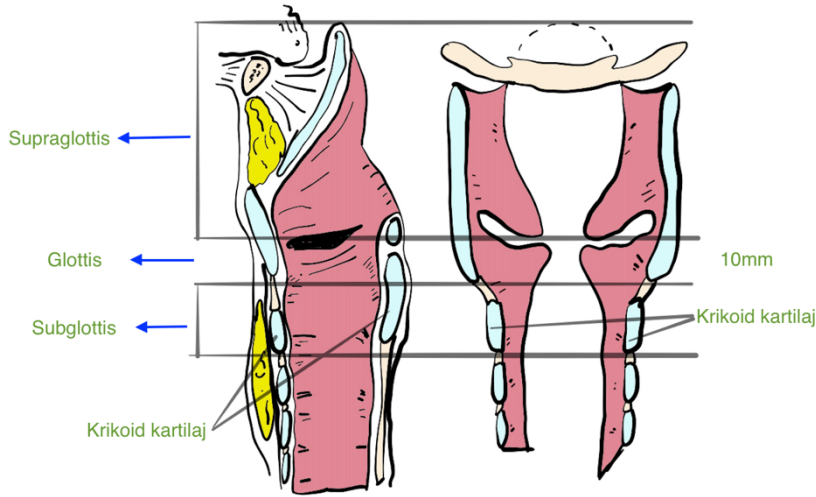
Larenksin embriyolojik gelişimi larenks kanserinin özellikle lenf nodlarına metastatik yayılım paternini açıklar. Supraglottik larenks üçüncü ve dördüncü brankial arkten kaynaklanan bukkofaringeal primordiumdan gelişir. Glottik ve subglottik larenks ise altıncı brankial arkten kaynaklanan trakeobronşiyal primordiumdan her iki tarafta oluşan lateral olukların birleşmesiyle gelişir. Glottis ve subglottisin gelişimdeki bu lateralite larenks vaskülarizasyonu ve lenfatik drenajda da geçerlidir ve her iki taraf için unilateral olarak sağlanır. Supraglottik larenks süperior tiroid arterden kaynaklanan süperior laringeal arterden beslenir ve lenfatik drenajı level II ve III'teki servikal zincir lenf nodlarına olur. Glottik ve subglottik larenks ise inferior tiroid arterin bir dalı olan inferior laringeal arterden beslenir ve lenfatik drenajı bu arterler boyunca prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodlarına (level VI) olur. Sonrasında ise level IV lenf nodlarına drenaj gerçekleşir (127, 128).

Glottik ve subglottik bölgeler embriyolojik olarak orta hatta birleşen iki farklı primordiumdan geliştiği için lenfatik drenaj tek taraflı olur. Ayrıca glottik bölgede vokal kordlarda lenfatik kanallar yeterince gelişmemiştir ve bu nedenle bir vokal kord tümörünün lenfatik metastazı ancak ileri evrelerde olabilmektedir. Supraglottik alanın embriyolojik gelişiminde orta hatta birleşen primordium yapıları olmadığı için bu bölgenin lenfatik drenajı bilateral olmaktadır. Supraglottik larenks kanserinin bilateral metastaz yapma eğilimi bu embriyolojik gelişime dayanmaktadır.

b. Anatomi

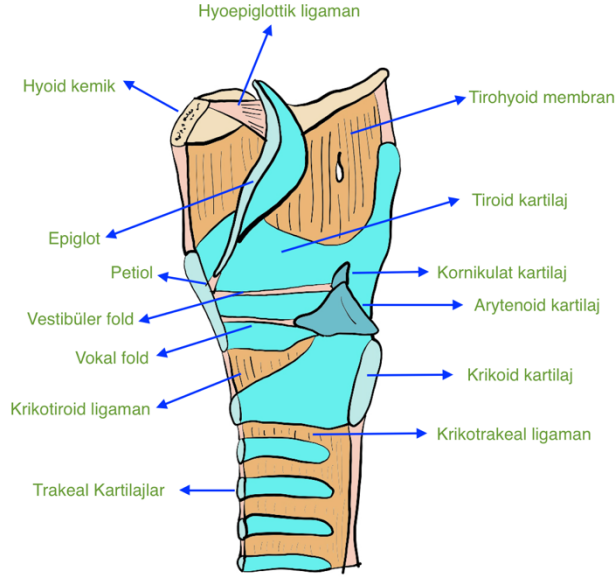
Larengeal çatı epiglot, tiroid ve krikoid olmak üzere üç adet tek ve arytenoid, kuneiform ve kornikulat olmak üzere üç adet çift kartilajdan oluşur. Larenksin üst sınırı, epiglotun uç ve yan kenarlarından ve ariepiglottik foldların üst kenarlarından oluşur. Anterosüperior sınır suprahoid epiglotun lingual yüzü ve preepiglottik boşluğun üst sınırını oluşturan hyoepiglottik ligaman tarafından oluşturulur. Larenksin anterior sınırı supraglottik bölgede tirohyoid membran ve tiroid kartilaj, glottik bölgede yine tiroid kartilaj ve subglottik bölgede ise krikotiroid membran ile krikoid kartilaj tarafından oluşturulur. Larenksin inferior sınırının ise krikoid kartilaj alt ucundan horizontal olarak çizilen çizgi olduğu kabul edilir (129). Larenksin posterior sınırlarını arytenoid kartilajlar, interarytenoid alan (posterior kommissür) ve krikoid kartilaj arka yarısını örten mukoza oluşturmaktadır. Lateral sınırı ise aryepiglottik foldların laringeal yüzleri oluşturur.

Larenks; supraglottis, glottis ve subglottis olmak üzere üç bölüme ayrılır. (Resim 15 ve 16). Bu bölünme larenksin embriyolojik gelişimiyle de ilgilidir.



Resim 15. Larenksin anatomik alt alanları

Supraglottik alan lingual ve larengeal yüzleriyle birlikte suprahoid ve infrahyoid epiglotu, aryepiglottik foldların larengeal yüzlerini, arytenoidleri ve yalancı vokal kordları içerir. Suprahoid ve infrahyoid epiglotu birbirinden ayıran hyoid kemik düzeyinden horizontal olarak çekilen çizgidir. Bu ayrım özellikle preepiglottik alan ile ilişki açısından önemlidir; infrahyoid epiglotun preepiglottik loj ile ilişkisi varken suprahoid epiglotun preepiglottik loj ile ilişkisi yoktur.

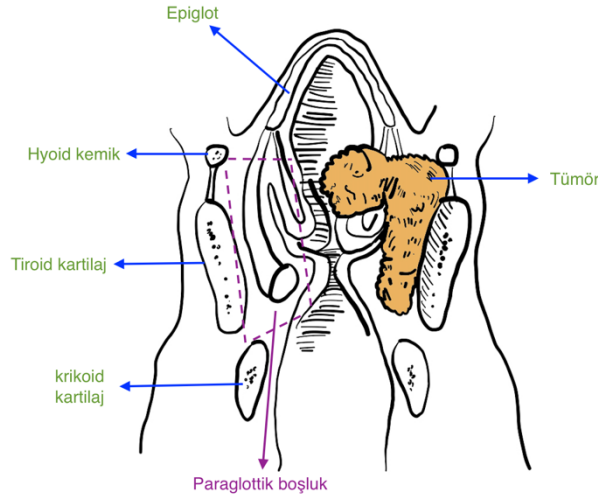


Resim 16. Larenksin kartilaj yapı ve anatomisi

Supraglottik alanın inferior sınırı ventriküllerin gerçek vokal kordların süperior yüzüyle birleştiği lateral sınırdan geçen horizontal çizgiyle belirlenir. Glottik bölge hem inferior hem de süperior yüzleriyle birlikte olmak üzere gerçek vokal kordları, anterior ve posterior kommissürleri içerir. Glottik gölgenin alt sınırı supraglottik bölge için daha önce belirttiğimiz inferior sınırın 1cm altından geçen horizontal çizgi olarak kabul edilir. Subglottik bölge ise glottis inferior sınırından krikoid kartilaj inferior sınırına kadar uzanan alandır (129). (Resim 15).

Larenksin mukozal örtüsü de bölümlere göre farklılık gösterir. Supraglottik alan çok katlı yassı epitel içeren epiglot lateral sınırları ve aryepiglottik fold kenarları dışında psödostratifiye kolumnar (yalancı çok katlı silindirik) epitel ile döşelidir. Supraglottik bölge mukozası bol miktarda muköz gland içerir ve yaygın bir lenfatik ağı sahiptir. Gerçek vokal kordlar ise yüzeysel, orta ve derin olmak üzere toplamda 3 katlı lamina propriaya sahip çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Orta ve derin tabaka konus elastikusun süperior sınırı olarak kabul edilen vokal ligamanı oluşturur. Glottik bölgede lenfatik ağ zayıftır. Subglottik alan ise psödostratifiye kolumnar (yalancı çok katlı silindirik) epitel ile döşelidir.

Laringeal kıkırdaklar, hyoepiglottik ligaman, tirohyoid membran, konus elastikus, ön kommissür ve krikotiroid membran larenks kanserlerinin yayılmasında doğal bariyer görevi gören yapılardır. Larenks içerisinde preepiglottik boşluk ile paraglottik boşluk ise larenks kanserinin potansiyel olarak yayılmasına zemin hazırlayabilecek alanlardır. (Resim 17).



Resim 17. Paraglottik boşluk ve paraglottik boşluk aracılığıyla larenks içerisinde yayılmış olan tümör

Preepiglottik boşluğun anterior sınırını tiroid kartilaj ve tirohyoid membran, süperior sınırını hyoid kemik, hyoepiglottik ligaman ve vallekula, posterior sınırını epiglot ve tiroepiglottik ligaman oluşturur. Preepiglottik boşluk yağ-bağ dokusu içerir ve epiglot üzerindeki çok sayıdaki fenestralar nedeniyle infrahyoid epiglotu tutan tümörler tarafından invaze edilir. Fakat süperiorda hyoepiglottik ligaman tümörün dil köküne yayılmasında bir bariyer görevi görür. Preepiglottik boşluk lenfatikleri tirohyoid membranı geçerek level II ve III lenf nodlarına drene olurlar. Supraglottik tümörlerde preepiglottik alan invazyonu T3 evresine denk gelmektedir.

Paraglottik boşluk, gerçek ve yalancı vokal kordların lateralinde tiroid kartilaja kadar olan alanda bulunur. Paraglottik boşluğun sınırlarını medialde kuadrangüler membran, ventrikül ve konus elastikus, lateralde tiroid kartilaj ve piriform sinüs medial duvar mukozası, inferolateralde ise krikotiroid membran oluşturur. Anteriorda paraglottik bölge preepiglottik alan ile devamlıdır ve bu yol da larenks içerisinde tümör yayılımı açısından önemlidir. (Resim 17). Paraglottik bölgeye tümör yayılımı supraglottik ve glottik kanserlerde lokal evreyi T3 yapar. Paraglottik bölgeyi invaze etmiş bir tümör larenksin her üç bölümüne de yayılabilir.

Konservatif larenks cerrahisi larenksin kompartmantalizasyon teorisi temelinde planlanır. Submukozal boya enjeksiyonu ile yapılan çalışmalar supraglottik bölgeye yapılan enjeksiyon sonrası boyanın ventrikül tabanından daha aşağıya geçmediğini göstermiştir (130). Bu durum bu düzeyde bir anatomik bariyer varlığını akla getirmektedir.

Transglottik kanser yüksek lenf nodu metastazı ve agresif davranış açısından larengeal kanserlerin önemli bir alt grubudur. Tümörler 4 farklı yolla transglottik yayılım gösterebilirler; ventrikül aracılığıyla doğrudan yayılım, anterior kommissürden doğrudan yayılım, paraglottik boşluktan yayılım ve ventrikül posteriorunda arytenoid kartilaj boyunca yayılım (131, 132). Kirchner ve ark.(131) 50 vakalılık transglottik kanser serisinde hastaların %30'unda lenf nodu metastazı izlenmiş olup primer tümörü 4cm'den büyük olanlarda bu oran %55 olarak saptanmıştır.

Anterior kommissür glottiste her iki vokal kordun ön tarafta tiroid kartilaj iç yüzde birleştiği alandır. Her iki vokal ligaman ön kommissür düzeyinde birleşerek 1mm genişliğinde ve yaklaşık 10mm uzunlukta seyrederek tiroid kartilaj iç yüzüne ön kommissür tendonu olarak yapışır. Bu yapışma yerinde tiroid kartilaj perikondriumu bulunmamaktadır (133). Kirchner ve ark.(134) larenks içerisinde tümör yayılım yollarını inceledikleri çalışmalarında anterior kommissür tendonunun tümör yayılımı için bir bariyer olduğunu vurgulamışlardır. Bu nedenle bir vokal kordu boylu boyunca tutarak karşı vokal korda at nalı şeklinde dönmüş bir tümör derin invazyon göstermeyebilir. Fakat tendonun tiroid kartilaj yapışma yerinde perikondrium bulunmaması ise tümör yayılımı için negatif bir durum olarak kabul edilmektedir. Ön kommissür bölgesindeki tümörler süperiorda epiglot petiolüne ilerleyip preepiglottik alana ulaşarak, inferiorda ise subglottik olarak ilerleyip krikotiroid membrana ulaşarak larenks dışına çıkabilir.

2. Larenks Kanseri Epidemiyolojisi

Larenks skuamöz hücreli karsinomunun supraglottik, glottik ve subglottik görülme sıklığı çeşitli toplumlarda farklılıklar göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri, Kanada, İngiltere ve İsveç'te glottik kanser supraglottik kanserden daha sık görülmekteyken Fransa, İtalya, İspanya, Hollanda ve Finlandiya'da supraglottik kanserler daha sıktır. Japonya'da ise supraglottik ve glottik kanser sıklığı eşit olarak gözlemlenmiştir. Tüm bu toplumlar için en nadir tümör yerleşimi ise subglottik bölge olarak bildirilmiştir (135).

Hoffman ve ark.(135) Amerika Birleşik Devletleri'nde yüz elli binin üzerinde larenks SCC tanısı olan hasta üzerinde yaptığı bir derlemede glottik yerleşim %51, supraglottik yerleşim %33, subglottik yerleşim ise %2 olarak bildirilmiştir. Hastaların %14'ünde ise yerleşim yeri belirlenememiştir. Türkiye'de ise supraglottik kanserler tüm larenks kanserlerinin yaklaşık yarısını (%46,6) oluşturarak en sık görülen alt gruptur (136).

Amerika Birleşik Devletlerin'de 2018 yılında yaklaşık olarak 13,150 hasta larenks kanseri tanısı almıştır ve erkeklerde hastalığın sıklığı kadınların yaklaşık 4 katı olarak

bildirilmiştir (126). Larenks kanserinde epidemiyoloji ve risk faktörleri diğer baş-boyun kanserlerine benzerdir. Dünya genelinde larenks kanseri sıklığı sigara içimindeki davranışsal değişikliklerle orantılı olarak azalmıştır. Tüm baş-boyun kanserleri içerisinde erkek-kadın cinsiyet farklılığı en belirgin olan kanser larenks kanseridir (137). Bu durum sigara ve alkol gibi risk faktörlerine maruziyetin daha çok erkeklerde olması ile ilişkilendirilebilir.

3. Larenks Kanserinde Etyoloji ve Risk Faktörleri

Sigara ve alkol kullanımı larenks kanserinin en önemli iki risk faktörüdür. Risk, bu faktörlere maruz kalma yoğunluğu ve süresi ile de orantılıdır ve bu faktörlerden uzak durulmaya başlandığında risk azalır fakat en az 15 yıl normal düzeyine inmez (138). Alkol kullanımı tek başına da bir risk faktörü olmasına karşın sigarayla birlikte kullanımı bu riskte sinejistik etki yapmaktadır (27, 139).

Özellikle sigara ve alkol kullanmamış olan larenks kanseri hastalarında etyolojide kronik irritasyon ileri sürülmüştür. Gastroözefageal reflü toplumda çok yaygın bir hastalık olup bu hastaların %70'e varan oranında larengofarengeal reflü de olduğu bilinmektedir (140). Reflünün kronik irritasyon etkisinin larenks ve larenkste malin dönüşüm ile bağımsız bir ilişkisinin olup olmadığı incelenmiş fakat farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir; bugün için bu konuda kanıta dayalı veriler eksiktir (141, 142). Alkalen reflü de larenks kanseri etyolojisinde araştırılmıştır; Galli ve ark.(143) gastrektomize hastalarda yaptığı vaka-kontrol çalışmasında Billroth II prosedürü uygulanan hastaların larenksinde anlamlı derecede daha fazla malin ve premalin lezyon izlendiğini saptamışlardır. Fakat kanıta dayalı veriler için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çevresel ve mesleki maruziyet anlamında da çok sayıda ajan potansiyel larenks kanseri risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Dizel egzozu, asbest, organik çözücüler, sülfürik asit, hardal gazı, metal tozu, asfalt, ahşap tozu, taş tozu ve çimento tozu bunlardan bazılarıdır. Fakat çalışmalarda çok sayıda değişkenin bir arada değerlendirilmek durumunda kalınması herhangi bir toksinin larenks kanseri ile doğrudan bir ilişkisinin ortaya konmasını zorlaştırmaktadır.

Orofarengeal kanser için risk faktörü olduğu bilinen HPV'nin diğer baş-boyun kanserlerindeki rolü henüz net değildir. Ndiaye ve ark.(144) yaptığı bir meta-analizde larenks SCC tanılı hastaların %22,1'inde HPV DNA'sı saptandığı bildirilmiştir. Fakat tümör piyesinde virüs nükleik asidinin varlığını göstermek kanser etyopatogenezinde virüsün rolü olduğu sonucuna varmak için yeterli değildir. Aynı çalışmada virüsün transkripsiyon ürünleri olan E6/E7 mRNA belirteçleri de kullanılmış ve hastaların %8,6'sında pozitif bulunmuştur. Onkojenik bir virüsün transkripsiyon ürünlerinin dokuda gösterilmiş olması kanser

etyopatogenezindeki rolü açısından daha anlamlıdır. Fakat HPV pozitifliği saptanan larenks SCC hastalarında prognoz açısından HPV pozitif orofarengeal kanserlerde olduğu gibi bir sonuç henüz çıkarılamamıştır (145, 146). Hem HPV ile laringeal SCC arasındaki kesin nedensel ilişkinin olmaması hem de p16 pozitifliğinin prognostik öneminin olmaması nedeniyle, laringeal kanser örneklerinde HPV'nin rutin testi şu anda önerilmemektedir.

Kanıtı dayalı olarak bildirilmiş risk faktörlerine maruziyetin yanı sıra bu risk faktörlerine maruz kalan bireylerin de sadece bir kısmında baş-boyun kanseri / larenks kanseri geliştiğinin fark edilmesi, kanser etyopatogenezinde genetik yatkınlığı gündeme getirmiştir. Foulkes ve ark.(147) yaptıkları bir retrospektif çalışmada ailesinde baş-boyun skuamöz hücreli kanseri olan bireylerde yine baş-boyun skuamöz hücreli kanseri gelişme riskinin 3,79 kat atmış olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada baş-boyun kanserli hastaların %10 ile %30'unda ikinci primer baş-boyun skuamöz hücreli kanseri geliştiği bildirilmiştir (147). Faz I ve faz II detoksifikasyon enzim polimorfizmleri ile DNA tamir enzimleri genlerindeki polimorfizmler baş-boyun kanseri riskiyle ilişkilendirilmiştir (148). Larenks kanserinde %56 oranında p53 gen mutasyonu da bildirilmiştir (149).

Copper ve ark.(150) yaptıkları çalışmalarında kanserli bireylerin kardeşlerinde solunum yolu kanserleri için 14,6 kat risk artışı, birinci derece akrabalarında ise 3,5 katlık bir risk artışı bildirmişlerdir.

4. Larenks Kanseri Patolojisi

Hücreler arası bağlantıların olduğu, keratin formasyonu ile birlikte skuamöz farklılaşma skuamöz hücreli karsinom patolojisinin ayırt edici özelliğidir (151). Skuamöz hücreli karsinom histolojik görünümüne göre iyi diferansiye, orta diferansiye ve az diferansiye olmak üzere üç gruba ayrılır (151). İyi diferansiye SCC normal skuamöz epitele benzer; hücreler arası bağlantılar ile birlikte keratinize skuamöz hücreler ve bazal hücreler görülür, hücre çekirdekleri hiperkromatik ve düzensiz boyut ve şekilli (pleomorfizm), nükleus/sitoplazma oranı artmamış ve nadir atipik mitoz bulgularıyla tanınır (151). Orta derecede diferansiye SCC'de daha az keratin yapısı, daha fazla atipik mitoz, daha fazla nükleer pleomorfizm görülür ve hücreler arası bağlantılar halen korunmuştur (151). Az diferansiye SCC'de ise keratin formasyonu varsa bile oldukça az miktarda, hücreler arası bağlantıların neredeyse olmadığı ve sayısız miktarda atipik mitozla karakterize görünüm izlenir (151). Bu histolojik farklılaşma düzeyinin prognostik değeri olduğu bildirilmiştir fakat nispeten sübjektif bir değerlendirme olduğu; patologlar arasındaki yorum farkına maruz kalabileceği de unutulmamalıdır.

Skumöz hücreli karsinom epitel tabakasının bazal membranını invaze ederek çevre dokuya yayılır. Tümör ile komşu normal doku arasındaki bileşke invazyon paternine göre farklılık gösterir; ekspansif büyüyen bir tümör ile çevre normal doku arasında belirgin, iyi tanımlanabilen bir sınır olurken infiltratif büyüme paterni gösteren tümörler ile çevre normal doku arasında ise belirgin sınırlar seçilemez. Bazen de infiltratif büyüme paterni gösteren tümör çevresindeki normal doku içerisinde fakat ana tümör ile bağlantısız olarak birkaç hücrelik kümeler halinde bulunan tümör hücrelerine rastlanır. Tümör tomurcuklanması (‘*budding*’), tümör uzantıları (‘*tongues*’) veya en kötü invazyon paterni (‘*worst pattern of invasion*’) olarak adlandırılan bu durum en kötü prognoza sahip olandır (152). Epitel tabakasının tamamının kanser hücreleri ile tutulu olup bazal membranın invaze olmadığı durumda ‘*in situ karsinom*’dan bahsedilir (151). Bazal membran invazyonu bazal mebran çevresine sınırlı olduğunda ise ‘*mikroinvaziv karsinom*’dan bahsedilir (151).

Skumöz hücreli karsinom sitokeratin ve diğer epitelyal membran antijenleri gibi epitelyal hücre belirteçleri eksprese ederler ve bu belirteçlerin immünohistokimyasal olarak tespit edilmesiyle benzer histolojideki diğer tümörlerden ayırıcı tanıları yapılmış olur. SCC’nin patolojik tanısı zor olmamasına rağmen özellikle iki farklı ayırıcı tanı bu işi zorlaştırabilir. Bunlardan ilki histolojik olarak karsinomu takit eden skumöz epitel aşırı büyümesi yani ‘*psödeopitelyomatöz hiperplazi*’dir. Primer patoloji olarak karşımıza çıkabileceği gibi kronik irritasyon, travma ve enfeksiyon gibi durumlarda da sekonder olarak karşılaşılabılır (151, 153). İkincisi ise minör tükürük bezi dokusunun enfarktı ile karakterize olan ‘nekrotizan siyalometaplazi’dir. Larenkste oldukça nadir beklenmesine rağmen vaka sunumları vardır (154). İskemi veya travma sonrasında serömüsinöz bezlerin asinüs veya duktuslarında skumöz metaplazi gelişmesiyle ortaya çıkan bu tablo histopatolojik olarak SCC ile karışabileceği gibi mukoepidermoid karsinomla da karışabilir; ayırım immünohistokimyasal inceleme ile yapılır (151).

a. Larenks Skumöz Hücreli Karsinomu Varyantları

(1). Verrüköz Karsinom

Verrüköz karsinom SCC’nin iyi diferansiye keratinize ve hemen her zaman ekzofitik büyüyen bir varyantıdır. Verrüköz karsinom yavaş büyür fakat doku destrüksiyonuna neden olur (155). Verrüköz karsinom baş-boyun bölgesinde ikinci en sık olarak larenkste yerleşir ve larenkste de en sık gerçek vokal kordları tutar. HPV ile ilişkisi tartışmalıdır (156). Kaldı ki tümör dokusunda HPV DNA’nın saptanmış olması HPV’nin karsinogeneizde rol aldığını kanıtlamak için yeterli değildir.

Yüzeyel biyopsiler histolojik özelliklerin tamamını yansıtmayacağından yetersiz kalabilir ve bu grup hastaların çoğunluğu çok sayıda biyopsi alındıktan sonra tanı alabilmektedir. Peritümöral gelişen enflamasyon reaktif lenfadenopatilere sebep olabilir hatta klinik başvuru bu lenfadenopatiler nedeniyle olabilir. Fakat verrüköz karsinomun lenf nodu metastazı yapması beklenen bir durum değildir (157). Ancak tümör içerisinde klasik SCC odaklarının bulunması halinde lenf nodu metastazı beklenen bir durum olur.

Verrüköz karsinomun klasik SCC'den farklı olarak radyoterapiye yanıtı iyi olmadığından tedavi olarak genellikle cerrahi tercih edilir (158). Cerrahi tedavisi total larenjektomi olacak bir hastaya ancak radyoterapi önerilebilir.

(2). Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinom

Bazaloid skuamöz hücreli karsinom bimorfik olarak hem skuamöz hem de bazaloid hücre grupları içeren, SCC buğularına ek olarak tümör dokusunda kistik açıklıklar ile birlikte stromal hyalinizasyon görülmesiyle tanınan, oldukça malin seyirli kötü bir varyanttır (151). İçerisindeki skuamöz hücre grubunun tanımlanması adenoid kistik karsinomdan ayırıcı tanısını sağlar (151).

En sık supraglottik larenks ve piriform sinüsten kaynaklanır (159). Hastalar çoğunlukla boyun hastalığıyla birlikte ileri evrede başvururlar ve agresif cerrahiye ek olarak radyoterapi / kemoradyoterapi ile tedavi edilirler (159, 160). Literatürde bazaloid SCC ile klasik SCC'nin prognostik karşılaştırmalarının yapıldığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen genel olarak bazaloid SCC'nin daha kötü prognoza sahip olduğu kabul edilir (161, 162).

(3). İğsi Hücreli Karsinom (Sarkomatoid Karsinom)

Sarkomatoid karsinom, karsinosarkom, psödosarkom veya iğsi hücreli karsinom olarak adlandırılan bu varyant yüzeyde skuamöz hücreli karsinom özellikleri gösterirken derinde daha baskın malin iğsi hücre proliferasyonu gösterir (151). Tanısı biyopsi örneğinin denk geldiği komponente bağlı olarak zor olabilir; yanlışlıkla fibrosarkom veya malin fibröz histiositom gibi sarkom tanısı konulabilir(163). Klinik olarak genellikle glottiste polipoid kitle olarak karşılaşılr, boyun metastazı sık değildir ve uzak metastaz ise oldukça nadirdir (164).

İğsi hücreli karsinomun tedavisi klasik SCC gibi yapılır ve radyoterapiye yanıt iyi olmadığı için cerrahiye tedavi edilir; adjuvan radyoterapinin de prognoza etkisi gösterilememiştir (165, 166). Prognoz ve klinik seyir de klasik SCC'ye benzerdir (166).

(4). Adenoskuamöz Karsinom

Adenoskuamöz karsinom, ‘malin glandüler diferansiyasyon gösteren SCC’ olarak da adlandırılır ve larenkste çok nadir bildirilmiş olmasına rağmen aslında üst aerodigestif sistemde en sık larenkste görülür (156, 167). Histolojik olarak hem adenokarsinom hem de SCC özellikleri içerir (151). Bu durum tümörün farklılaşma yeteneğine sahip bazal hücrelerden kaynaklanmasıyla açıklanmaktadır (151). Tümörde skuamöz içerik daha yüzeyde ve yüksek dereceli displazi, karsinoma in situ veya invaziv karsinom olarak bulunabilirken adenokarsinom içeriği daha derinde yerleşiktir (168).

Adenoskuamöz karsinomlu hastaların %75’inden daha fazlasında bölgesel lenf nodu metastazı ve %25’e varan oranında uzak metastaz bildirilmiştir; bu nedenle klasik SCC’den çok daha agresif seyirli olarak kabul edilir (167, 168). Tedavi olarak cerrahi ve adjuvan radyoterapi/kemoradyoterapi tercih edilir. Nadir olduğundan dolayı veriler yeterli olmamakla birlikte prognoz kötüdür; 5 yıllık sağkalım %15-37 arasında bildirilmiştir (167, 169).

(5). Akantolitik Skuamöz Hücreli Karsinom

Akantolitik SCC, psödoglandüler boşluklar ve bu boşluklarda akantolitik tümör hücreleri içeren, gerçekte glandüler formasyonun olmadığı, müsin bulundurmeyen bir SCC varyantı tümördür (170). Tedavi ve prognoz klasik SCC gibidir (156). Bölgesel lenf nodu metastazı sıktır (170).

(6). Papiller Skuamöz Hücreli Karsinom

Papiller SCC de sık görülmeyen bir varyanttır; in situ veya invaziv olabilir (171). Papiller SCC fibrovasküler stroması parmaklı çıkıntılar şeklinde büyüme paterni göstermiş ve yüzeyinde atipik skuamöz epitel barındıran bir tümör görünümündedir (151). Verrüköz karsinomdan ayrımı anormal sitolojik bulguların papiller SCC’de çok daha belirgin saptanmasıyla olur. Papiller SCC skuamöz papillom ve ekzofitik SCC ile de karışabilir; bu nedenle lezyonun hemen hemen tüm kalınlığını yansıtacak tam kat biyopsi ile ancak kesin tanı konulabilir (171). Etiyolojide klasik SCC’de olduğu gibi sigara ve alkol ön plandadır. Papiller SCC skuamöz papillomdan da gelişebilir ve bu durum ile HPV ilişkili literatürde araştırılmıştır (172, 173). Sıklıkla supraglottik bölgeden kaynaklanır, bölgesel lenf nodlarına metastaz görülebilir fakat uzak metastaz oldukça nadirdir (171). Tedavisi cerrahi daha ağırlıklı olmak üzere klasik SCC gibidir; çünkü radyoterapi tedavide etkin değildir (156). Bu nedenle, oldukça sık olan lokal rekürrensleri önlemek için geniş cerrahi sınır ile rezeksiyon yapılması

önerilmektedir (156). Farklı görüşler olsa da genel olarak klasik SCC'den daha iyi prognozlu olduğu bildirilmektedir (174).

(7). Lenfoepitelyal Karsinom

Lenfoepitelyal karsinom larenkste son derece nadirdir. Fakat nazofarenkste daha sık görülür ve EBV ile ilişkilidir(larenkste böyle bir ilişki henüz bildirilmemiştir) (175). Çok yüksek bölgesel ve uzak metastaz oranları mevcuttur (176). Prognozu kötü olmasına rağmen radyosensitif bir tümör olduğu için tedavide radyoterapi veya kemoradyoterapi tercih edilir (177).

(8). Berrak Hücreli Karsinom

Larenkste berrak hücreli karsinom vaka sunumları şeklinde son derece nadir olarak bildirilmiş olup çok agresif ve kötü prognozludur, tedavi olarak cerrahi tercih edilir (178).

(9). Testisin Nükleer Proteini (Nuclear Protein in Testis – NUT) Orta Hat Karsinomu

Testisin nükleer proteini (NUT) orta hat karsinomu da larenkste son derece nadir olarak bildirilmiştir. Baş-boyun ve mediastende orta hatta yerleşik olarak saptanır. İndiferansiye bir karsinom olmasına karşın NUT proteinini kodlayan gen bölgesi 15q14'teki yeniden düzenleme ile birlikte bir SCC varyantı olarak kabul edilir (179). Tanı genetik değişikliğin moleküler olarak gösterilmesiyle konulur.

Larenkste sıklıkla supraglottik bölgede bildirilmiştir, prognoz çok kötüdür; hastaların tamamına yakınının 1 yıl içerisinde kaybedildiği anlaşılmaktadır (179).

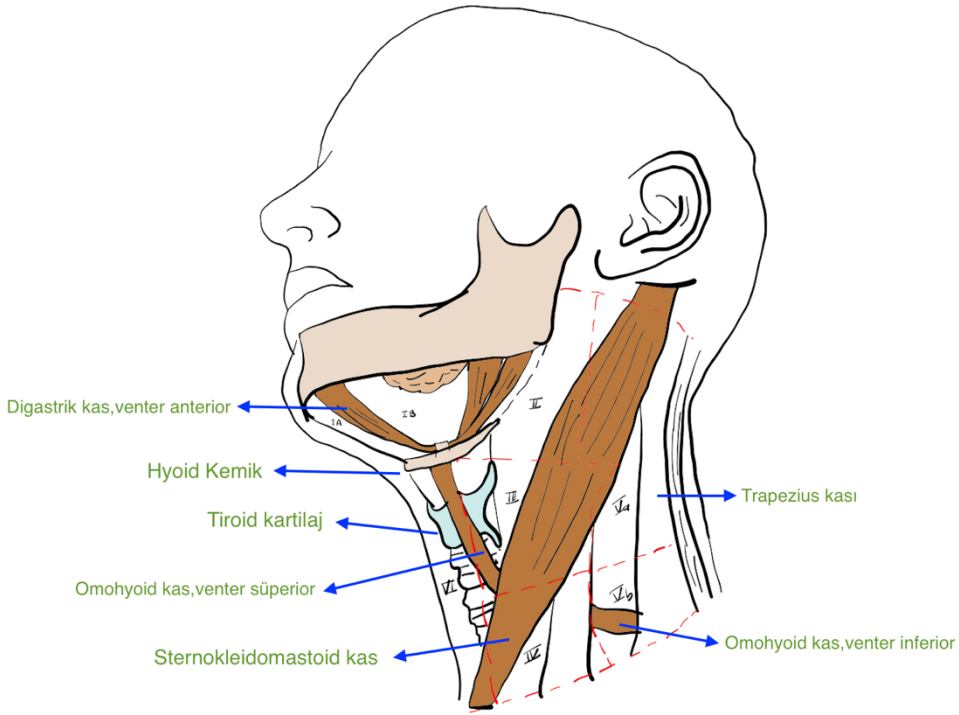
5. Larenks Kanseri Klinik Başvuru

Larenks skuamöz hücreli kanserinde semptomlar genellikle tümörün kaynaklandığı alanla ilgilidir. Glottik SCC'de temel semptom disfonidir ve hastalığın erken dönemlerinden itibaren görülür; çünkü normal vokal kord titreşim özellikleri çok küçük lezyonların varlığında bile bozulur. Bu durum erken tanı açısından da bir avantajdır. Glottik tümörler bu bölgedeki lenfatik ağın zayıflığı nedeniyle uzun süre glottiste sınırlı kalırlar. Supraglottik tümörler de vokal rezonansı etkileyerek disfoniye neden olabilecekleri gibi disfaji, odinofaji, hemoptizi, otalji ve stridorla birlikte dispneye de sebep olabilir. Fakat supraglottik tümörler primer tümör

alanında bulgu vermeksizin veya müphem şikayetlere sebep olup doğrudan lenf nodu metastazı ile de klinik olarak ortaya çıkabilir. Özellikle obstrüktif semptomlara sebep olup klinik başvuruyla ortaya çıkma süresi supraglottik tümörlerde çok daha uzun olduğundan bu döneme kadar bilateral lenf nodları metastaz açısından yüksek risk altındadır. Subglottik tümörlerde ise başvuru semptomu genellikle stridorla birlikte olan dispnedir. Subglottik bir obstrüksiyonda glottik veya supraglottik bir obstrüksiyonda olduğundan daha yüksek perdeli bir stridor duyulur. Bu farklı stridor kliniği ve görece semptomların dereceli olarak artış göstermesi nedeniyle subglottik tümörler yanlılıkla astım gibi akciğer hastalıkları tanısı alabilmektedir (180).

Larenks muayenesinde SCC ekzofitik, ülser, polipoid-papillomatöz, saplı veya sapsız görünümde olabilir. Fakat nadir görülen sakkül yerleşimli ventrikül tümörlerinde özellikle erken evrede muayene bulgusu saptanamayabilir çünkü bu tümörler doğrudan paraglottik boşluk içerisine büyürler (181). Bu hastalarda yalancı vokal kordların (vokal band, *vestibuler fold*) dolgunluğu genellikle tek muayene bulgusudur ve malinite tanısı veya ekartasyonunu sağlamak için alınacak biyopsilerin derin yerleşimli planlanması gerekmektedir. Bir diğer klinik tablo gizli larenks SCC; laringosel kliniği ile başvurabilir (182). Laringosel hastalarında direkt laringoskopi altında özellikle ventrikül bölgesi iyi muayene edilmelidir.

Larenks skuamöz hücreli karsinomunda servikal lenf nodu metastaz oranı ve tutulan lenf nodlarının düzeyi primer tümörünün alanıyla yakından ilişkilidir. (Resim 18). Hem gizli hem de aşikâr lenf nodu metastazı açısından en riskli primer alan zengin lenfatik ağı nedeniyle supraglottistir. Redaelli ve ark.(183) yaptığı çalışmada supraglottik primerli larenks SCC hastalarında boyun metastazı T1 evrede %10, T2 evrede %29, T3 evrede %38, T4 evrede ise %57 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılmış farklı çalışmalarda supraglottik SCC için gizli metastaz (klinik değerlendirmede N0 iken patolojik incelemede N+ saptanması durumu) %12 ile %40 arasında bildirilmiştir (184-187). Gizli metastaz oranlarının lokal T evresiyle korele olduğu ileri sürülmüştür (183, 187). Supraglottik SCC özellikle level II, III ve IV lenf nodlarına metastaz yapar; level I ve V nodları ise ancak diğer lenf nodları tutulduğunda hastalıklı olabilir (188). Bilateral lenf nodu metastazları da daha çok supraglottik tümörlerde izlenir; özellikle orta hattın karşı tarafına geçen tümörler bu durum için yüksek risk oluşturur (183, 189). Bu nedenlerle birçok yazar supraglottik tümörlerin N0 ve N1 hastalığı olanlarında bilateral selektif boyun diseksiyonunu (level II-IV), N2 ve N3 hastalığın olanlarında ise kapsamlı (*comprehensive*) boyun diseksiyonunu (level I-V) savunmaktadır.



Resim 18. Boyun lenf nodu düzeyleri

Glottik SCC supraglottik SCC'nin aksine düşük boyun metastazı riskine sahiptir. Walfahrer ve ark.(190) yirmi yıllık sürede hepsi cerrahi olarak tedavi edilmiş farklı lokal evrelerdeki 910 glottik SCC hastasının sunulduğu serilerinde gizli boyun metastazı oranını %18 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada evreye göre bölgesel lenf nodu metastaz oranları T1 evresindeki hastalarda %0,1 T2 evresindeki hastalarda %5, T3 evresindeki hastalarda %18, T4 evresindeki hastalarda %32 olarak bildirilmiştir (190). Supraglottik SCC'de olduğu gibi glottik SCC'de de lenf nodu metastazı lokal T evresi ile koreledir. Glottik SCC'de metastaz açısından risk altında olan bölgesel lenf nodları level II, III, IV ve VI (prelaringeal-delphian, pretrakeal, paratrakeal) lenf nodlarıdır. Bilateral veya kontralateral lenf nodu metastazı oldukça nadirdir; bu nedenle gerekiyorsa primer hastalık tarafında unilateral boyun diseksiyonu yeterli görülmektedir.

Daha nadir olarak görülen primer subglottik skuamöz hücreli karsinomlarda bilateral veya kontralateral de olma eğilimiyle birlikte paratrakeal metastazlar sıklıkla görülür. Level III-IV-V lenf nodlarına metastaz nadirdir. Subglottik tümörler nadir ve kötü prognozlu olmakla birlikte bu durum olasılıkla lenf nodu metastazına bağlı değildir; çünkü servikal lenf nodu

metastazı primer subglottik tümörlerde sadece %4 ile %27 arasında bildirilmiştir (191). Fakat paratrakeal metastaz ise Harrison (192) tarafından %50'ye varan oranlarda bildirilmiştir. Uzak metastaz olarak kabul edilen mediastinal lenf nodlarına metastaz Lamprecht ve ark.(193) çalışmasında subglottik tümörler için %46,2 olarak bildirilmiştir.

Larenks kanseri için uzak metastaz sadece hematolojik yolla olan metastaz olarak değildir; aynı zamanda boyun dışı herhangi bir lenfatik yayılım da uzak metastaz olarak kabul edilir. En sık hematojenik uzak metastaz alanı akciğerdir. Kemik ve karaciğer metastazları daha az sıklıkta görülür. Mediastinel lenf nodu metastazları ise en sık uzak lenfatik metastazlardır (194). Uzak metastaz saptanan hastalarda o anda veya öncesinde hemen her zaman bölgesel lenf nodu metastazı da bulunur. Uzak metastaz oranları da bölgesel metastaz oranları gibi primer tümörün alanıyla yakından ilişkilidir; supraglottik SCC için %8'e glottik ve subglottik SCC için ise %15'e varan oranlarda uzak metastazlar bildirilmiştir (194, 195). Lokal ileri evre hastalık (özellikle T4), bölgesel lenf nodu yayılımı (özellikle N2 ve N3), ekstrakapsüler invazyon varlığı ve lokorejyonel rekürrens durumları uzak metastaz için en riskli durumlardır (194, 196).

6. Larenks Kanseri Tanı ve Değerlendirme

Larenks kanseri düşündürecek semptomlar ile başvuran hastada yapılan indirekt laringoskopik muayene bulguları ile skuamöz hücreli karsinomdan şüphelenilir. Tanının kesinleştirilmesi ancak histopatolojik inceleme ile olur. Tanısı konulan hastalığın tedavi planı öncesinde evrelenmesi gerekmektedir. Evreleme amacıyla da kapsamlı kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi ile birlikte genel anestezi altında apneik endoskopik muayene, USG, BT, MR ve PET gibi görüntüleme tetkiklerine ihtiyaç duyulur.

Hastaların başvuru semptomları irdelenip üst aerodigestif sistem ile ilişkileri ortaya konulmalıdır. Örneğin larenks kanseri düşünülen bir hastada mutlaka ses değişiklikleri, yutma güçlükleri ve solunum sıkıntısı gibi havayolu açıklığıyla ilişkili semptomlar sorgulanmalıdır. Genel olarak baş-boyun kanseri açısından risk olarak kabul edilen etkenlere (sigara, alkol vb) maruziyet tespit edilerek sonraki tedavi planını da etkileyebileceği için hastanın akciğer ve kalp fonksiyonları da değerlendirilmeli / sorgulanmalıdır.

Larengeal kanser veya herhangi bir baş-boyun kanserinden şüphelenildiğinde kapsamlı bir baş-boyun muayenesi yapılması gerekmektedir. Primer tümörün alanı ve yaygınlığının dikkatle değerlendirilmesi aynı zamanda öngörülen bölgesel metastaz alanlarının da dikkatle muayenesini sağlayacaktır. Tüm baş-boyun alanının muayenesi ise olası ikinci primer senkron tümörlerin tanısına imkân verir.

Larenks aynası ile indirekt larenks muayenesi özellikle tecrübeli ellerde larenks muayenesi için yeterli olabilir fakat muayene kaydedilemez, ayrıca hasta uyum sağlayamayabilir. Fiberoptik bir laringoskop ile hem video kaydı alınabilir hem de hastaların uyum sağlaması daha kolay olacağından tümörün larenks içerisindeki primer alanı ve başka alanlara yayılımı daha güvenilir olarak değerlendirilebilecektir. Lezyon alanı-tümörün sınırları belirlendikten sonra evreleme için önemli olan bir diğer durum; vokal kord hareketi normal, kısıtlanmış ve hareketsiz olarak değerlendirilip not edilmelidir. Glottikte yerleşmiş olan bir tümör için ön kommissür tutulumu da kayıt altına alınmalıdır. Hastanın planlanacak genel anestezi altındaki işlemleri (biyopsi veya tedavi edici cerrahi) için entübe olabilme durumu da hava yolu açıklığı değerlendirilerek belirlenmelidir. İleri evre tümörlerde ise larenks dışında yayılım örneğin dil kökü ve boyun muayene edilerek tanımlanmaya çalışılmalıdır, prevertebral fasya invazyonu larenks iskeletinin mobilitesi değerlendirilerek belirlenmeye çalışılmalıdır.

Larenks kanserli hastaların değerlendirilmesinde önemli bir basamak görüntüleme tetkikleridir. Bu tetkikler mümkünse biyopsi işlemi öncesinde yapılmalıdır. Aksi halde biyopsi sonrası ödem ve doku distorsiyonu görüntülemelerde tümörün yaygınlığı ile ilgili yanlış bilgiler edinilmesine neden olabilir. Fizik muayene bulgusu belirgin olmayan hastalarda aynı zamanda görüntüleme, cerrahi biyopsi alacağı alan konusunda yardımcı olması açısından da önemlidir. Aynı zamanda radyolojik görüntülemeler primer tümörün yaygınlığının değerlendirilmesi, lenfadenopati varlığı ve olası ikinci primer tümörlerin varlığının araştırılmasında da değerli bilgiler verir. Bu durum özellikle ileri evre tümörler için geçerlidir. Erken evre tümörlerde (örneğin sınırlı bir vokal kord tümörü veya farenks duvarı tümörü için) endoskopik muayene bulguları radyolojik görüntüleme tetkiklerinden daha değerli bilgiler verebilir (197). Görüntülemelerde preepiglottik alan, paraglottik alan tutulumları ile birlikte, tiroid ve krikoid kartilaj invazyonları, ekstralarengeal yayılım durumları dikkatle incelenmelidir. Kartilaj invazyonları kartilajda skleroz artışı, kartilajın yağlı medullasının infiltrasyonu veya kartilajı geçerek ekstralarengeal alana çıkmış tümör görüntüsünün farkedilmesiyle anlaşılır (197). Tiroid kartilaj invazyonu için difüzyon MR'ın tanısal katkısı, pozitif ve negatif prediktif değerlerinin histopatolojik sonuçlar referans alınarak değerlendirildiği bir çalışmada difüzyon MR'ın tiroid kartilaj hem iç laminasının hem de dış laminasının invazyonunu göstermede kullanılabileceği bildirilmiştir (198). Medullası ossifiye olmamış genç hastalarda bu amaçla klinik pratikte daha çok MR incelemesi tercih edilmekteyken, ileri yaş grubunda kartilajdaki ossifiye değişikliklerden dolayı BT daha çok tercih edilmektedir. MR ve BT'nin birlikte kullanımı ile en yüksek duyarlık ve özgüllük oranlarına ulaşılır. Kartilaj invazyonunun gerçek tanısı hastalığın evrelemesi açısından da önemlidir; tam kat kartilaj invazyonu tümörün lokal

evresini T3'ten T4'e çıkarmaktadır. Yine kartilaj invazyonu olan hastalar radyoterapiye kötü yanıt, zayıf lokal kontrol ve artmış kondroradyonekroz riskiyle karşı karşıyadır (199, 200). Kartilaj invazyonu seçilmiş hastalar dışında genellikle parsiyel cerrahi şansına da engel oluşturur.

Larenks kanserleri için primer tümör için lokal bölgeye yönelik yapılan görüntülemeler ile bölgesel lenf nodları da incelenebilir. Fakat klinik ve radyolojik olarak metastaz açısından negatif boyun kanaatine varılsa bile halen gizli metastazlar olabilir. Bu gizli metastazları ortaya çıkarmada özellikle de lokal ileri evre hastalığı olan hastalarda Flor-18 florodeoksiglikoz (FDG) pozitron emisyon tomografi (PET) yararlıdır (197). FDG-PET'in aynı zamanda senkron tümörler ile uzak metastazları ortaya çıkarmada ve tedavi almış hastalarda rezidüel/rekürren hastalığın saptanmasında da yeri vardır (201).

Akciğerler hem larenks kanserinin uzak metastazı açısından en riskli yer hem de ikinci primer tümörlerin en sık görülebileceği alanlardandır. Bu nedenle lokal ileri evre tümörlerde ve alt servikal zincirde metastazı olan hastalarda akciğerlerin değerlendirilmesi için toraks BT veya FDG-PET planlanabilir.

Larenks kanseri şüphesi olan tüm hastalara medikal bir kontrendikasyon yok ise genel anestezi altında endoskopik muayene yapılmalıdır. Direkt mikrolaringoskopi ise cerraha larenksi bütün detaylarıyla muayene etme, palpe etme ve histopatolojik inceleme için biyopsi alma imkanı verir. Çoğunlukla 0 derece endoskoplarla yapılan muayeneye ek olarak açılı endoskoplar ile de ön kommissür, petiol ve vokal kordların inferior yüzleri daha detaylı muayene edilebilir. Pre-operatif muayenede vokal kord hareket kusuru varsa arytenoid kartilajlar palpe edilerek arytenoid tutulumu vokal kas/tiroarytenoid kas tutulumundan ayırt edilmelidir. Arytenoid kartilajda hareket kusuru olmaksızın vokal kord fiksasyonu olan hastalarda vokal kas/tiroarytenoid kas tutulumu düşünülür ve hastalık T2 evresinde kabul edilir. Vokal kord fiksasyonu ile birlikte arytenoid kartilaj hareket kusurunun bulunması ise kartilaj tutulumunu düşündürür; hastalık T3 evresinde kabul edilir. Çevre dokuların (orofarenks, hipofarenks – özellikle piriform sinüsler) invazyonu da dikkatle değerlendirilerek muayene görüntüleri fotoğraf veya video olarak kaydedilmelidir.

Genel anestezi altında yapılacak olan muayene öncesinde tümör nedeniyle hava yolu obstrüksiyonu olan, bu anlamda semptomatik olan veya olabilecek hastalarda işlem sırasında hava yolunu riske atmamak için işlem öncesi lokal anestezi altında trakeotomi açılması düşünülmelidir. Nihai tedavinin planı yapılmadan hastaya trakeotomi açılmasını önlemek için debulking şeklinde biyopsi alınması önerilmektedir (202). Trakeotomi açılması kaçınılmazsa, daha sonraki olası cerrahi tedavide daha az trakeal halka rezeke edebilmek için mümkün

olduğunca yüksekte açılmalıdır. Trakeotomi gerektirecek kadar hava yolu obstrüksiyonuna sebep olmuş bir larenks kanserinin genel kabul gören tedavisi genel anestezi sırasında yapılan muayene ile birlikte alınan biyopsinin donuk kesit (*frozen section*) olarak incelenmesini takiben yapılan acil larenjektomidir. Fakat bu yaklaşımın trakeotomi açıldıktan sonra yapılan larenjektomiye göre sağ kalım üstünlüğünün gösterilememiş olması, acil olarak yapılan larenjektominin hastanın kalıcı trakeostomalı yeni yaşamı için danışmanlık alma veya bu döneme hazırlanmasına fırsatı olmaması gibi sebeplerle bazı cerrahlar tarafından tercih edilmemektedir (202, 203). İleri evre hastalıkta ve subglottik yayılım sonrasında bir risk olan peristomal nüksün larenjektomiden önce trakeostomi açılması ile ilişkisi gösterilememiştir (203, 204).

7. Laringeal Öncü Lezyon; Displazi ve Yönetimi

Daha önceleri '*premalin*' olarak sınıflandırılmış olan displaziler ve karsinoma in situ Dünya Sağlık Örgütü (*WHO*) tarafından 2017'de düşük ve yüksek dereceli displaziler olarak iki farklı grup halinde sınıflandırılmıştır. Klinik olarak fizik muayenede displastik lezyonlar larenks içerisinde, özellikle de vokal kordlarda lökoplazik, eritroplazik veya eritrolökoplazik lezyonlar olarak görülürler. Yüksek dereceli displazi grubu içerisindeki bazı hastalar in situ SCC olarak adlandırıldığında ise üç farklı grupta öncü (*precursor*) lezyon sınıflaması olur. Sadri ve ark.(205) yaptığı bir derlemede displazik laringeal lezyonu olan hastaların %30'unun invaziv SCC'ye dönüşerek total larenjektomiyle sonuçlanan bir sürece girdiği bildirilmiştir. Bu nedenle tüm öncü lezyonlar yakından takip edilmelidir. Isenberg ve ark.(206) ise malin dönüşüm oranlarını hafif dereceli displazi için %3,8 orta dereceli displazi için %10,1 yüksek dereceli displazi için ise %18,1 olarak bildirmiştir. Bu malin dönüşümde ortalama süre ise 5,8 yıl olarak bildirilmiştir (207).

Larenksteki öncü lezyonların tanısında / gruplamasında fizik muayene bulguları, videostroboskopi bulguları yardımcı değildir; tanı için biyopsi altın standarttır ve lezyonun tamamını yansıtacak şekilde örnekleme yapılması doğru tanı için önemlidir (208).

Tedavide ise larenks fonksiyonları ile ses kalitesinin korunarak öncü lezyonun eradike edilmesi amaçlanır. Klinik olarak sıklıkla ses kısıklığı şikayetiyle başvuran bu grup hastalarda fizik muayene bulguları da larenkste öncü lezyon şüphesi uyandırıyorsa genel anestezi altında direkt laringoskopi planlanarak biyopsi alınmalıdır. Biyopsi sonrası veya çoğu zaman henüz ilk aşamada lezyonun lamina propria korunarak eksizyonel biyopsi şeklinde lezyonun çıkarılarak histopatolojik incelemeye gönderilmesi seçilmiş hastalarda yine tercih edilebilecek bir tedavi yaklaşımıdır. Bu cerrahi, mikroflep tekniği veya tam kat soğuk bıçak eksizyon şeklinde,

karbondioksit lazer ile, diod lazer ile veya KTP (potassium-titanyl-phosphate) lazer ile yapılabilir (202, 208-211). Mukoza ve altındaki lamina proprianın çıkarıldığı vokal kord *stripping* işlemi skar gelişimi ve ses kalitesi ile ilgili sonuçlarında dolayı bazı yazarlar tarafından önerilmemektedir. Öncü lezyonu olan tüm hastalar (özellikle de yüksek derecedeli displazi ve in situ SCC hastaları) tedavi sonrasında da yakından takip edilmelidir (212). İn situ SCC hastalarında cerrahi sonrası rekürrens riski radyoterapiden daha yüksek olmakla birlikte tekrarlayan cerrahi eksizyonlar ile radyoterapinin rekürrens oranına yaklaşılr (205, 213). Fokal lezyonlar için cerrahi tercih edilip hasta takibe alınabileceği gibi yaygın lezyonlarda radyoterapi tercih edilebilir.

Sadr ve ark.(205) yaptığı derlemede in situ SCC hastalarında radyoterapi ile %93,5 oranında lokal kontrol sağlandığı bildirilmiştir. Radyoterapinin ayrıca; eksizyonunun büyük morbidite yaratacağı yaygın lezyonlarda, cerrahi sonrası nüks etmiş hastalarda, yakın takip edilmesi mümkün olamayacak hastalarda ve genel anesteziye uygun olmayan hastalarda yeri vardır. Ses kalitesi radyoterapide cerrahide olduğundan daha iyi korunur (214). Radyoterapinin dezavantajı ise genellikle tekrarlanabilir olmamasıdır.

Hangi tedavi protokolü uygulanırsa uygulansın larengeal öncü lezyonların tedavisine mutlaka sigara ve alkol bırakma ile etkin laringofarengeal reflü kontrolü de eklenmelidir.

8. Larenks Kanseriinde Evreleme

Larenks kanserinde de evreleme lokal alanda primer tümörün durumu (T), bölgesel lenf nodlarına yayılım durumu (N) ve uzak metastaz durumuna (M) göre TNM evreleme sistemine göre evrelenir ve bu amaçla AJCC kılavuzu referans alınmaktadır. Bu kılavuza göre TNM evresi primer hastalar için klinik (*cTNM*) ve patolojik (*pTNM*) evre olarak ikiye ayrılır. Klinik TNM evresi (*cTNM*) fizik muayene, radyolojik bulgular, laringoskopi ve biyopsi sonuçlarına göre belirlenmekteyken patolojik TNM evresi (*pTNM*) tedavi olarak cerrahi uygulanmış hastalarda nihai patoloji sonucuna göre belirlenir. Primer tedavi olarak sistemik kemoterapi veya lokal/bölgesel radyoterapi almış olan hastaların veya neoadjuvan kemoterapi sonrası planlanan cerrahi öncesindeki evrelemesi *ycTNM* olarak ifade edilir.

Tablo 4. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, supraglottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Normal vokal kord mobilitesi ile birlikte supraglottisin bir alanına sınırlı tümör
T2	Larenks fiksasyonu olmaksızın glottisi tutmuş veya supraglottik bölge sınırları dışına (dil kökü, vallekula, piriform sinüs medial duvarı) yayılmış tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenkse sınırlı tümör ve/veya post-krikoid bölgeyi, pre-epiglottik boşluğu, paraglottik boşluğu, tiroid kartilaj iç korteksini infiltre etmiş tümör
T4	Orta ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta ileri lokal hastalık: Tiroid kartilaj dış korteksini de invaze eden veya larenks dışına çıkmış hastalık (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin ekstrensek kasları, strep kaslar, tiroid, özefagus)
T4b	Çok ileri lokal hastalık; pre-vertebral boşluğu invaze etmiş, karotisi çevrelemiş, mediastinel yapılara ilerlemiş tümör
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 5. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, glottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Normal vokal kord mobilitesi ile birlikte vokal kordlara sınırlı tümör (ön kommissür veya posterior kommissür tutulu olabilir) T1a; tek vokal korda sınırlı tümör T1b; her iki vokal kordu da tutmuş tümör
T2	Kısıtlanmış vokal kord hareketi ile birlikte veya birlikte olmaksızın supraglottis ve/veya subglottise ilerlemiş tümör
T3	Vokal kord fiksasyonu, paraglottik bölge tutulumu, tiroid kartilaj iç korteksi invazyonu bulgularından en az biriyle birlikte larenkse sınırlı tümör
T4	Orta ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta ileri lokal hastalık: Tiroid kartilaj dış korteksini de invaze eden veya larenks dışına çıkmış hastalık (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin ekstremsel kasları, strep kaslar, tiroid, özefagus)
T4b	Çok ileri lokal hastalık; pre-vertebral boşluğu invaze etmiş, karotisi çevrelemiş, mediastinel yapılara ilerlemiş tümör
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok

Tablo 6. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, subglottik larenks tümörleri için klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Subglottik bölgeye sınırlı tümör
T2	Vokal kordlara yayılmış tümör; kord hareketleri normal veya kısıtlanmış
T3	Vokal kord fiksasyonu, paraglottik bölge tutulumu, tiroid kartilaj iç korteksi invazyonu bulgularından en az biriyle birlikte larenkse sınırlı tümör
T4	Orta ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta ileri lokal hastalık: Krikoid ya da tiroid kartilaj dış korteksini de invaze eden veya larenks dışına çıkmış hastalık (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin ekstrensek kasları, strep kaslar, tiroid, özefagus)
T4b	Çok ileri lokal hastalık; pre-vertebral boşluğu invaze etmiş, karotisi çevrelemiş, mediastinel yapılara ilerlemiş tümör
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Bu hastaların cerrahi sonrası nihai patoloji raporlarına / patolojik parametrelerine göre yapılan evreleme ise *ypTNM* olarak ifade edilir. Takip döneminin herhangi bir aşamasında nüks eden hastalık için yapılan evreleme ise *rTNM* olarak ifade edilir. Post-mortem otopsi sırasında insidental olarak saptanan tümörlerin evrelemesinde ise *aTNM* ifadesi kullanılır (129). Larenkste her üç anatomik alan için yapılan lokal evrelemede bazı farklılıklar vardır. (Tablo 4-8).

Tablo 7. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, larenks kanserleri için patolojik N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) ya da aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm ve ekstrakapsüler yayılım (+)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Aynı tarafta boyutu > 3 cm ekstrakapsüler yayılım (+) tek lenf nodu ya da çok sayıda aynı tarafta, karşı tarafta veya her iki tarafta herhangi biri ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodları ya da karşı tarafta herhangi bir boyutta ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodu

Glottik tümörlerin T2 evresi için bazı yazarlar tarafından farklı yorumlar getirilmiştir. Bu evredeki hastaların vokal kord hareketi kısıtlanmış olabilir veya olmayabilir. Glottik T2 tümörlerin radyoterapi ile lokal kontrol oranlarının vokal kord hareketi kısıtlanmış olanlarda belirgin derecede daha düşük olması nedeniyle T2 tümörlerin bu parametreye göre T2a ve T2b olarak ikiye ayrılması gerektiğini vurgulayan yazılar vardır (215, 216).

Tablo 8. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, larenks kanserleri için genel TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

9. Larenksin İkinci Primer Tümörleri

Baş-boyun kanseri için aslında en büyük risk sigara ve alkolden de önce; daha önce baş-boyun kanseri geçirmiş olmaktır. Bir kere baş-boyun skuamöz hücreli kanserine yakalanan hastada 10 yıl içerisinde ikinci bir baş-boyun SCC'si gelişme riski %1 ile %7 arasında bildirilmiştir (217, 218). Sigara ve alkol kullanmaya devam edenlerde bu oranların daha da artmaktadır. Erken evre baş-boyun tümörlü bir hastanın ikinci primer bir baş-boyun tümöründen yaşamını kaybetme riski mevcut tümöründen kaybetme riskinden daha fazladır. Bu ikinci primer tümörlerin büyük çoğunluğu yine baş-boyun bölgesinde olmakla birlikte önemli bir kısmı da özefagus ve akciğerde olmaktadır. İkinci primer tümörler ilk tümörün tanısından sonraki ilk 6 ay içerisinde saptandığında *senkron*, ilk tümörün tanısından 6 ay geçtikten sonra saptandığında ise *metakron* ikinci primer tümör olarak adlandırılır. Larson ve ark.(219) yaptığı çalışmada toplamda 875 baş-boyun tümörlü hasta takip edilmiş ve bunlardan 207'sinde (%23) 5 yıl içerisinde ikinci primer tümör saptandığı bildirilmiştir. Hatta bu hastaların %31'inde üçüncü primer malinite, %10'unda dördüncü primer malinite gelişmiş (219). Aynı çalışmada ikinci primer tümör geliştirme riski en yüksek olan alan olarak glottis, ikinci en sık alan olarak ise ağız tabanı bulunmuştur (219). Larengeal kanserli hastalar için hem senkron hem de metakron olarak akciğer önemli bir ikinci primer tümör alanıdır. Larenks

kanserli hastada malin karakterde bir akciğer nodülü saptandığında aksi ispat edilene kadar metastazdan ziyade ikinci primer akciğer kanseri olarak kabul edilmelidir (220).

Slaughter ve ark.(221) kanser dokusu komşuluğunda fakat klinik olarak tamamen normal görünen mukozayı histolojik olarak incelemiş ve bazılarında tümörde izlenen değişiklikleri saptamışlardır ve böylece *alan kanserizasyonu* kavramı ileri sürülmüştür. Baş-boyun tümör karsinogenezindeki moleküler mekanizmaların aydınlatılmasıyla alan kanserizasyonu olarak tanımlanan bu gözlemler daha çok anlaşılabilmiştir (222, 223). Bedi ve ark.(223) 3p ve 9p'deki kromozomal kayıplarının çok sayıda primerli baş-boyun kanserleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Califano ve ark.(222) da tümör komşuluğundaki normal dokuda tümör dokusu ile bazı ortak genetik değişiklikler olduğunu saptamışlardır. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde; çok sayıda primer tümör gelişen hastalarda birbirinden tamamen farklı yeni genetik değişiklikler sonucu değil, ilk tümöre sebep olmuş ve halihazırda mevcut olan genetik değişikliğe ek yeni farklılıklar eklenmesiyle sonraki primer tümörlerin ortaya çıktığı görüşü genel kabul görür olmuştur (222, 223).

10. Larenks Skuamöz Hücreli Karsinomunda Tedavi

Larenks kanseri tedavisinde amaç hastalıkta kür sağlamak, mümkünse fonksiyonuyla birlikte larenksi korumak ve bunları yaparken tedavi morbiditesini en aza indirmektir. Fonksiyonel larenksten bahsedilirken; trakeotomisiz olarak hava yolunun devamını sağlayacak, hastaların yeterli düzeyde iletişim kurabilmesine imkan veren ses kalitesini sağlayacak, aspire etmeksizin ağızdan beslenmeyi sağlayacak larenks anlaşılmalıdır. Larenks kanserli bir hastada tedavi planlarken tümörün histolojik alt tipi, tümörün larenks içerisindeki anatomik yerleşim alanı (supraglottik, glottik, subglottik) ve kapsamlı bir değerlendirme sonucu atfedilmiş tümör evresi mutlaka dikkatle göz önünde bulundurulmalıdır.

Larenks kanserli hastalar için temelde iki farklı tedavi modalitesi vardır; cerrahi ve radyoterapi. Fakat son dönemlerde cerrahiye özellikle parsiyel larenjektomiler eklenmiş ve giderek yaygınlaşmıştır, radyoterapi ise kemoterapi ile kombine olarak verilir olmuştur. Genel kabul edilir haliyle; erken evre larenks kanseri (evre I ve II) tek tedavi modalitesi ile tedavi edilir (cerrahi sonrası tümörün mikroskopik özelliklerine göre bazı evre II hastalar için radyoterapi tercih edilebilir). İleri evre larenks kanserinde ise (evre III ve IV) kombine tedavi tercih edilir. Bu hastalarda kombine tedaviye nasıl başlanacağı ise bazı parametrelere göre hasta bazlı değerlendirilerek karar verilir. Bu parametreler kabaca hastaya özgü, hastalığa özgü ve tedavinin yapılacağı merkezin imkanlarına özgü faktörler olmak üzere üç gruba ayrılabilir. Hastaya özgü faktörler; yaş, ek hastalıklar, fonksiyonel kapasite, meslek, sesini kullanma

durumu, hastanın uyumu (özellikle tedavi sonrası takip için), alışkanlıkları (sigara ve alkol), beslenme durumu, hastanın tedavi merkezine ulaşılabilirliği ve kendi tercihi olarak sıralanabilir. Tümöre ait özellikler ise; histolojik tanısı, tümörün larenks içerisindeki anatomik alanı, hastalığın evresi, histolojik özellikler (tümörün rezeksiyonunda cerrahi sınır, lenf nodu hastalığının ektrakapsüler yayılımı, perinöral invazyon, lenfovasküler invazyon) olarak sıralanabilir. Tedaviyi yapacak olan merkezin özellikleri ise cerrahi deneyim ve beceri ile onkolojik tedavi imkanlarıdır. Bu özellikler arasında erken evre larenks kanserinde ses kalitesi, yutma fonksiyonu ve hastanın tercihi tedavi planında en belirleyici parametrelerdir.

a. Glottik Bölge SCC'nin Tedavisi

Daha önce de bahsedildiği gibi; erken evre (T1N0, T2N0) glottik larenks kanseri tek tedavi modalitesi ile tedavi edilir; elektif boyun diseksiyonu yapılmaksızın cerrahi veya radyoterapi. Bu hasta grubunda hangi tedavinin daha üstün olduğu tartışması uzun yıllardır süregelmektedir. Her iki tedavi için sağkalım oranları benzer olduğu için fonksiyonel sonuç (ses kalitesi), maliyet etkinliği ve hasta tercihi kararda etkili olur. Radyoterapi için özellikli olan bir durum da tedavi kararını etkiler; radyoterapi genellikle tekrarlanamaz bir tedavi modalitesidir. Baş-boyun kanserli hastalarda ikinci primer baş-boyun kanseri gelişme riski de göz önünde bulundurulduğunda erken evre olan ilk primer hastalık için radyoterapi seçeneğinin tercih edilmesi ileride ikinci primer hastalık için radyoterapiyi hem konkomitan hem de adjuvan tedavi olarak saf dışı bırakacaktır. Bu nedenle bazı cerrahlar erken evre larenks kanserinin tedavisinde cerrahiye tercih etmektedirler.

T1 glottik SCC için 5 yıllık lokal kontrol oranları primer radyoterapi ile %81 ile %90 arasında, larenks prezervasyonu %90 ile %98 arasında bildirilmiştir (224-226). Normal vokal kord mobilitesi olan T2 tümörler için primer radyoterapi ile lokal kontrol oranları %64 ile %87 arasında, larenks prezervasyonu %75 ile %87 arasında bildirilmiştir (226-228). Fakat radyoterapinin vokal kord mobilitesi bozulmuş T2 evresindeki hastalar için lokal kontrol oranları daha düşüktür (216, 229). Bu oranların belirlenmesinde biyopsi sırasında uygulanan cerrahi tekniğin de etkisi vardır; eksizyonel olarak alınan biyopsi sonrası yapılan tedavi edici radyoterapinin etkinliği bu biyopsi tekniğinin de etkisiyle yanlışlıkla normalden daha iyi hesaplanıyor olabilir. Bu nedenle biyopsinin tekniği de oldukça önemlidir; Stutsman ve McGavran (230) biyopsi ile tanı kesinleştikten sonra 60 erken evre glottik SCC hastasının 12'sinin tedavi edici parsiyel larenjektomi piyesinde patolojik olarak da tümöre rastlanmadığını bildirmişlerdir. Dolayısıyla; özellikle erken evre larenks kanserinde tümörün sınırlarını bozmadan ve mümkünse eksizyonel teknik tercih edilmeden biyopsi alınması sonucu çıkarılır.

Erken evre glottik SCC'de cerrahi tedavi de larenks prezervasyonunu amaçlar ve *organ koruma cerrahisi* veya *parsiyel larenjektomi* olarak adlandırılır. Geleneksel olarak bu cerrahiler erken evre glottik tümörler için eksternal yaklaşım ile kordektomi veya vertikal hemilarenjektomi olarak yapılmıştır. Kordektomi laringofissür ile hastalıklı vokal kordun çıkarılması işlemidir. Vertikal hemilarenjektomide ise tiroid kartilaj perikondriumuna kadar gerçek ve yalancı vokal kordlar alınır. Tiroid kartilaj laminası da alınabilir; bu durumda glottisin yeniden rekonstrüksiyonu için yumuşak doku transpozisyonları örneğin infrahyoid strep kaslar larenks içerisine çevirilebilir veya Cevanşir tekniği ile laringosel oluşturularak boyun cilt flebi glottis rekonstrüksiyonu için kullanılabilir. Supraglottik veya subglottik tümör yayılımı olan durumlarda anterior kommissür, karşı vokal kordun bir kısmı veya arytenoid kartilaj da çıkarılarak genişletilmiş(*extended*) vertikal hemilarenjektomi yapılabilir. Bu eksternal açık cerrahiler ile %90-98 oranında lokal kontrol ve %93-98 oranında larenks prezervasyonu sağlandığı bildirilmiştir (231, 232).

Daha yakın tarihte ise erken evre glottik kanserlerin cerrahi tedavisinde transoral lazer mikrocerrahi oldukça yaygınlaşmıştır. Özellikle Steiner tarafından popülerize edilen karbondioksit(CO₂) lazerle transoral lazer mikrocerrahisi ile parsiyel veya total açık cerrahilerin onkolojik sonuçlarına erken evre tümörler için ulaşılmıştır (233-235). Transoral lazer cerrahisi ile T1-T2 erken evre glottik kanserlerde lokal kontrol oranları %80-94, larengeal prezervasyon oranları ise daha yüksek olarak bildirilmiştir (236, 237). Ayrıca açık cerrahi teknikler ile karşılaştırıldığında; daha az trakeotomi ihtiyacı, daha kısa hastane yatış süresi ve daha az post-operatif yutkunma güçlüğü saptanmıştır (236, 237).

Hem açık cerrahi teknik ile hem transoral lazer mikrocerrahi ile hem de radyoterapi ile en iyi lokal kontrol oranı vokal kord orta 1/3'te yerleşmiş tümörler içindir. Bu tümörler için cerrahi ile %100, radyoterapi ile %95 lokal kontrol oranları bildirilmiştir (238). Cerrahi eksizyon sonrası nüks veya ikinci primer tümör gelişmesi durumunda yeniden cerrahi tedavi yapılabilir, fakat bu durum radyoterapi için geçerli değildir; ilk primer hastalığı için radyoterapi alan bir hasta nüks veya ikinci primer gelişmesi durumunda yeniden radyoterapi genellikle alamaz. Radyoterapi sonrası nüks eden tümörlerde genellikle prezervasyon cerrahisi tercih edilmez; total larenjektomi yapılır (239). Fakat günümüzde radyoterapi sonrası nüks veya radyoterapi başarısızlığında seçilmiş kısıtlı sayıda hastada parsiyel cerrahiler uygulanabilmektedir.

T2 tümörler için olan vokal kord hareket kısıtlılığı durumu daha önce de tartışılmıştı; T2 tümörlerden vokal kord hareket kısıtlılığı olanların, hareket kısıtlılığı olmayıp supraglottik veya subglottik yayılımdan dolayı T2 evresinde olan hastalara göre prognozları daha kötüdür (240).

Bu evredeki tümörlerde vokal kord hareket kısıtlılığı derin invazyon (tyroarytenoid kas veya arytenoid tutulumu) veya tümörün kitle etkisi nedeniyledir. Radyoterapinin bu grup hastada sonuçlarının iyi olmadığı daha önce vurgulanmıştı. De Boer ve ark.(241) kendi serilerindeki T2 evreli hastaları vokal kord mobilitesine göre T2a ve T2b olarak ikiye ayırdıklarında radyoterapi ile sırasıyla %70 ve %51 oranlarında lokal kontrol bildirmişlerdir. Tedavi sonrası rekürrens oranları da T2b olarak bahsedilen tümörlerde daha yüksektir (242). McLaughlin ve ark.(242) erken evre glottik kanserli primer radyoterapi almış olan ve 26'sında lokal rekürrens saptanan 247 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında rekürrens oranlarını T2a tümörlerde %11, T2b tümörlerde %26 olarak bildirmişlerdir.

Yüzeyel tümörlerde hangi primer tedavi uygulanırsa uygulansın (radyoterapi, cerrahi) ses kalitesi sonuçlarında anlamlı bir farklılık olmadığı bildirilmiştir (243, 244). Karbondioksit lazer ile cerrahi tedavi sonrasında ise ses kalitesi rezeke edilen vokal kord miktarı ile ters orantılı bulunmuştur (245). Cerrahi teknik özelinde bakılacak olunursa; Hillel ve ark.(246) subepitelyal kordektomi yapılan hastalarda subligamenter kordektomi yapılan hastalara göre ses kalitesi skorlarının post-operatif daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla vokal ligamana kadar ulaşmış tümörlerde ligamanın da eksizyonu, onkolojik sonuçlarına ek olarak ses kalitesi sonuçlarına da istinaden tavsiye edilmektedir.

Glottik bölge tümörlerinde değerlendirilmesi zor bir alan olan anterior kommissürün tutulumu ise hem cerrahi hem de radyoterapi sonrası lokal kontrol oranlarını düşürmektedir (247). Ayrıca anterior kommissür tendonunun tiroid kartilaj yapışma yerinde perikondrium bulunmamasının da kartilaj invazyonu riskini artırdığı bilinmektedir. Fakat ön kommissür tutulumu olan hastaların cerrahi olarak rezeke edilmiş tümör piyeslerinde Kirchner ve ark.(248) yaptığı çalışmada ön kommissür tendonunun (Broyle's ligamanı) larenks içerisinde tümör yayılmasına karşı güçlü bir bariyer olduğu bulunmuştur.

Anterior kommissür bölgesi cerrahi olarak ekspozisyonu zor bir alan olduğundan hastalığın tutulumunun değerlendirilmesinin, tedavi kararı olarak cerrahi planlandığında ise rezeksiyonunun bazı zorlukları vardır. Cerrahi ekipman ve tekniklerin gelişmesiyle birlikte glottik kanserlerde ön kommissür tutulumu tedavi öncesi hem daha iyi değerlendirilir olmuş hem de cerrahi sırasında rezeksiyonu onkolojik açıdan daha güvenilir olmuştur. Anterior kommissür tutulumu olan T1 glottik kanserlerde frontolateral vertikal hemilarenjektomi ile hastalığın lokal kontrol oranları %80 ile %90 arasında bildirilmiştir (249, 250). Laccourreye ve ark.(251) ön kommissür ve vokal kordların ön 2/3'ünün tiroid kartilaj ile birlikte alındığı suprakrikoid parsiyel larenjektomi ile ön kommissür tutulumu olan erken evre glottik kanserlerde 5 yıllık lokal kontrol oranlarını %98 olarak bildirmiştir. Ön kommissür tutulumu

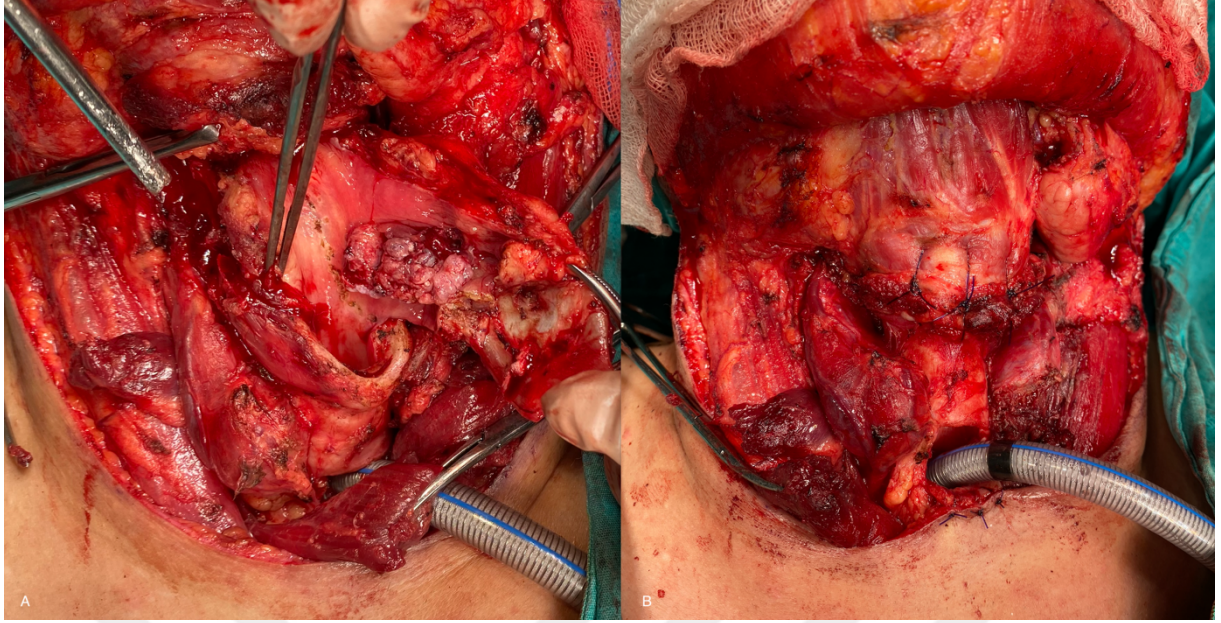
olan erken evre glottik kanserli hastalar uzun dönemde takip edildiğinde lokal kontrol ve organ koruma oranlarının ön kommissür tutulumu olmayanlara göre anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır (236). Aynı çalışmada T1a tümörlerde ön komissür tutulumu olmayanlarda lokal kontrol oranı %90, ön kommissür tutulumu olanlarda %84 olarak bildirilmiştir (236).

İleri evre (T3, T4, evreIII-IV) glottik kanserlerden T3 tümörlerde T4 tümörlere göre bölgesel lenf nodu tutulumu daha az görülür. T3 olarak evrelenen tümörlerin de kendi içinde heterojenitesi vardır; vokal kordu fikse etmiş düşük hacimli bir tümör de T3 olarak evrelenir, transglottik olarak yayılmış büyük hacimli bir tümör de T3 olarak evrelenir. İkinci senaryoda tümör daha agresif kabul edilir ve bölgesel lenf nodu tutulumu daha yüksek, tedavi yanıtı ise daha düşük olarak beklenir. T3 tümörlerde 1,5 cm'den daha büyük boyut, subglottik yayılım, lateral bölgesel lenf nodları veya pretrakeal / paratrakeal lenf nodları tutulumu lokal ve bölgesel başarısızlık için risk faktörleridir (252, 253).

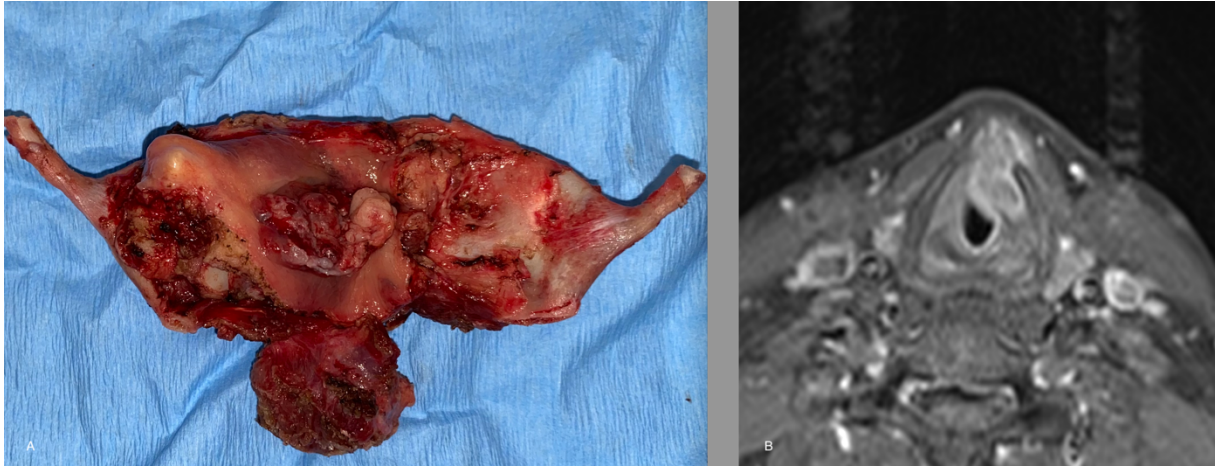
T3 glottik tümör geleneksel olarak tek tedavi modalitesi; total larenjektomi ile tedavi edilmiştir. Cerrahi sonrası patolojik parametrelere göre adjuvan radyoterapi gerekliliği ayrıca değerlendirilmiştir. Fakat ilerleyen yıllarda parsiyel larenjektomi prosedürlerinin yaygınlaşması ile seçilmiş T3 glottik kanserli hastaların tedavisinde suprakrikoid parsiyel larenjektomi en etkili tedavi modalitesi haline gelmiştir (254, 255). Az sayıdaki seçilmiş T4 hastalar da bu prosedüre aday olabilir. (Resim 19 ve 20). Bu cerrahi prosedüre uygun olmayan hastalarda da tek arytenoid kartilajın bağlantılı krikoid kartilaj parçası ile birlikte korunduğu tama-yakın larenjektomi (*near-total laryngectomy*) tercih edilmiştir (256).

Vokal kord fiksasyonu, yaygın preepiglottik alan tutulumu, tiroid kartilaj invazyonu gibi bulguların olmadığı ekspoze edilebilen T3 glottik kanserlerde transoral lazer mikrocerrahi de deneyimlenmiştir (257, 258). Canis ve ark.(233) seçilmiş T3 tümörlerde organ koruma oranlarının radyoterapiden daha üstün; açık parsiyel larenjektomi ile ise benzer oranda %83 olarak bildirmiştir.

Radyoterapinin T3 tümörlerde lokal kontrol oranları cerrahiden düşüktür ve ortalama %65 olarak bildirilmiştir (259-261). Ilibachie ve ark.(262) az sayıda hastada da olsa, primer radyoterapi sonrası vokal kord hareketi düzelen hastalarda sonraki takiplerde hastalık rekürrensi saptamamış, radyoterapi sonrası vokal kord hareketi düzelmeyen hastaların ise tamamında hastalık rekürrensi saptamışlardır. Bu nedenle radyoterapi sonrası vokal kord hareketinin düzelmesi iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilebilir.



Resim 19. Tiroid kartilajı invaze etmiş sol vokal kord kaynaklı glottik SCC tanılı hastada kliniğimizde uygulanan tiroid istmus rezeksiyonu ile birlikte suprakrikoid parsiyel larenjektomi cerrahisi (boyun diseksiyonu da yapıldı). Krikotiroid membrandan larenkse girildikten sonra tiroid kartilajın tümör tarafına yatırılıp sol aritenoid kartilajı da piyes içerisinde bırakan cerrahi sınır planının (koter izi ile işaretlenmiş) gösterimi (A), rezeksiyon tamamlandıktan sonra yapılan krikohyoidoepiglottopexi sutürleri ile larenksin rekonstrüksiyonu (B)



Resim 20. Aynı hastaya ait rezeksiyonu piyesinin posteriordan görünümü; tiroid kartilaj sınırları içerisinde kalmış olan sol vokal kord kaynaklı glottik kitle görülüyor (A). Hastanın ameliyat öncesi MR incelemesinde tiroid kartilaj invazyonunun izlendiği T1 ağırlıklı kontrastlı kesit (B).

Parsiyel larenjektomiye uygun olmayan T3 tümörlerde total larenjektomi ya da kemoradyoterapi primer tedavi olarak tercih edilebilir fakat cerrahi ile lokal kontrol oranları daha yüksektir.

T4 glottik tümörlerde ise konservatif cerrahi geleneksel olarak düşünülmemiştir. Fakat seçilmiş hastalarda parsiyel larenjektominin yanısıra T4a glottik kanserlerde total larenjektomi ile kıyaslanabilir 5 yıllık lokal kontrol oranları ile transoral lazer mikrocerrahi bile bildirilmiştir (263). Ama T4 glottik kanserlerde temel tedavi; adjuvan radyoterapi veya adjuvan kemoradyoterapi ile birlikte total larenjektomi, eğer fonasyon için larenks korunmak isteniyorsa adjuvan radyoterapi veya adjuvan kemoradyoterapi ile birlikte tama-yakın larenjektomi (masif subglottik uzanım olmaması lazım ve interarytenoid bölge tutulmuş olmamalı), hastanın cerrahi istemediği durumda da primer kemoradyoterapi (kartilaj invazyonu masif olmamalı) şeklindedir. Tek başına primer radyoterapinin T4 glottik kanserlerde lokal kontrol oranları kötüdür ve RTOG çalışmasının sonuçlarının yayınlanmasının ardından ileri evre larenks kanserli hastalarda organ koruma tedavisi protokolünde tek başına radyoterapi terk edilir olmuştur (264). Fakat yeni bir tedavi alternatifi olan EGFR reseptör inhibitörü cetuximab eklenmesi ile radyoterapi başarısı artabilir (265).

İleri evre hastalık varlığında da organ koruma düşünmek mantıklı gibi görünse de kemoradyoterapi sonrasında larenks fonksiyonlarını bozacak hatta tamamen yok edecek düzeyde doku destrüksiyonu, ödem vb değişiklikler izlenebilir. Üstelik bu durum hastalık kontrolü sağlansa bile gerçekleşebilir ve hastanın larenksi yerinde de olsa hava yolu sorunu, ses kalitesinde bozukluklar, aspirasyon problemine bağlı ağızdan beslenme sorunları, yutma güçlüğü gibi problemler ile karşılaşılabilir (266). Bu yüzden primer kemoradyoterapi almış hastalar hastalık rekürrensini ve derhal salvaj prosedürü olarak total larenjektominin planlanmasının yanı sıra bu istenmeyen sonuçlar için de yakından takip edilmelidir. Radyoterapiden sonra 6 aydan uzun süren ödem persistan ödem olarak adlandırılır ve Ward ve ark.(267) radyoterapiden sonra persistan ödemi olan hastaların %45'inde hastalık rekürrensi olduğunu bildirmişlerdir. Hastalık rekürrensi ile kondroradyonekrozu birbirinden ayırmak da güç olabilir. Bunun için derin doku biyopsileri alınması gereklidir fakat bu derin biyopsiler de kondroradyonekroz gelişmesini indükleyebilir. FDG-F18 PET-BT taraması bu iki durumun birbirinden ayrılmasında yardımcı olabilir (268).

Total larenjektomi olarak cerrahi tedavi T4 glottik kanserlerde kemoradyoterapiden üstündür (266, 269, 270). Total larenjektomi gerektiren subglottik tümörlerde veya 1cm'den fazla subglottik uzanımı olan transglottik tümörlerde hemitiroidektomi de önerilmektedir (271).

Daha önce de bahsedildiği gibi; vokal kordlar çok zayıf bir lenfatik ağı sahiptir ve bu nedenle glottik tümörler supraglottik ve subglottik tümörlere göre daha az oranda lenfatik metastaz yaparlar. Lenfatik metastaz olduğunda ise level II-III-IV ile birlikte prelaringeal, pretrakeal ve paratrakeal lenf nodları risk altında olur. T1-T2 glottik kanserde okült lenf nodu

metastazı da sık değildir ve bu nedenle N0 olarak değerlendirilmiş hastalarda rutin olarak elektif boyun diseksiyonu önerilmez (272). Özellikle transglottik olmuş T3 tümörlerde ise okült metastaz riski vardır. T4 tümörlerde ise bu risk daha yüksektir ve yaklaşık %20 olarak bildirilmiştir; bu nedenle boyun diseksiyonunun yapılması özellikle önerilmektedir. Eğer primer tedavi olarak kemoradyoterapi tercih edildiyse radyoterapi alanına santral boyun kompartmanı ve ipsilateral boyun dahil edilmelidir.

Primer tümör hangi T evresinde olursa olsun, klinik olarak N pozitifliği saptanmış hastada boyun hastalığı ayrıca tedavi edilmelidir; primer tümörün tedavisi için cerrahi planlanmışsa hastalıklı boyun tarafına da boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

Cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi; multipl lenf nodu pozitifliğinde, ekstralaringeal yayılımda, pozitif lenf nodlarında ekstrakapsüler yayılım varlığında, perinöral ya da lenfovasküler invazyon varlığında endikedir. Adjuvan radyoterapinin cisplatin ile konkomitan olarak verilmesinin lokal ve bölgesel kontrolü iyileştirdiği bildirilmiştir (272, 273).

b. Supraglottik Bölge

Erken evre (T1-T2) supraglottik larenks kanseri de glottik larenks kanseri gibi genellikle tek tedavi modalitesi ile tedavi edilir. Fakat ileri evre (T3-T4) hastalıkta tedavi modalitelerinin kombinasyonu genellikle gerekli olur.

Erken evre supraglottik larenks kanserinde temelde iki farklı tedavi alternatifi vardır; supraglottik parsiyel larenjektomi ve radyoterapi. Bazı T3 tümörler için de yapılabilen supraglottik parsiyel larenjektomi açık teknik ile yapılabileceği gibi transoral lazer cerrahisi ile de yapılabilir. Özellikle açık teknik supraglottik parsiyel larenjektominin onkolojik açıdan geçerliliği embriyolojik gelişime de dayandırılmaktadır; supraglottik larenks glottik ve subglottik larenksten farklı yapılardan geliştiğinden dolayı, arada belirgin anatomik bir bariyer olmamasına rağmen (ileri evre olmadıkça) hastalık glottik ve subglottik bölgeye ilerlemez (274). Bu cerrahide ventikül tabanının süperiorunda kalan tüm larenks yapıları çıkarılır. T1 ve T2 tümörlerin yanı sıra, preepiglottik alana yayılmış fakat vokal kord hareketlerini bozmamış, transglottik olarak ilerlememiş T3 tümörlerde de açık teknik supraglottik parsiyel larenjektomi yapılabilir. Bu cerrahinin kontrendikasyonu olarak fonksiyonel kapasitesi düşük hastalar, mevcut ek hastalıklar (ileri yaş, eşlik eden akciğer hastalığı, nörolojik hastalıklar, halihazırda mevcut yutma güçlüğü ve hatta aspirasyon problemleri), glottik bölge tutulumu, vokal kord hareketlerinde bozulma, tiroid veya krikoid kartilaj invazyonu, dil kökünün sirkumvallat papillaların 1cm yakınlığına kadar tutulmuş olması veya dilin derin plan kaslarının tutulmuş olması sayılabilir. Açık teknik supraglottik parsiyel larenjektominin post-operatif fonksiyonel

morbiditelerinden de bahsetmek gerekir; hemen hemen tüm hastalar aspirasyon sorunu yaşarlar. Bu nedenle bu cerrahiye aday olacak hastaların iyi seçilmesi gerekmektedir; örneğin aspirasyon sorununu tolere edebilecek yeterli akciğer rezervi olan hastalar seçilmelidir. Epiglot lingual yüzünü, dil kökünü ya da arytenoid kartilajı tutmuş bir supraglottik SCC için yapılacak açık teknik cerrahi ise genişletilmiş (*extended*) supraglottik parsiyel larenjektomi olarak adlandırılır. Supraglottik larenjektominin bir diğer fonksiyonel morbiditesi yutma-beslenme durumuyla ilgilidir; bu cerrahi sırasında faringeal ve strap kaslar ayrıldığı, farenks ve larenksin innervasyonu genellikle kalıcı veya geçici olarak bozulduğu için yutma fonksiyonu özellikle cerrahi sonrası erken dönemde belirgin derecede bozulur. Bu nedenle hem hava yolu güvenliği hem de alt hava yollarının aspirasyondan korunması için cerrahi sırasında trakeotomi açılması şarttır. Hastaların çoğunluğu ilerleyen dönemde dekanüle olabilirler. Suarez ve ark.(275) kendi serilerinde hastalarının yaklaşık %24'ünün dekanüle olamadığını bildirmişlerdir. Bron ve ark.(276) ise supraglottik larenjektomi sonrasında ortalama değerler olarak oral beslenmeye başlama süresini 16 gün, dekanülasyon süresini ise 17 gün olarak bildirmişlerdir.

Literatürde açık teknik supraglottik parsiyel larenjektomide onkolojik açıdan lokal kontrol oranları %80 ile %100 arasında bildirilmiştir (276-278). Bron ve ark.(276) kendi serilerinde 5 yıllık lokal kontrol, bölgesel kontrol ve genel sağkalım oranlarının hepsini %90'ın üzerinde bildirmiştir. Kartilaj invazyonu varlığında veya ekstralarengeal yayılımında bu oranlar düşer.

İlerleyen yıllarda supraglottik larenks kanserlerinde transoral lazer mikrocerrahisi açık teknik supraglottik parsiyel larenjektomiye alternatif olmuştur. Endikasyonları oldukça benzer olmasına karşın bazı merkezlerde lokal ileri evre (T4) hastalarda da transoral lazer cerrahisi denenmiştir (279). Kontrendikasyonlar olarak ise tümörün yeterli ekspozite edilememesi, tümörün larenks dışına çıkıp büyük damar komşuluğuna kadar ilerlemiş olması ve örneğin masif dil kökü tutulumu gibi rezeksiyonu yapıldığında ciddi aspirasyon sorunlarına sebep olacak boyut ve yerleşimde tümörler olarak sayılabilir (279). Boyun diseksiyonu endikasyonu transoral cerrahide de aynıdır; aşamalı olarak veya aynı seansta bilateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır. Transoral cerrahide süperior larengeal sinir, strap kaslar, faringeal kaslar ve larengeal kartilaj çatısına zarar verilmediği için dolayısıyla daha az trakeotomi ihtiyacı, daha az bozulmuş oral alım ve daha az faringokutanöz fistül oranları vardır; fonksiyonel sonuçlar açık teknik supraglottik parsiyel larenjektomiden daha iyidir, üstelik onkolojik açıdan lokal kontrol oranları benzer olarak bildirilmiştir (280-282). Peretti ve ark.(280) supraglottik kanselerde transoral cerrahi uygulanan hastalar ile açık teknik supraglottik parsiyel larenjektomi uygulanan hastaların post-operatif fonksiyonel sonuçlarını karşılaştırmıştır; geçici trakeotomi açık cerrahi

uygulanan gruptaki tüm hastalarda uygulanmışken diğer grupta hastaların %14'üne uygulanmış, ortalama 4,5 gün sonra ise dekanüle edilmiş; açık cerrahi grubundaki hastalar ise ortalama 35.günde dekanüle edilebilmişlerdir. Aynı çalışmada transoral cerrahi uygulanan gruptaki hastaların %21'ine nazogastrik tüp takılmışken açık cerrahi grubundaki hastaların %100'üne nazogastrik sonda takılmış; transoral cerrahi grubundaki hastaların sondası ortalama 5.günde çekilmişken açık cerrahi grubundaki hastaların sondası ortalama 19.günde çekilmiş (280). Seride kalıcı beslenme tüpü ihtiyacı olan hasta bildirilmemiş.

Supraglottik kanserlerin transoral tedavisinde robotik cerrahi de giderek artan sıklıkta kullanılır olmuştur (283). Dar bir alandan geçilerek (transoral) dar bir alanda (endolarenks) çalışılmak durumunda kalınan bu cerrahi için daha uygun boyutlu ekipmanların geliştirilmesiyle bu cerrahi giderek yayımlaşabilir.

Radyoterapi, tümörü parsiyel larenjektomiye uygun olmayan veya medikal olarak genel anestezi alamayacak / alması yüksek riskli olacak hastalar ile cerrahiyi istemeyen hastalarda önem kazanmaktadır. Özellikle erken evre supraglottik kanserlerde cerrahinin lokal kontrol oranı radyoterapiden daha yüksektir (284). Ayrıca radyoterapinin daha önce glottik bölge için bahsedilen istenmeyen sonuçları supraglottik bölge için de geçerlidir.

Lokal ileri evre (T3-T4) supraglottik larenks kanseri geleneksel olarak total larenjektomi, bilateral boyun diseksiyonu ve sonrasında adjuvan radyoterapi ile tedavi edilmiştir. İlerleyen yıllarda seçilmiş T3 hatta bazı T4 tümörlerde bile parsiyel cerrahilerin uygulanmasının yanı sıra konkomitan kemoradyoterapi ile organ koruma protokolü hastaların yaşam kalitesini korumak amacıyla popüler hâle gelmiştir (285). Daha önce de bahsedilmiş olan RTOG çalışmasının sonuçlarının yayınlanması ile birlikte cerrahi dışı organ koruma tedavisi (T2, T3 ve düşük tümör hacimli, sınırlı kartilaj invazyonu olan T4 kanserler için) konkomitan kemoradyoterapi ile yapılır olmuştur (264). T4 tümörlü hastaları organ koruma protoolüne dahil edilmesi kararı her zaman bir takım zorluklar oluşturmuştur; çoğu zaman daha düşük lokal kontrol oranları veya lokal kontrol sağlansa bile ciddi fonksiyonel morbiditeler bildirilmiştir. Rosenthal ve ark.(266) cerrahi olarak tedavi edilmiş ya da cerrahi dışı organ koruma protokolü uygulanan T4 evre hastalarında genel sağkalımda anlamlı bir fark saptamamış fakat hayatta kalan organ koruma protokolü hastalarından %45'inin trakeotomi bağımlı ve %23'ünün de aspirasyon problemi yaşadığını bildirmiştir.

Lokal ileri evre hastalıkta uygulanabilen bir diğer organ koruma cerrahisi suprakrikoid parsiyel larenjektomidir (286). Primer olarak uygulanabileceği gibi primer radyoterapi sonrası seçilmiş az sayıdaki hastada kurtarma (*salvage*) cerrahisi olarak da tercih edilebilir (287). Suprakrikoid parsiyel larenjektomide her iki vokal kord, her iki yalancı vokal kord, her iki

paraglottik boşluk, tiroid kartilajın tamamı çıkarılır, krikoid kartilaj ve hyoid kemik korunur. Tümörün larenks içerisindeki yayılım durumuna göre rezeksiyona epiglot ve arytenoid kartilajlardan birisi (fonksiyonel sonuçlar için en az 1 krikoadrytenoid ünite intakt bırakılmalıdır) çıkarılabilir (286). Supraglottik tümörler için rezeksiyon (epiglot da çıkarılır) tamamlandıktan sonra *krikohyoidopeksi* olarak adlandırılan ve krikoid kartilaj ile hyoid kemiğin birbirine sıkıca yaklaştırılmasını ifade eden işlem uygulanır.

Cerrahi olarak veya cerrahi dışı organ koruma protokolü uygulanan hastaların kurtarma (*salvage*) tedavisinde total larenjektomi gereklidir. Belirgin kartilaj destrüksiyonu yapmış, ekstralarengeal dokulara uzanmış T4 tümörlerin başlangıç tedavisinde de total larenjektomi tercih edilmelidir.

Daha önce de açıklandığı gibi; supraglottik alanda zengin ve bilateral olabilen bir lenfatik drenaj ağı olması nedeniyle supraglottik larenks kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazı diğer alanlardan daha sık olmaktadır ve tedavi planları içerisinde bölgesel lenf nodlarının yönetimi daha fazla önem kazanmaktadır. Baş-boyun bölgesinin diğer anatomik alt alanlarında görülen kanserlerde olduğu gibi supraglottik larenks kanserlerinde de sağkalım için en önemli prognostik gösterge bölgesel lenf nodlarının durumudur. Tüm bu gerekçelerle, T1 dışındaki tüm supraglottik tümörlerde klinik olarak boyun N0 dahi olsa boynun elektif tedavisi önerilmektedir. Boynun nasıl tedavi edileceği ise primer tümörün nasıl tedavi edileceğine göre belirlenir. Erken evre tümörlerde (T1-T2) hem primer alan hem de boyun cerrahi ya da radyoterapi olmak üzere tek bir tedavi modalitesi ile tedavi edilebilir.

Supraglottik tümörlerde N0 boynun cerrahi tedavisi bilateral level II-IV boyun diseksiyonudur. Literatürde yapılan çalışmalarda level I ve V'in ancak level II-IV'te klinik olarak belirgin metastaz varlığında ve nadiren tutulduğu bildirilmiştir (183, 288, 289). Level IIb ve IV'te de metastaz görülme ihtimalinin düşük olduğu vurgulanmıştır (188). N0 ve N1 hastalıkta selektif (level II-IV) boyun diseksiyonunun kapsamlı (level I-V) boyun diseksiyonu kadar etkili olduğu gösterilmiştir (290).

N0 ve N1 supraglottik tümürlü hastaların yönetiminde genel olarak bir tartışma yoktur; primer tümör cerrahi ile tedavi ediliyorsa selektif boyun diseksiyonu (level II-IV) endikedir. N0 boyunda gizli (*okült*) metastaz oranları %30'a varan düzeyde bildirilmiştir (188). Fakat N2 ve N3 hastalıkta kapsamlı boyun diseksiyonu (level I-V) önerilmektedir (290, 291). Supraglottik tümörlerin boyun diseksiyonunun bilateral olarak yapılması bir diğer öneridir (291). Boyun diseksiyonu piyesinde multipl lenf nodu pozitifliğinin saptanması, ekstrakapsüler yayılım, tümörün yumuşak dokulara çıkması gibi bulgular varlığında da adjuvan radyoterapi

endike olur (292, 293). Primer tümörü cerrahi olarak tedavi edilemeyen supraglottik tümörlü hastaların boyun yönetimi ise her iki boyun radyoterapi ile ışınlanması şeklinde olur.

c. Subglottik Bölge

Erken evre subglottik larenks kanseri de tek tedavi modalitesi ile tedavi edilir fakat hastaların çoğunluğu genellikle ileri evrede başvururlar (294). T1-T2 evresinde bile çoğu zaman cerrahi tedavi total larenjektomi olduğundan erken evrede radyoterapi tercih edilir (295). Total larenjektomiden kaçınmak için tama-yakın (*near total*) larenjektomi veya supratrakeal larenjektomi yapılabilir (296, 297). İleri evre hastalarda ise yine total larenjektomi veya primer kemoradyoterapi uygulanabilir fakat genellikle total larenjektomi tercih edilir. Submukozal yayılım durumundan dolayı cerrahi sırasında trakeal rezeksiyon normalden daha aşağıdan yapılmalı, ipsilateral hemitiroidektomi ve paratrakeal diseksiyon eklenmeli, bilateral boyun diseksiyonu planlanmalıdır (295, 298). Pozitif lenf nodu olan veya ekstralarengeal yayılımı bulunan hastaların özellikle stomal rekürrens riskini azaltmak için adjuvan tedavilerinin bilateral boyunla birlikte süperior mediasteni de içerecek şekilde planlanması (cerrahi sırasında da süperior mediasten düzeyine kadar ulaşan pretrakeal lenf nodlarının eksize edilmesi önerilmektedir) en uygun yaklaşım olacaktır (180).

11. Larenks Kanserinde Cerrahi Dışı Tedavi (Organ Koruma Protokolü)

Larenks kanserinde organ koruma protokolü denildiğinde tedavi olarak primer kemoradyoterapi seçeneği anlaşılır. Organ koruma protokolünü cerrahi tedavi ile karşılaştıran ilk çalışma 1991’de yapılmıştır (299). Prospektif ve randomize olarak planlanan bu çalışmada hastalar doğrudan cerrahi tedaviye (total larenjektomi) yönlendirilenler, indüksiyon kemoterapisini takiben yanıt alınması üzerine radyoterapi ile devam edilen ve kemoterapiyi takiben yanıt alınmaması üzerine yine cerrahiye yönlendirilen grup olmak üzere üç gruba ayrılmış (299). İndüksiyon kemoterapisi sonrası radyoterapi alan hastaların %64’ünde larenks korunabilmiş fakat bunların sadece %39’unda fonksiyonel larenks sağlanabildiği bildirilmiştir (299). Aynı çalışmada sonuçta cerrahi uygulanan hastalar ile kemoradyoterapi uygulanan hastalar arasında sağkalım olarak fark saptanmasa da fonksiyonel larenks oranlarında 5 yılın sonunda %10’luk bir düşüş daha olduğu saptanmıştır (299).

Kemoradyoterapi sonrası hastalıklarından kurtulan baş-boyun kanserli hastalar tedavilerin istenmeyen etkilerinden kurtulamamaktadırlar (300). Bu istenmeyen etkilerden en sık karşılaşılanı disfajidir. Disfaji, aspirasyon sorunları ile birlikte yaşam kalitesini belirgin olarak düşürür. Bu nedenle yönetilmesi gerekmektedir (301).

Organ koruma protokolü sonrasında rezidüel veya rekürren hastalık nedeniyle, radyokondronekroz ya da inatçı aspirasyon sorunları nedeniyle cerrahi (total larenjektomi) gerektiğinde de bir takım istenmeyen sorunlar ile karşılaşılır. RTOG çalışmasında sonradan cerrahi gereken hastalarda %30'a varan oranda faringokutanöz fistül oranı bildirilmiştir (302).

Organ koruma amacıyla uygulanan kemoradyoterapi tedavisinin onkolojik sonuçları da literatürde tartışılmıştır. Ulusal Kanser Veritabanı (*National Cancer Database*) verilerine dayanarak evre 4 larenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmaya göre cerrahi (total larenjektomi) olarak tedavi edilen hastalarda sağkalımın kemoradyoterapi ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede daha iyi olduğu bildirilmiştir (303). Güncel tavsiyeler; sınırlı olmayan T3 hastalıkta, T4a hastalıkta, tedavi öncesinde dahi larenks fonksiyonu bozulmuş olan hastalarda hem sağkalım hem de yaşam kalitesi sonuçları kemoradyoterapiden daha iyi olduğu için total larenjektomi olarak cerrahi tedavinin tercih edilmesi şeklindedir (304).

12. Larenks Kanseri Cerrahi Dışı Tedavi Sonrası Boyun Yönetimi

Kemoradyoterapi sonrası klinik olarak veya radyolojik olarak rezidüel boyun hastalığı saptandığında boyun diseksiyonu yapılmalıdır (299). Kemoradyoterapi sonrası rezidüel veya rekürren boyun hastalığında F18 FDG PET-BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olduğundan PET-BT bulgularına göre tam yanıt alınan primer N pozitifliği olan hastalarda boyun diseksiyonu gerekli görülmemektedir (304).

Kemoradyoterapiyi takiben yanıt durumuna bakılmaksızın boyun diseksiyonu yapılan hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, ilerleyen dönemde kemoradyoterapiye tam yanıt verdiği görülen hastaların boyun diseksiyonu piyeslerinde %14 ile %39 arasında değişen oranda hastalık açısından pozitif bulgu saptandığı bildirilmiştir (305). Fakat kemoradyoterapi sonrası boyun diseksiyonu yapılmayan hastalarda boyunda bölgesel rekürrens en fazla %6'ya varan oranda bildirilmiştir (306). Bu paradoks durum kemoradyoterapi tedavisi akabinde boyun diseksiyonu sonrası piyeste saptanan tümör hücrelerinin canlı olmadığı veya erken dönemde bu hücrelerin henüz yok olmadıkları düşünceleriyle açıklanmaktadır.

Kurtarma boyun diseksiyonlarından sonra en korkulan komplikasyonlar karotis ile ilgili olan (yaralanma, rüptür, diseksiyon vb.) komplikasyonlardır.

13. Rekürren veya Rezidüel Larenks Karsinomunun Tedavisi

Larenks SCC tanısı almış hastaların %30 kadarında rekürrens gelişeceği ve bu rekürrenslerin ortalama yarısında rekürren tümörün transglottik T3 veya T4 tümör olduğu bildirilmektedir (307). Radyoterapi veya kemoradyoterapi başarısızlığında kurtarma tedavisi

olarak cerrahi tercih edilmek durumundayken cerrahi tedavinin kurtarmasında yine cerrahi tedavi tercih edilebilecekken uygun hastalarda radyoterapi ya da kemoradyoterapi de tercih edilebilir.

Endolarenkste rekürren hastalığın bulguları yaygın veya lokalize ödem, vokal kordlarda kalınlaşma, vokal kord hareketlerinde kısıtlılık veya fiksasyon, lökoplaki, eritroplaki, kitle lezyon şeklinde olabilir. Kitle lezyon dışındaki bulgular radyokondronekroz durumunda da görülebileceği için rekürren hastalığın kondronekrozdan ayrılması gerekmektedir. Bu ayrım için altın standart ise doku biyopsisidir. Rekürren hastalık submukozal yerleşimli olabilir; bu hastalarda histopatolojik tanıya ulaşabilmek için derin doku biyopsileri alınmalıdır.

PET incelemesi de rekürren hastalık ile kondronekroz ayırımında başarılıdır (308). Rekürren hastalık şüphesi olan hastalarda yine PET incelemesi ile biyopsi ihtiyacı olan hastaların yarısından fazlasında bu ihtiyaç ortadan kaldırılabilir (309).

Rekürren larengeal SCC de standart tedavi geleneksel olarak total larenjektomi olmuştur. Fakat T1/T2 rekürren hastalıkta parsiyel larenjektominin total larenjektomi ile benzer sağkalım sonuçlarını verdiğinin gösterilmesiyle bu hasta grubunda parsiyel larenjektomiler tercih edilir olmuştur. Fakat daha önce de bahsedildiği gibi rekürren larengeal hastalık genellikle T3-T4 evresinde olduğundan parsiyel cerrahi az sayıdaki hastada uygun olabilmektedir. Kemoradyoterapi sonrası rekürren hastalığın doğru evrelenmesi ile ilgili de bir takım zorluklar olduğundan dolayı kurtarma cerrahisi olarak parsiyel larenjektomi seçilecek hastaların dikkatle değerlendirilmeleri gerekmektedir. Literatürde bununla ilgili kriterler ileri sürülmüştür; 5mm'den fazla subglottik uzanım olması, kartilaj invazyonu varlığı, kontralateral vokal kord tutulumu, vokal kord fiksasyonu ve vokal çıkıntı dışında arytenoid kartilaj tutulumunu varlığında kurtarma cerrahisi olarak parsiyel larenjektomi önerilmemiştir (310). Seçilmiş hastalarda ise suprakrikoid parsiyel larenjektominin tatmin edici onkolojik sonuçlar ile kurtarma cerrahisi olarak uygulandığı bildirilmiştir (311, 312).

Organ koruma tedavi protokolünün primer tedavi amacıyla kullanımının yaygınlaşmasıyla cerrahi tedavi özellikle bu hastaların rekürrenslerinin (hem lokal hem de bölgesel), tedavi sonrası gelişen kondroradyonekrozun ve yine tedavi sonrası gelişen aspirasyon, larengeal – faringoözefageal stenozların yönetiminde önem kazanmıştır. Tabi primer tedavi protokolünde radyoterapi yer alan hastaların kurtarma cerrahileri sonrasında yumuşak doku ve yara iyileşmesi sorunları ile faringokutanöz fistül riski mevcuttur (302). Bu riske özellikle radyoterapi sonrası ilk yıl içerisinde dikkat çekilmiştir (313). Bu komplikasyonlar bölgesel pediküllü flepler ile yönetilmektedir. Hasan ve ark.(314) yaptıkları meta-analizde kurtarma total larenjektomisinin komplikasyonları; faringokutanöz fistül, disfaji,

faringeal stenoz, kanama, stomal stenoz olarak bildirmiş ve bu gibi durumlarla %67,5 sıklıkta karşılaşıldığını yazılarında vurgulamışlardır.

Rekürren hastalığı olan N0 hastalarda boynun yönetimi ise literatürde halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar özellikle faringokutanöz fistül oranlarını artırdığı gerekçesiyle morbiditesini göz önünde bulundurarak konservatif kalınmasını tavsiye etmektedir (315). Fakat bu hastalarda gizli metastaz oranlarını %28'e varan düzeyde bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bölgesel metastaz riskinin T4 tümörlerde, supraglottik tümörlerde ve transglottik tümörlerde daha belirgin olduğu bildirilmiştir (316, 317).

14. Larenks Kanserinde Prognoz ve Prognostik Öngörücüler

Larenks kanserinde 5 yıllık sağkalım supraglottik bölge primeri için %47, glottik bölge primeri için %79, subglottik bölge primeri için ise ortalama yaklaşık %40 olarak bildirilmiştir (135, 191). Daha önce de belirtildiği gibi hastalığın evresi larenks kanserinde en önemli prognostik gösterge olmakla birlikte (özellikle bölgesel lenf nodlarının durumu) hastaya ve hastalığa özgü bir çok faktör bu durumu etkilemektedir (318).

a. Hastalığa Ait Faktörler

Larenks kanserinin prognozunda N evresi T evresinden daha belirleyicidir. Bölgesel lenf nodu pozitifliği olan hastalarda ise ekstrakapsüler yayılım varlığı prognozu ayrıca kötü etkileyen bir faktördür (319). Uzak metastaz varlığında ise 5 yıllık sağkalım sadece %10 olarak bildirilmiştir (194). Genel kabul gören görüşün aksine oligometastatik akciğer metastazlarının rezeksiyonuyla 5 yıllık sağkalımın %30 düzeyine kadar yükseltildiği bildirilmiştir (320). Hastalığa bağlı bir diğer faktör olan primer hastalığın tutulum alanı evreden sonra en önemli ikinci prognostik göstergedir; glottik yerleşim en iyi, subglottik yerleşim en kötü prognozlu primer tümör alanıdır (135, 191).

Tümörün kitle büyüklüğü arttıkça radyoterapiye yanıt azalır ve böyle hastalarda primer tedavi olarak radyoterapi seçildiğinde prognoz iyi kabul edilemez (321). Vokal kord hareketlerinde kısıtlılık, fiksasyon, belirgin kartilaj invazyonları da radyoterapi etkinliğini düşüren hastalığa ait parametrelerdir. Radyoterapi sonrası vokal kord hareketlerinin dönmemiş olmasının hastalık rekürrensi ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalardan daha önce bahsedilmişti; tedavi sonrası vokal kord hareketlerinin normale dönmesi iyi prognoz göstergesi olarak kabul edilir (262).

Tümörün histopatolojik özelliklerinden ise en önemlisi olan ekstrakapsüler yayılım dışında tümörün histolojik alt tipi de prognoz için önemlidir (319, 322). SCC varyantları

arasında farklı biyolojik davranışı olanlar mevcuttur. Örneğin daha önce bahsedildiği gibi; verrüköz karsinom daha iyi prognozlu bir SCC varyantıyken adenoskuamöz karsinom daha kötü prognozlu bir SCC varyantıdır. Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi, invazyon paterni (tümörün infiltratif yüzü ile normal doku arasında izlenen histolojik invazyon paterni), perinöral veya lenfovasküler invazyon varlığı lokal kontrolü ve hatta sağkalımı etkileyen diğer histolojik parametrelerdir.

Özellikle lokal rekürrensi etkileyen bir diğer histopatolojik bulgu cerrahi sınırların durumudur; açık teknik parsiyel larenjektomide daha da önem kazanmaktadır (323). Transoral lazer mikrocerrahide eksizyon şekline (mozaik veya parça) bağlı olarak piyes üzerinden sınır değerlendirmesi yapmak mümkün olmayabilir.

e. Hastaya Ait Faktörler

Tümörün özelliklerinin yanı sıra hastaya ait komorbiditeler ve genel fiziksel fonksiyonel kapasite düzeyi de prognoz üzerine etkilidir. Baş-boyun kanserli hastaların komorbid durumları bazı ölçekler ile değerlendirilebilir (324). Bir diğer faktör yaştır; 65 yaş üstü baş-boyun kanserli hastalar kötü prognoz ile ilişkilendirilmişlerdir (324). Aksine yüksek fonksiyonel kapasiteye sahip baş-boyun kanserli hastalar ise iyi prognostik sonuçlar ile ilişkilendirilmişlerdir. Dikkat çeken bir diğer sonuç ise; radyoterapi ile tedavi edilen T3-T4 larenks kanserli hastalarda hemoglobin düzeyleri normal aralıklarda olanlarda daha iyi yanıt bildirilmiş olmasıdır (325).

15. Larenks Kanserinde Tedavi Sonrası Hasta Takibi

Larenks kanserli hastalarda takibin temel amacı tümör rekürrensi ve ikinci primer tümörleri yakalamaktır. Bunların dışında beslenme, yutma ve konuşma fonksiyonlarının rehabilitasyonu ile birlikte uygulanan tedavilerin diğer istenmeyen sonuçlarının giderilmesi ikincil amaçlardır.

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) hastaların tedavi sonrası ilk yılda 1 ile 3 ayda bir, ikinci yılda 2 ile 4 ayda bir, üçüncü yılda 3 ile 6 ayda bir, dördüncü ve beşinci yıllarda ise 6 ile 12 ayda bir fizik muayene ve gerekirse görüntüleme tetkikleri ile takibini önermektedir (326).

İkinci primer kanserler için en riskli alanlar olan servikal özefagus ve akciğer dikkatle değerlendirilmelidir. Literatürde her ne kadar saptanan ikinci primer tümörlerin sağkalımı etkilemediğini bildiren çalışmalar olsa da birikimli olarak artan veriler değişebilir ve ayrıca

sağkalım etkilenmese dahi erken tanı ile yaşam kalitesindeki bozulmalar engellenebilir (327). Riskli baş-boyun kanserli hastalarda akciğer parankimi bilgisayarlı tomografi ile taranabilir (326).

Radyoterapi almış baş-boyun tümörlü hastalarda tiroid fonksiyon testlerinin de yılda iki kez kontrol edilmesi önerilmektedir (326). Kanser cerrahisi ile birlikte tiroidektomi de yapılan hastalar daha sık takip edilmelidirler. Hipotiroidi riski sadece radyoterapi alanlarda %20, cerrahi olarak larenjektomi ve hemitiroidektomi yapılanlarda %50, her ikisinin de gerçekleştiği hastalarda ise %65'in üzerinde bildirilmiştir (328).

C. PAROTİS

Tükürük bezleri majör ve minör olarak ikiye ayrılır. Majör tükürük bezleri bilateral olarak yerleşik bulunan parotis bezi, submandibular bez ve sublingual bezden oluşurken minör tükürük bezleri baş boyun mukozası içerisinde dağınık olarak yerleşiktir.

Tükürük bezi kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin %3'ünü oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde malign tükürük bezi tümörleri için insidans yaklaşık 1:100000 olarak bildirilmektedir (329). Bunların sadece %5 kadarı çocukluk çağında görülür (330). Baş-boyun kanserleri içerisindeki en heterojen grubu oluşturan bu tümörler aynı zamanda SCC'ye göre daha az sıklıkta karşılaşıldığından ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) ile tanılarında sitopatologların deneyimi de doğru tanıyı etkiler (331). Literatürde çalışılan yeni moleküler testler tanısal spesifite ve sensitiviteyi artırabilir (332).

Parotis bezi kanserleri tükürük bezi kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturur (331). Etiyoloji olarak; atom bombası sonrası gözlemler ve farklı bir kanser nedeniyle baş-boyun bölgesine radyoterapi alan hastaların takiplerinin de katkısıyla radyasyon maruziyeti anlamlı olarak tanımlanmıştır (333). Tiroid hastalığı için radyoaktif iyot tedavisi alan hastalarda bile risk artışı bildirilmiştir (331). Stenon aracılığı ile oral kaviteyle bağlantılı olmasına rağmen parotis kanserlerinin HPV ile ilişkisi henüz gösterilememiştir (334). Tükürük bezi kanserleri için belirgin bir etnik yatkınlık da saptanamamıştır (335).

Tükürük bezlerinin glandüler yapısı lüminal hücreler (asiner ve duktal hücreler) ve non lüminal hücrelerden (miyoepitelyal ve bazal hücreler) oluşur. Bu hücrelerin oluşturduğu asinüsler bir araya gelerek lobül yapısını oluşturur. Lobüllerde üretilen tükürük önce interkalar duktuslardan(interlobüler duktus) daha sonra da striat duktuslardan geçerek ana ekskretuar

duktuslara ulaşır. Striat duktuslara kadar yüzey epiteli küboidal yapıda, ekskretuar duktuslardan itibaren ise silindirik yapıdadır. Bu histolojik yapıdaki hücrelerin her biri kendine özgü bazı belirteçler taşır ve bu belirteçler klinik olarak saptanan tümörün immünohistokimyasal olarak hangi hücre grubundan kaynaklandığını / hangi alt gruba ait olduğunun belirlenmesinde oldukça yardımcıdır. Dolayısıyla tükürük bezi tümör hücreleri asiner, duktal veya miyoepitelyal diferansiyasyon gösterebilir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) parotis kanserlerini 24 alt grupta sınıflamıştır. (Tablo 9). Bu histolojik alt tipler ve tiplerin kendi içerisindeki derecelendirmeleri (*grade*) hem lokal hem bölgesel hem de uzak metastatik hastalığın kontrolü için kendine özgü belirleyici özellikler taşır. Bu nedenle aynı histolojik alt tipe ait kanserler ek olarak düşük dereceli, orta dereceli ve yüksek dereceli tümörler olarak üçe ayrılır (331). (Tablo 10). WHO son güncellemesinde mikrosekretuar adenokarsinom ve sklerozan mikrokistik adenokarsinom olarak iki yeni malinite, kerotokistoma, interkalar duktus adenomu ve striat duktus adenomu olarak üç yeni benin tümör eklemiştir (336). Şimdiye kadar ayrı bir malin grup olarak sınıflandırılmış olan onkositik karsinomun birçok farklı tümörün onkositik değişiklikler gösterdiğinin kesinleşmesiyle artık ayrı bir grup olarak sınıflandırılmaması kanaatine varılmıştır (336). Aynı güncellemede normalde tümöral olmayan epitelyal lezyonlar grubunda sınıflandırılan sklerozan polikistik adenom benin tümörler grubuna taşınmıştır (336).

Tablo 9. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) malin tükürük bezi tümörleri sınıflaması

Skvamöz Hücreli Karsinom
Mukoepidermoid Karsinom
Adenoid Kistik Karsinom
Asinik Hücreli Karsinom
Epitelyal-Miyoepitelyal Karsinom
Polimorfoz Düşük Dereceli Adenokarsinom
Berrak Hücreli Karsinom
Bazal Hücreli Adenokarsinom
Malign sebace tümör
Kistadenokarsinom
Düşük Dereceli Kribriiform Kistadenokarsinom
Müsinöz Adenokarsinom
Onkositik Karsinom

Duktal Karsinom
Adenokarsinom
Miyoeptilyal Karsinom
Karsinoma ex Pleomorfik Adenom
Karsinosarkom
Sebase Karsinom
Metastatik Pleomorfik Adenom
Küçük Hücreli Karsinom
Büyük Hücreli Karsinom
Lenfoepitelyal Karsinom
Sialoblastom
Warthin Tümöründen Gelişen Karsinom
Sebase Lenfadenokarsinom
Duktal Papillomun Malign Transformasyonu
Taşlı Yüzük Hücreli Adenokarsinom

Mukoepidermoid karsinom en yaygın görülen malin tükürük bezi tümörüdür (337). Parotiste de en yaygın görülen malin tükürük bezi tümörü mukoepidermoid karsinomdur. Fakat submandibular gland ve minör tükürük bezleri kaynaklı malin tümörlerin büyük çoğunluğu adenoid kistik karsinomdur. Bunun tek istisnası nazal kavite ve paranazal sinüs bölgesidir; bu alanda en sık gelişen malin tükürük bezi tümörü adenokarsinomdur. Tükürük bezlerinde ikinci en sık görülen malin tümör ise adenoid kistik karsinomdur ve adenokarsinom, malin mikst tümörler (karsinoma ex pleomorfik adenom, gerçek malin mikst tümör-karsinosarkom, metastatik pleomorfik adenom), asinik hücreli karsinom ve SCC olarak sıralama devam eder.

Tablo 10. Tükürük bezi tümörlerinin dereceye (grade) göre sınıflandırması

Düşük-Orta Dereceli Tümörler	Yüksek Dereceli Tümörler
Düşük dereceli mukoepidermoid karsinom	Yüksek dereceli mukoepidermoid karsinom
Tübüler veya kribriform tip adenoid kistik karsinom	Solid tip adenoid kistik karsinom
Düşük dereceli adenokarsinom	Yüksek dereceli adenokarsinom
Asinik hücreli karsinom	Duktal karsinom
Polimorfik düşük dereceli adenokarsinom	Karsinoma ex pleomorfik adenom
Müsinöz adenokarsinom	Metastatik pleomorfik adenom=
Berrak hücreli karsinom	Skuamöz hücreli karsinom
Epitelyal miyoeptilyal karsinom	İndiferansiye karsinom
Miyoeptilyal karsinom	Müsinöz adenokarsinom

Bazal hücreli adenokarsinom	Onkositik karsinom
Kistadenokarsinom	Karsinosarkom (gerçek malin mikst tümör)
Sialoblastom*	Küçük hücreli karsinom
Sebase karsinom	Büyük hücreli karsinom
Sebaselenfadenokarsinom	-
Meme analogu sekretuar karsinom	-
Taşlı yüzük hücreli adenokarsinom	-
Whartin tümöründen kaynaklanan karsinom	-
Duktal papillomun malign transformasyonu	-
Düşük dereceli kribriform kistadenokarsinom (intraduktal karsinom)	-

*Sialoblastom artık borderline bir tümör olarak kabul edilmektedir

=Metastatik pleomorfik adenom artık yüksek dereceli tümörler grubunda sınıflandırılmamaktadır

Parotis bezi en büyük majör tükürük bezidir ve içerisinde lenf nodu barındıran tek tükürük bezidir. Parotis bezi, yüzeyel lobunda bulunan lenf nodlarının dağılımına göre anatomik olarak ayrılmasına rağmen cerrahi olarak fasiyal sinir ve dallarının seyrine göre yüzeyel ve derin lob olmak üzere ikiye ayrılır (338). Fakat yakın tarihte Sönmez ve ark.(339) yaptığı kadavra çalışmasında literatürde daha önce tanımlanan lenf nodu dağılımından farklı sonuçlara ulaşılmıştır. Bu çalışmada 64 kadavranın 128 parotis bezi üzerinde çalışılmış ve Avrupa Tükürük Bezi Cemiyeti (European Salivary Gland Society) parotidektomi sınıflamasına göre piyesler hazırlanarak parotis bezi içerisindeki lenf nodu dağılımları araştırılmış, parotis bezi içerisindeki lenf nodlarına metastaz yapma riski olan baş boyun cildi ve mukozası kanserlerinin elektif tedavisinde yüzeyel parotidektominin yeterli olabileceği ileri sürülmüştür (339). Derin lob ise fasiyal sinirin medialinde yerleşiktir ve parafarengeal boşluk ile yakın komşuluktadır.

Parotis tümörlerinde klinik başvuru (özellikle yüzeyel lob yerleşimli olanlarda) genelde yanakta ele gelen kitle şeklinde olan hasta şikayetidir. Derin lob yerleşimli tümörlerde ise kitle parafarengeal alana ulaştığında orofarenks lateral mukozal yüzey altında bulgu verebilir. Bu aşamada kapsamlı bir kulak burun boğaz ve baş boyun muayenesi şarttır. Kitlenin kıvamı, mobilitesi, ağrılı olup olmaması gibi bulgular ile hastanın mevcut ek hastalıkları olası tanı için fikir vericidir. Ardından görüntüleme yöntemleri ile kitlenin parotis bezi içerisindeki yerleşimi netleştirilir; fasiyal sinir net seçilemese bile retromandibular ven yüzeyel-derin lob ayrımında önemlidir, çevre dokulara-parotis parankimine invazyon durumu değerlendirilir. Bu amaçla hem BT hem de MR kullanılabilir, USG ise özellikle biyopsiye kılavuzluk yapması açısından kıymetlidir. BT’de normal parotis bezi parankimi yağ içeriği yüksek olduğundan karşılaşılan

kitleye göre daha hipodens izlenecektir; kontrastlı inceleme yapıldığında ise kitle lezyonun sınırları daha belirgin olarak parotis dokusundan ayrılabilir, malin kitlelerde kitlenin periferik sınırlarında parankime invazyon bulgusu olarak değerlendirilebilecek düzensiz kontrastlanma görülebilir. MR incelemesi görüntüleri yorumlayabilme açısından BT'ye göre daha fazla deneyim gerektiren bir modalitedir. Çekim süresi BT'den daha uzun ve ulaşılabilirliği daha kısıtlı olmasına rağmen radyasyon içermez, kitlenin yumuşak dokular ile ilişkisi çok daha net olarak ortaya konulabilir. T1 ağırlıklı inceleme hipointens T2 ağırlıklı incelemede hiperintens olan bir lezyon özellikle düzgün sınırlı olarak da seçiliyorsa olasılıkla benin bir lezyon olarak (düşük dereceli maliniteler de olabilir) kabul edilir. Yüksek dereceli malin tümörlerde ise hem T1 ağırlıklı incelemede hem de T2 ağırlıklı incelemede düşük-orta intensite beklenir. Özellikle düzensiz periferik sınırlar bu şüpheyi artırır (340, 341). İşaretli (F18-DeoksiGlukoz) PET-BT ile fizyolojik olarak da tükürük bezlerinde tutulum olabileceği için malin tümörlerin bölgesel veya uzak metastatik yayılımlarının araştırılması dışında primer hastalık değerlendirmesi için önerilmemektedir (342).

İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) özellikle USG eşliğinde yapıldığında %70'in üzerinde duyarlılık %87'ye varan oranda ise özgüllük bildirilmiştir (343). İİAB'nin tanısal doğruluğunu artırmak için tiroid dokusu için kullanılan 'Bethesda Kriterleri'ne benzer 'Milan Sistemi' tanımlanmıştır (344). İİAB'nin yetersiz kaldığı durumlarda yine USG eşliğinde trucut iğne biyopsisi yapılabilir fakat fasiyal sinir dallarının yaralanma riski ve tümör ekilmesi riski İİAB'den çok daha yüksektir (345). Genel olarak tükürük bezi tümörlerinde çok sayıda histolojik alt tip ve bu alt tiplerin bazılarının birbirinden ayrımının bazı zorluklar içermesi nedeniyle bu kitlelerde İİAB dışında cerrahi patoloji de doğru tanıda azımsanmayacak oranda günlük pratiği etkiler. Aynı piyes üzerinde yapılan ek testler yardımıyla veya ikinci görüş alınan hastalarda da tanı değişikliği olabilmektedir. Westra ve ark.(346) yaptığı bir çalışmada tükürük bezi tümörlerinde ikinci inceleme (aynı piyes kesitlerinde ikinci patolog görüşü, yeni biyopsi veya cerrahi rezeksiyon materyali ile çalışma) sonucunda %9 oranında tanı değişikliği bildirilmiştir.

Hastalığın histopatolojik tanısı da konulduktan sonra evrelemeye geçilir. Malin tükürük bezi tümörlerinde de TNM evreleme sistemi kullanılır ve AJCC tarafından 2018'de yayınlanan kılavuz referans alınır. (Tablo 11-13).

Malin tükürük bezi tümörlerinde tedavi cerrahidir. Cerrahi tedaviye ek olarak ileri evre hastalığı olanlarda adjuvan tedavi olarak radyoterapi veya kemoradyoterapi tercih edilmektedir.

Tablo 11. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, majör tükürük bezi kanserleri için klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Ekstraparankimal tutulum olmaksızın ≤ 2 cm tümör
T2	Ekstraparankimal tutulum olmaksızın >2 cm fakat <4 cm tümör
T3	Tümör >4 cm ve/veya ekstraparankimal tutulum varlığı
T4	Orta, ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta, ileri lokal hastalık: Mandibulanın, cildin, dış kulak yolunun ve/veya fasiyal sinirin invaze olduğu tümörler
T4b	Çok ileri lokal hastalık: Kafa kaidesi, pterygoid plate, karotis tutulumu olan hastalar
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ektrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ektrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ektrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 12. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, majör tükürük bezi tümörleri için patolojik N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) ya da aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm ve ekstrakapsüler yayılım (+)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Aynı tarafta boyutu > 3 cm ekstrakapsüler yayılım (+) tek lenf nodu ya da çok sayıda aynı tarafta, karşı tarafta veya her iki tarafta herhangi biri ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodları ya da karşı tarafta herhangi bir boyutta ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodu

Tablo 13. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, majör tükürük bezi kanserleri TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

D. OROFARENKS

Üst aerodigestif sistemde orofarenks de malinitelerin sıklıkla görüldüğü anatomik alanlardan biridir. Epidemiyolojik çalışmalarda orofarenks kanseri insidansı yıllık 100000'de 1,9 olarak bildirilmektedir (347, 348). Orofarenkste saptanan kanserlerin %90'dan fazlasını SCC oluşturur ve sigara ve alkol kullanımı geleneksel risk faktörleridir (348). Fakat Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da etyolojide büyük ölçüde HPV ön plana geçmektedir (10). HPV ile ilişkili orofarengeal kanser insidansındaki artış dikkate alındığında 2030 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki baş-boyun kanserlerinin tüm baş-boyun kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturacağı tahmin edilmektedir (10).

1. Anatomi

Orofarenks; yumuşak damak, palatin tonsiller, dil kökü ve posterior faringeal duvardan oluşur. Orofarenksin üst sınır yumuşak damak, alt sınırı ise hyoid kemik düzeyi-valleküla, ön sınırı ise dil sirkulvalla papillalar, lateral sınırlar ise palatin tonsiller fossalardır.

Yumuşak damak, orofarenksi oral kavite ve nazofarenksten ayırır, palatofaringeal ark ve uvuladan oluşur, levator veli palatini, tensor veli palatini ve uvula kasını içerir. Yumuşak damak fasiyal arterin dallarından beslenir. Mandibular sinir tarafından innerve edilen tensor veli palatini kası dışında motor innervasyonu vagusun faringeal dalı içerisinde gelen aksesuar sinir lifleri aracılığıyla olur. Yumuşak damağın duysunu glossofaringeal sinir alır.

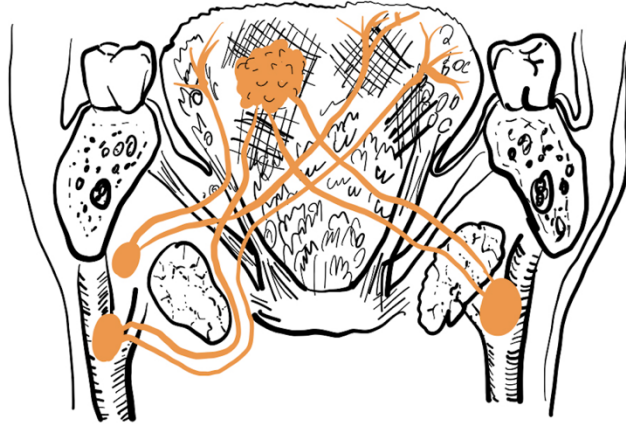
Lateral orofarengeal duvarda yerleşik olan palatin tonsiller palatoglossus ve palatofaringeal kaslar tarafından oluşturulmuş aynı isimli arklar arasındadır ve lenfoid doku içerir. Tonsiller asendan faringeal arter, fasiyal arterin asendan palatin dalı ile tonsiller dalı, lingual arterin posterior dalları ve internal maksiller arterin decendan palatin dallarından beslenir. Maksiller sinirin desendan palatin dalı ve glossofaringeal sinir tarafından innerve edilir.

Dil kökü, dilin sirkumvalla papillar arkasında kalan ve vallekülaya kadar uzanan kısımdır. Dil kökü zengin lenfatik drenaj ağına sahiptir. Lingual arterin dorsal lingual dalı tarafından beslenir. Hipoglossus siniri tarafından motor innervasyonu sağlanır ve duysal innervasyonu glossofaringeal sinir aracılığıyla alınır.

Posterior faringeal duvar yumuşak damak düzeyinden epiglot düzeyine kadar uzanan ve lateralde tonsiller fossa tarafından sınırlanan alandır; mukoza, submukoza, faringobaziler fasya, süperior konstrüktör kas ve bukkofaringeal fasyadan oluşur. Motor innervasyonu vagusun

faringeal dalı içerisinde gelen aksesuar sinir lifleri aracılığıyla, duysal innervasyonu ise glossofaringeal ve vagus lifleri aracılığıyla olur.

Orofarenks lenfatik drenajı bu bölgeden kaynaklanan kanserlerin yayılım paternlerini anlamada ve tedavi planlarını belirlemede önemlidir. Orofarenks için lenfatik drenajda ilk istasyon level II'deki jugulodigastrik lenf nodlarıdır (349). Level IIb de izole metastaz beklenen bir durum değildir ve sıklıkla level Ila tutulumu varlığında ve ileri T ile N evresi ve tonsil primeri ile ilişkilendirilmiştir (350). Level II lenf nodlarına ek olarak retrofaringeal ve parafaringeal lenf nodları da yumuşak damak, tonsil ve faringeal duvar için lenfatik drenajda ilk istasyon olabilir. İleri hastalıkta level I, III ve IV lenf nodları da tutulabilir. Shah ve ark.(288) retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında orofarenks kanserinin level II-IV arasına metastaz yaptığını ve bu alanlarda metastaz yokken level V'te de metastaz bulunmadığını saptamışlardır. Orofarenkste özellikle orta hattı geçmiş ya da orta hatta yakın tümörlerde bile bilateral lenfatik drenaj olabileceği akılda tutulmalıdır. Literatürde T evresinden bağımsız olarak yumuşak damak, dil kökü, posterior faringeal duvar ve T2 ile üstü evrede tonsil primerli hastalıklarda azımsanmayacak oranda bilateral metastaz bildirilmiştir (351). (Resim 21).



Resim 21. Dil kökü tümörlerinde bilateral lenfatik drenaj yolları

2. Orofarenks Skuamöz Hücreli Karsinomu

Orofarenkste en sık görülen kanser tipi SCC'dir ve orofarenks SCC Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından HPV ile ilişkisine göre HPV pozitif ve HPV negatif olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Orofarenks SCC keratinize olabileceği gibi keratin bulundurmaz da; HPV ile ilişkili SCC'de genellikle keratinizasyon izlenmez (352). Keratinize SCC ise genellikle HPV ilişkisiz, sigara ve alkol risk faktörleri olan hastalarda görülen orofarenks SCC türüdür (352). HPV ilişkili orofarengeal SCC için en yüksek riskli alt tip HPV16 olmasına karşın 18, 31, 33 tipleri de riskli bulunmuştur (353). Tümörde HPV varlığını gösteren testlerin duyarlılık ve özgüllüğüne bağlı değişmekle birlikte orofarengeal SCC'de HPV varlığı %45 ile %90 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir. HPV ilişkili bu tümörler genellikle daha genç yaşta, sağlıklı; sigara ve alkol kullanmayan hastalarda görülür. HPV ile ilişkisi olmayan orofarengeal SCC ise daha ileri yaşta ve sigara, alkol kullanan bireylerde görülür. Epidemiyolojik çalışmalar çok sayıda cinsel partneri olanlarda ve oral seksüel davranışları olanlarda HPV enfeksiyonlarının ve HPV ilişkili orofarengeal kanserin daha sık saptandığını bildirmiştir (354, 355). HPV ilişkili orofarengeal SCC erkeklerde ve beyaz ırkta daha sık görülür, daha erken yaşta ortaya çıkar.

Orofarengeal SCC'de klinik başvuru semptomları özellikle erken evrede kansere özgül olmadığı için hastalık genellikle ileri evrede tanınır. Semptomlar disfaji, boğazda takılma veya yabancı cisim hissi, ağrı, tükürükte kan gelmesi, glossofarengeal ile vagus sinirleri aracılığıyla olan kulak ağrısıdır veya boyunda ele gelen kitledir. Orofarenkste dil kökünün semptomları açısından farklılığı vardır; dil kökünde daha az sayıda serbest sinir ucu olduğundan kanserleri erken evrede semptom vermeyebilir. Buna dil kökünün fizik muayenesinin de içerdiği zorluklar eklenince bu grup hastaların daha ileri evrede başvurmaları ile ilgili risk daha anlaşılır olur. Posterior faringeal duvardaki tümörlerin ise özellikle prevertebral fasyayı infiltrate etmeden veya lateralde damar sinir paketine ulaşmadan önce tanısının konulabilmesi prognoz açısından önemlidir. Fizik muayenede orofarenksteki tümöral lezyon ekzofitik, ülser, verrükoid veya papiller görünümde olabilir. Özellikle dil kökü lezyonları ile lateral faringeal duvarda inferiorda yerleşik lezyonlar için direkt bakı yeterli olmayabilir ve açılı endoskoplardan yardım alınabilir. Direkt ve indirekt bakıların yanısıra orofarengeal kanser şüphesi olan hastalarda muayeneye mutlaka palpasyon da eklenmelidir; özellikle submukozal yerleşimli tümörlerin tespitinde önemlidir. Boyun muayenesi zaten palpasyonla yapılmaktadır; bir orofarenks kanseri primeri saptanamayan boyun hastalığı kliniğinde de başvurabilir, bu nedenle boyun lenf nodlarının her hastada kapsamlı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle palatin tonsil yerleşimli gizli tümörler level II'de metastatik kistik boyun hastalığı ile başvurabilir ve yanlışlıkla brankial kist veya brankiojenik karsinom tanısı alabilirler.

Diğer baş boyun malinitelerinde olduğu gibi orofarenks kanserlerinde de lezyonu değerlendirmek, tedavi planı yapmak ve tedavi sonrasında yanıtı değerlendirmek gibi amaçlarla görüntüleme yöntemlerinden yararlanmak gerekmektedir. Primer hastalığın değerlendirilmesinde yumuşak dokular ve derin doku invazyonları ile ilgili daha anlamlı bilgiler verdiğinden MR incelemesi sıklıkla tercih edilir, kemik invazyonu kuşkusunda ise ek olarak BT tercih edilebilir. Bölgesel ve uzak metastaz taraması için ise F18 FDG PET BT tercih edilen görüntüleme yöntemidir. Primeri bilinmeyen metastatik boyun hastalığında primer lezyonun araştırılması amacıyla da tercih edilir. Boyundaki lenf nodlarının hastalıklı olup olmadığının tespitinde USG de kullanılabilir; PET BT'den daha duyarlı olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (356). HPV pozitif orofarengeal tümörlerin boyun hastalıkları kistik metastatik lenf nodu şeklinde olmaktadır.

Orofarengeal kanser şüphesi ve muayene bulgusu olan her hastadan (muayene bulgusu olmayan fakat metastatik boyun hastalığı ile başvurmuş olan hastalar ileride tartışılacaktır) biyopsi alınarak histopatolojik inceleme yaptırılmalıdır. Lokal anestezi altında muayenehane şartlarında da orofarenks biyopsileri yapılabileceği gibi uygun olmayan hastalarda genel anestezi altında panendoskopi yapılarak biyopsi alınmalıdır; bu aynı zamanda tümörün çevre dokulara yayılım durumu ile ilgili bilgi verir ve bulunabilecek senkron ikinci primer tümörlerin tespitini sağlar.

Orofarenks kanserine tanı konulduktan sonra ilk olarak HPV durumu araştırılmalıdır; in situ hibridizasyon ve PCR (Polymerase Chain Reaction) gibi yöntemlerin yanı sıra immünohistokimyasal olarak p16 tespiti de yapılabilir. Bunlar arasında hem yüksek duyarlılığı hem transkripsiyonel olarak aktif olan HPV'ye işaret etmesi hem de maliyet-etkin olması nedeniyle immünohistokimyasal olarak p16 tespiti yaygın olarak kullanılan yöntem olmuştur (357).

Orofarenks kanserinde evreleme 2018'de güncellenen AJCC (The Joint Commission on Cancer) kılavuzuna göre HPV durumuyla ilişkili olarak yapılır. (Tablo 14-19).

Tablo 14. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, HPV-negatif orofarenks kanseri klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm fakat ≤ 4 cm
T3	Tümör > 4 cm ya da epiglot lingual yüzüne ulaşmış tümör
T4	Orta-ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta-ileri lokal hastalık: Larenks invazyonu, dilin ekstrensek kaslarının invazyonu, medial pterygoid invazyonu, sert damak invazyonu, mandibula invazyonundan herhangi birini gösteren tümör
T4b	Çok ileri lokal hastalık; lateral pterygoid kas, lateral nazofarenks, pterygoid plateler, kafa tabanı ya da internal karotis arter invazyonu var ise
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 15. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, HPV-negatif orofarenks kanserleri patolojik N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) ya da aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm ve ekstrakapsüler yayılım (+)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Aynı tarafta boyutu > 3 cm ekstrakapsüler yayılım (+) tek lenf nodu ya da çok sayıda aynı tarafta, karşı tarafta veya her iki tarafta herhangi biri ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodları ya da karşı tarafta herhangi bir boyutta ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodu

Tablo 16. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, HPV-pozitif orofarenks kanseri klinik T, N, M evrelemesi ve patolojik N evrelemesi

TNM	
Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör ≤ 2 cm
T2	Tümör > 2 cm fakat ≤ 4 cm
T3	Tümör > 4 cm ya da epiglot lingual yüzüne ulaşmış tümör
T4	Orta-ileri lokal hastalık: Larenks invazyonu, dilin ekstrensek kaslarının invazyonu, medial pterygoid invazyonu, sert damak invazyonu, mandibula invazyonundan biri veya daha fazlasını gösteren tümör *Dil kökü ve valleküla primerli tümörlerde epiglot lingual yüzünün tutulumu larenks invazyonu olarak sayılmaz
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	6cm'den büyük olmayan bir veya daha çok ipsilateral lenf nodları
N2	6cm'den büyük olmayan kontralateral veya bilateral lenf nodları
N3	6cm'den büyük lenf nodu veya lenf nodları
	Patolojik N evrelemesi
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	4 veya daha az sayıda metastatik lenf nodu
N2	4'ten daha fazla sayıda metastatik lenf nodu
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 17. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, HPV negatif orofarenks tümörleri TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Tablo 18. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, HPV pozitif orofarenks tümörleri klinik TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1-2	N0-1	M0
Evre II	T1-2	N2	M0
	T3	N0-2	
Evre III	T1-4	N3	M0
	T4	N0-3	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Orofarenks kanseri için bir diğer önemli konu da primeri bilinmeyen boyun hastalıklı metastatik SCC'dir. Çünkü bu hasta gruplarında primer tümör en sık orofarenkste okült olarak saptanır (358). Detaylı bir araştırma sonrasında bu hastaların sadece yarısında primer tümörün bulunabildiği bildirilmiştir (358). Bu amaçla PET-BT'den yararlanılabilir fakat özellikle palatin tonsiller için yanlış pozitif sonuç verebileceği unutulmamalıdır. İpsilateral tonsillektomi ile

birlikte yapılan panendoskopi ve şüpheli görülen alanlardan biyopsi alınması primeri bilinmeyen tümörlerin temel araştırma yaklaşımı olarak benimsenmiştir. Frozen inceleme ile palatin tonsilde tümör saptanmadığında ek olarak ipsilateral lingual tonsillektomi de önerilmektedir çünkü dil kökü ve palatin tonsiller primeri bilinmeyen tümörlerin okült olarak en sık yerleştiği alanlardır (359, 360). Primer alanın araştırılmaya başlanmasından önce boyundaki tümör örneğinde p16 çalışılması, pozitif bulunduğunda primer alan için doğrudan orofarenkse yönelmek açısından değerlidir (361). Benzer şekilde EBER (Ebstein Barr Encoding RNA) çalışılması da doğrudan nazofarenkse yönelmek açısından değerlidir. Yeni transoral cerrahi yaklaşım ile primer tümörün palatin tonsillektomi veya lingual tonsillektomi yapılarak saptanması tanıya ek olarak tedavi edici bir etki de sağlayacağından farenksi ışınlanmaktan kurtarabilir (362).

HPV-pozitif orofarengeal kanserler genellikle erken T evresi fakat ileri N evresinde tanı alırlar. Bu grup tümörler ileri evre başvuruya rağmen iyi tedavi yanıtı ve genel sağkalım ile ilişkilidir. Bu iyi prognoz HPV pozitifliğinin mRNA tespiti, viral genom ve kopya sayısı tespiti, onkoprotein ekspresyonunun gösterilmesi veya seropozitifliğin saptanması dahil herhangi bir şekilde ortaya konmasıyla geçerli olur (363). Baş-boyun kanserlerinde özellikle ileri evre hastalarda cerrahi rezeksiyonu takiben adjuvan radyoterapi ile birlikte cisplatin tedavisi verilir. HPV-pozitif orofarengeal kanserlerde de bu tedaviye iyi yanıt alınır. Haftalık tek doz cisplatin tedavisi ile birlikte adjuvan radyoterapide HPV-pozitif orofarengeal kanserler için 3 yıllık genel sağkalım oranları %90'a varan düzeyde bildirilmiştir (364). HPV-pozitif tümörlerin bu iyi prognozunun anlaşılmasıyla birlikte hayatta kalan hastaları, tedavilerin yutma ve konuşma güçlüğü, disfaji, kronik ağrı, osteokondroradyonekroz gibi morbidetelerinden kurtarmak için tedavi rejimlerinde azaltma çalışmaları başlamıştır. Bu istenmeyen etkiler ışınlanan farenks alanı miktarına, eş zamanlı kemoterapi verilip verilememesine ve radyasyon dozuna bağlıdır (365). İyi sağkalım; radyosensitiviteye, alan kanserizasyonu ve ikinci primer tümörlerin neredeyse olmamasına, p53 ve EGFR mutasyonlarının çok daha az olmasına bağlanmıştır (366, 367). Fakat HPV-pozitif orofarengeal kanserler arasında bir grup hasta için iyi prognoz beklenmemektedir. Düşük sağkalım oranına sahip olan bu yüksek riskli hastalar; 10p/y'dan fazla sigara kullananlar, T4 evresinde primer tümörü olanlar ve boyun hastalığı cerrahi dışı tedaviyle tedavi edilen ileri N evresindeki hastalardır (66). Bu nedenlerle HPV pozitif orofarengeal SCC'de özellikle ileri evre boyun hastalığı varlığında hem daha iyi sağkalım elde etmek hem de yüksek doz radyoterapinin istenmeyen etkilerinden kaçınmak için boyun hastalığının cerrahi olarak tedavi edilmesi, primer alan için ise radyoterapi veya kemoradyoterapi verilmesi tercih edilebilmektedir. Yine yüksek riskli hastaların dışında kalan

hastalarda (HPV pozitif, sigara içmeyen veya <10p/y içmiş, T1-3, N0-2a hastalar) kemoterapi dozunun düşürülmesi veya tedavi protokolünden tamamen çıkarılması da tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik bir yaklaşım olarak önerilmiştir (368). İndüksiyon kemoterapisini takiben yanıt alınan hastalarda kemoradyoterapi ile tedavi devamı, yanıt alınmayan hastalarda ise cerrahi ile tedavi devamı da bir diğer tedavi yaklaşımıdır (369, 370). Tedavi yoğunluğunu azaltmayı amaçlayan çalışmalar halen devam etmektedir. Cisplatin bazlı kemoradyoterapi tedavisine cetuksimab ile birlikte olan radyoterapinin üstünlüğü gösterilememiştir fakat aynı etki elde edilebilmiştir (371). Tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik bir diğer yaklaşım ise cerrahi tedaviler, özellikle transoral cerrahilerdir. Transoral cerrahilerin hem morbidite riskleri düşüktür hem de radyasyon dozunun düşürülmesine imkân sağlarlar. Fakat özellikle ileri evre orofarengeal SCC'de primer cerrahi tedavi ile kemoradyoterapinin sonuçlarının karşılaştıran yüksek kanıt düzeyli çalışmalar yoktur. Orofarenks kanserleri için geçmişte uygulanmış olan lateral faringotomi, transhyoid faringotomi, mandibular swing gibi cerrahi yaklaşımların yerine günümüzde transoral lazer ve robotik cerrahilerinin yaygınlaşmasıyla morbidite oranları oldukça düşmüştür ve transoral cerrahi yaklaşımların orofarenks kanserinde tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik stratejilerin içerisinde akılda tutulmasına değer bir alternatif oluşmuştur. Haughey ve ark.(372) yaptıkları çok merkezli bir çalışmada transoral lazer cerrahisi uyguladıkları orofarenks kanserli hastalarda kemoradyoterapi sonuçlarına benzer 3 yıllık sağkalım oranları bildirmişlerdir. Cohen ve ark.(373) ile Moore ve ark.(374) da transoral robotik cerrahi ile benzer sonuçlar bildirmişlerdir. Her üç seride de HPV pozitif hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Yakın zamanda yayımlanan ORATOR çalışmasında T1-2 ve N0-2 orofarenks SCC hastaları randomize olarak transoral robotik cerrahi ile boyun diseksiyonu (gerekirse adjuvan tedavi ile) veya primer radyoterapi (N1-2 ise kemoterapiyle birlikte) tedavi kollarına dağıtılmışlardır (375). Ortalama 45 ay takip edilen bu 68 hastanın disfaji skorları yaşam kalitesi anketlerinde radyoterapi grubunda daha üstün saptanmıştır. Özellikle tedavi sonrası ilk yıl içerisinde cerrahi grubunda daha fazla ağrı ve diş sorunları bildirilmiş, yine aynı gruptaki hastaların radyoterapi kolundaki hastalara göre daha uzun süre nutrisyonel destek almak zorunda kaldıkları saptanmıştır (375). Yaşam kalitesi sonuçlarının yanı sıra sağkalım sonuçları dikkate alındığında; tedavi yoğunluğunu azaltmaya yönelik olarak cisplatinin protokolden çıkarıldığı çalışmalarda sağkalım oranlarında düşüş bildirilmiştir (376). İleride planlanacak çalışmalarda sağkalım sonuçlarından ödün vermeden tedavi yoğunluğunun azaltılması amaçlanmalıdır.

E. HİPOFARENKS

1. Anatomi

Hipofarenks süperiorda orofarenks ile inferiorda servikal özefagus arasında kalan farenks alanıdır. Servikal özefagus, özefagusa ait bir anatomik alandır ve hipofarenks ile torasik inlet düzeyindeki özefagusa kadar olan kısmı ifade eder. Hipofarenksin üst sınırı radyolojik olarak hyoid kemik, klinik olarak ise faringoepiglottik kıvrımlar olarak kabul edilir. İnferiorda krikofaringeus kası düzeyinde özefagus ile birleştiği yere doğru hipofarenks daralarak ilerler. Anterior sınırını larenks posterior sınırını retrofarengeal alan oluşturur. Hipofarenks üç alana ayrılır; piriform sinüs, post-krikoid alan ve posterior faringeal duvar.

Piriform sinüs hipofarenks malinitelerinin en sık yerleştiği alandır. Piriform sinüsler tabanı faringoepiglottik kıvrımlarda, tepesi krikoid kartilaj düzeyinin hemen altında bulunan bir ters piramid şeklindedir. Tepe bölgesi aryepiglottik kıvrımların lateralindedir ve tiroid kartilaj iç laminasının hemen medialindedir. Piriform sinüs apeksinin bu yakın komşulukları hipofarenks tümörlerinin kısa süre içerisinde larenksi invaze edebilme durumunu açıklamaktadır (377). Piriform sinüs medial mukozası larenksin paraglottik boşluğunun posterolateral duvarını oluşturur ve endolarenksten aryepiglottik kıvrımlar ile lateral krikoadytenoid kas aracılığıyla ayrılır. Bu yol hipofarenks kanserlerinin larenkse yayılması açısından ikinci bir yoldur.

Post-krikoid alan hipofarenksin inferiorda ve orta hatta yerleşmiş bir alanıdır; arytenoid kartilaj posterior yüzlerinden özefagus girimine kadar uzanır. Post-krikoid alan tümörleri sıklıkla posterior krikoadytenoid kası ve krikoid kartilajı invaze ederler. Post-krikoid alan aynı zamanda trakeoözefageal oluk hemen medialine denk geldiği için bu alandan kaynaklanan tümörler rekürren siniri, paratrakeal lenf nodlarını ve tiroid glandı invaze edebilir.

Hipofarenksin son alanı olan posterior faringeal duvar vertebra ve paravertebral yapılardan retrofarengeal boşluk aracılığıyla ayrılır. Posterior duvar hyoid kemik düzeyinden krikofaringeus kasına kadar uzanır. Bu alandan kaynaklanan kanserlerin de retrofarengeal alan, prevertebral fasya, vertebralar ve paravertebral yapılarak invazyon riski vardır.

Aryepiglottik kıvrımlar endolarenks ile piriform sinüsleri birbirinden ayırır ve bir majinal alan oluşturur. Aryepiglottik kıvrımlar supraglottik larenkse ait olmalarına karşın maliniteleri supraglottik kanserlerden farklı olarak tıpkı bir hipofaringeal kanser gibi agresif olarak seyreder (378).

Histolojik olarak hipofarenks mukozası çok katlı yassı epitel ile örtülüdür, bu mukozanın altında faringeal aponevroz tarafından oluşturulan fibröz bir takaba, daha derinde musküler

tabaka ve en derinde bukkofaringeal fasyadan kaynaklanan bir fasyal tabaka vardır. Musküler tabaka anteriorda posterior krikoadarytenoid kas, posteriorda ise orta ve inferior konstrüktör kaslar tarafından oluşturulur. İnferior konstrüktör kaslar distalde krikofaringeus kası ile birleşir. Bu birleşim noktasının üst tarafından potansiyel olarak zayıf bir alan oluşur; Killian üçgeni olarak adlandırılan bu alan posterior faringeal duvar tümörlerinin hipofarenks dışına çıkış alanıdır. Benzer şekilde hyoid kemik inferiorunda tirohyoid membran düzeyinde orta ve inferior konstrüktör kaslar arasında da zayıf bir alan bulunur; hipofarengeal tümörler bu alana ulaşarak süperior laringeal pedikül boyunca yine farenks dışına çıkabilir.

Hipofarenks temelde süperior tiroid arter tarafından beslenir, lingual arter ve asendan faringeal arterlerin dalları da bu kanlanmaya katkı sağlar.

Hipofarenksin duyuşal innervasyonu glossofaringeal sinir ve vagus siniri aracılığıyla olur. Süperior laringeal sinirin internal dalı piriform sinüs lateral duvarının üst yarısında seyrederek ve tirohyoid membrandan geçerek vagus içerisinde süperiora doğru lifleri devam eder. Bu lifler juguler foramende dış kulak yolu komşuluğundan gelen Arnold siniri ile juguler gangliyonda sinaps yapar. Bu ilişki hipofarenks kanserlerinde görülen kulak ağrısını açıklar.

Lenfatik drenaj hipofarenksin farklı alt bölgeleri için ayrıdır. Piriform sinüs lenfatikleri tirohyoid membranı geçerek jugulodigastrik, orta juguler ve spinal aksesuar zincir lenf nodlarına drene olur. Piriform sinüs apeksi ve post-krikoid alan lenfatikleri paratrakeal, paraözefageal ve supraklaviküler lenf nodlarına drene olur. Posterior hipofaringeal duvar lenfatikleri ise retrofaringeal ve orta juguler zincir lenf nodlarına drene olur. Retrofaringeal lenf nodları medial ve lateral olmak üzere iki gruba ayrılır (379). Rouvière lenf nodları olarak da adlandırılan lateral retrofaringeal lenf nodları kafa tabanı seviyesinde bulunur.

2. Epidemiyoloji

Hipofarenks SCC'si baş boyun SCC'leri arasında en kötü prognoza sahip olandır ve hipofarenks kanserlerinin %95'ini oluşturur. Hipofarenks SCC genel olarak nadir bir kanserdir ve tüm baş boyun SCC'lerinin ortalama %4'ünü oluşturur (380). Hipofarenks SCC tanısı konulduktan sonra hastaların %30 kadarı ilk yıl içerisinde kaybedilmektedir, 5 yıllık sağkalım %40'ın üzerinde değildir (381). Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında evre III ve üzerindedir (83). Hipofarenks SCC'li hastalar genellikle ileri yaşta, düşük sosyoekonomik durumda, sigara ve alkol kullanır durumdadır (380).

3. Etyoloji

Sigara, alkol kullanımı, genetik yatkınlık gibi diğer baş-boyun SCC'leri için risk faktörü olan durumlar hipofarengeal SCC için de risk faktörüdür. Bunlar arasında hipofarengeal SCC ile en fazla ilişkili bulunan alkoldür (382).

HPV ile hipofarengeal kanser ilişkisi henüz net olmamakla birlikte özellikle piriform sinüs yerleşimli tümörler için literatürde artan bilgiler mevcuttur (383).

Disfaji, demir eksikliği anemisi, hipofarengeal veya servikal özefageal weblerle karakterize bir sendrom olan ve büyük oranda kadınları etkileyen Plummer-Vinson sendromu post-krikoid alan hipofarenks kanseri ve servikal özefagus kanseri ile ilişkilendirilmiştir (384).

4. Klinik Değerlendirme

Hipofarenks kanserleri sıklıkla ileri evrede ve büyük boyutlara ulaştıklarında tanı alırlar. Lenfatik ağ da oldukça zengin olduğu için tanı anında boyun hastalığının da saptanması nadir değildir. Hipofarenks kanserinde semptomlar; disfaji, boyunda kitle, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, kulak ağrısı, gastroözefageal reflü semptomları ve hemoptizi olarak sıralanabilir (382). Özellikle erken evre hastalıkta semptom bulunmayabilir, semptomatik olan hastalarda ise gastroözefageal reflü semptomları ile boğaz ağrısı görülür. İleri evre hastalıkta ise en sık semptom boyunda ele gelen kitledir; nefes darlığı ve ses kısıklığı da sıklıkla beklenir.

Hipofarenks kanserinden şüphelenilen her hastada kapsamlı kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi yapılmalıdır; bu hipofarenks primerinin yanı sıra senkron ikinci primer tümörlerin tanısı için de önemlidir. Hipofarenks kanserli hastalarda malnütrisyonu bağlı olarak kilo kaybı ilk fark edilen bulgulardandır. Muayeneye mutlaka esnek fiberoptik endoskopik muayene eklenmeli ve tümörün yaygınlığı, larenks ile ilişkisi, vokal kordların mobilitesi değerlendirilmelidir. Boyun lenf nodlarının palpasyonu yapılmadan muayene tamamlanmamalıdır.

Muayenehane şartlarındaki değerlendirmenin ardından ameliyathanede genel anestezi altında yapılacak inceleme hem daha detaylı bilgiler verecek hem de lezyondan biyopsi alınarak histopatolojik inceleme imkânı sağlayacaktır. Tümörün distalde uzandığı alan özefagoskopi yapılarak değerlendirilmeli; not edilmelidir. Piriform sinüs apeksinin tutulumunun genel anestezi altında yapılan endoskopik muayenede ayrıca araştırılması önemlidir; Kirchner ve ark.(377) piriform sinüs apeksini tutmuş tümörlerin çok büyük oranda larengeal kartilaj çatısını invaze ettiğini göstermiştir ve bu durum konservasyon cerrahisi şansının kaybedildiğine işaretir.

Görüntüleme yöntemleri de tümörün yayılımını, boyun hastalığını ve uzak metastaz varlığını değerlendirmede önemlidir. Hipofarengeal kanserler submukozal yayılım paterni gösterebileceği için cerrahi sınırlar klinik olarak da radyolojik olarak da atlanabilir. Hipofarenks kanserinde tercih edilen primer görüntüleme yöntemleri BT ve MR'dır. Hastalığın doğru evrelenebilmesi için görüntüleme yapılması şarttır (385). Özellikle kartilaj invazyonu değerlendirmesinde BT MR'a tercih edilir (386). Görüntüleme yöntemlerine F18 FDG PET BT'nin de eklenmesiyle doğru evreleme oranları artar, uzak metastaz taraması yapılmış olur ve senkron ikinci primer tümörlerin tespit edilme ihtimali artar. Sadece ilk tanı sırasında değil tedaviye yanıtın değerlendirilmesi aşamasında da görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Ho ve ark.(387) hipofarenks SCC'nin submukozal yayılım paternini incelemiş ve üç farklı submukozal yayılım paterni saptamışlardır. Tip 1 yayılımda mukoza eleve edildiğinde submukozal alanda makroskopik olarak da izlenebilen bir yayılım, tip 2 yayılımda sadece mikroskopik olarak görülebilen bir yayılım, tip 3 yayılımda ise yine mikroskopik olarak fakat primer tümör alanından bağımsız atlamalı (*skip*) bir yayılım paterni tanımlanmıştır. Ho ve ark.(387) kendi serilerindeki hastaların %58'inde herhangi bir submukozal yayılım paterninin saptandığını bildirmişlerdir.

5. Evreleme

Hipofarenks kanserinin evrelemesi AJCC (The American Joint Commission Cancer) 2018'de güncellenen TNM sınıflamasına göre yapılmaktadır. (Tablo 19-21).

6. Tedavi

Hipofarenks kanserinin tedavisi merkezlere göre farklılık göstermektedir. Bazı merkezler tarafından primer tedavi olarak kemoradyoterapi tercih edilirken, bazılarında cerrahiye takiben radyoterapi, bazılarında ise primer ve sadece kemoterapi tercih edilmektedir. Göreceli olarak nadir bir hastalık grubu olduğunda bu tedavi modalitelerini birbiriyle yüksek kanıt düzeyinde karşılaştıracak randomize çalışmalar planlanamamaktadır.

Erken evre (T1-2) tümörlerde özellikle transoral cerrahilerin de yaygınlaşmasıyla cerrahi tedavi ve takiben gerekirse radyoterapi tercih edilmekte ya da primer olarak radyoterapi tercih edilip rezidü hastalık açısından kurtarma tedavisi olarak cerrahi planlanabilmektedir. İleri evre tümörlerde ise organ koruma cerrahileri mümkün olamamaktadır ve bu hastalar sıklıkla cerrahiden sonra radyoterapi ya da kemoradyoterapi tedavileri de almak zorunda kalabilmektedirler. Bu hastalarda indüksiyon kemoterapisi veya konkomitan kemoradyoterapi

Tablo 19. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, hipofarenks tümörleri klinik T, N, M evrelemesi

TNM Kategorisi	Kriter
TX	Primeri tespit edilemeyen tümör
Tis	İn situ karsinom
T1	Tümör ≤ 2 cm ve hipofarenksin tek alanına sınırlı
T2	Hemilarenks fiksasyonu olmaksızın; birden fazla hipofarenks alanına yayılan tümör ya da 2cm'den büyük fakat 4 cm'den büyük olmayan tümör
T3	Tümör > 4 cm ya da hemilarenks fiksasyonu olması
T4	Orta, ileri ve çok ileri lokal hastalık
T4a	Orta-ileri lokal hastalık: Tiroid/krikoid kartilaj invazyonu, hyoid kemik invazyonu, tiroid gland invazyonu, özefagus invazyonu, boyun santral kompartman yumuşak dokularının invazyonu
T4b	Çok ileri lokal hastalık; prevertebral fasya, karotis, mediasten invazyonu
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) veya klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Klinik olarak tespit edilebilen ekstrakapsüler yayılımın olduğu herhangi bir lenf nodu metastazı
M0	Metastaz yok
M1	Metastaz var

Tablo 20. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, hipofarenks patolojik N evrelemesi

Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2a	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-) ya da aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm ve ekstrakapsüler yayılım (+)
N2b	Aynı tarafta boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N2c	Bilateral ya da karşı tarafta boyutu ≤ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3a	Boyutu ≥ 6 cm lenf nodu metastaz(lar)ı ve ekstrakapsüler yayılım (-)
N3b	Aynı tarafta boyutu > 3 cm ekstrakapsüler yayılım (+) tek lenf nodu ya da çok sayıda aynı tarafta, karşı tarafta veya her iki tarafta herhangi biri ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodları ya da karşı tarafta herhangi bir boyutta ekstrakapsüler yayılım (+) lenf nodu

Tablo 21. American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8.edition, hipofarenks tümörleri TNM evrelemesi

Evre 0	T _{is}	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre IVa	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Evre IVb	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre IVc	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

ile laringeal organ koruma tedavisi planlanması bir alternatif olmaktadır (388). Fakat bu organ koruma protokolüne yönlendirilen hastaların tedavi sonrasında da yakın takip edilmelerinin zorunlu olduğu, cerrahi kurtarma tedavisine ihtiyaçları olabileceği konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Günümüzde hipofarenks tümörleri için uygulanan cerrahi tedaviler erken evre (T1-2) hastalıkta transoral lazer veya robotik cerrahi ya da lateral faringotomi (posterior faringeal duvar için anterior yaklaşım ile) yaklaşımları ile parsiyel farenjektomidir. Yine erken evre (T1-2) fakat ek olarak seçilmiş T3 hastalarda tercih edilebilecek olan suprakrikoid hemilarenjektomi ile parsiyel laringofarenjektomi (özellikle piriform sinüs medial duvarını ve aryepiglottik kıvrımı tutmuş tümörler için) organ koruma cerrahisi imkânı sunar. Piriform sinüs apeksinin invazyonu, post-krikoid alanın tutulumu, ipsilateral vokal kord paralizi ve krikofaringeus kası tutulumu parsiyel cerrahiler için kontrendikasyonlardır. Parsiyel cerrahi uygulanacak hastalar için bir diğer önemli nokta genel fonksiyonel kapasite ve akciğer rezervleridir; ameliyat sonrası dönemde bu hastalarda aspirasyon beklenen bir durum olduğundan akciğer kapasitesi yeterli olan hastalar bu cerrahilere aday olarak seçilmelidirler. Parsiyel larenks cerrahisine uygun olmayan T3 tümörler ile T4 tümörler için total laringofarenjektomi yada total larenjektomi ile birlikte parsiyel farenjektomi uygulanır. Organ koruması yapılmayan cerrahiler aynı zamanda primer kemoradyoterapinin kurtarma tedavisinde de tercih edilmektedir (364, 389-392).

F. SET-DOMAIN CONTAINING-2 (SETD2) GENİ

Organizmanın genomunda kodlanan gen sayısından çok daha fazla sayıda protein sentezlenmesi post-translasyonel modifikasyonlar ile açıklanır. Mesajcı RNA (mRNA) ekleme (*splicing*), protein translasyonunun ribozomlar üzerinde farklı mRNA alanlarından başlatılması gibi proteinlerin post-translasyonel modifikasyonları da bu çeşitliliğin sebebidir. Epigenetik mekanizmalardan biri olarak kabul edilen histon modifikasyonları da gen ifadesini etkileyen değişikliklerdendir. Histon modifikasyonları temelde asetilasyonlar, metilasyonlar ve fosforilasyonlar yoluyla olur. Bu değişiklikler ile farklılaşan histonlar kromatin yapısını değiştirerek ifade edilecek gen bölgelerinde transkripsiyon faktörlerinin bu alanlara bağlanarak ekspresyonun gerçekleşmesine imkân sağlar. Histon metilasyonları (genellikle lizin, arginin ve lösin aminoasitleri) ile gerçekleşen post-translasyonel modifikasyonlarda metilasyonun gerçekleştiği rezidüle göre transkripsiyonel aktivite tetiklenebilir de baskılanabilir de. Post-

translasyonel histon modifikasyonları ile karsinogenez arasındaki ilişki literatürde uzun yıllardır araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Çalışmamıza konu olan *SETD2* geni de histon metilleyen enzimi kodladığından histon modifiye eden genler arasında kabul edilmiş, başta berrak hücreli renal hücreli karsinom (clear cell renal cell carcinoma-ccRCC) olmak üzere farklı kanserlerde çalışılmıştır (393-395).

Ökaryotik hücrelerde post-translasyonel histon modifikasyonları kromatin yapısını değiştirerek DNA'da yer alan genlerin ifadesini ve hücre farklılaşmasını etkiler. Histon H3K36'nın (3. Histon, 36. Lizin rezidülü) metilasyonu da aktif kromatin yapısı ile, DNA replikasyonu ve onarımı, alternatif ekleme-kırılma (alternative splicing), DNA metilasyonu ve gen ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (396).

Kromatin yapısındaki histonların post-translasyonel modifikasyonları gen ekspresyonlarını değiştirebilir. Histon modifikasyonları gen ifadesini, transkripsiyonu, DNA tamirini ve alternatif ekleme (mRNA splicing) mekanizmalarını etkiler (11). En bilinen post-translasyonel histon modifikasyonu histon metilasyonlarıdır. Histon metilasyonları da enzimler aracılığıyla gerçekleştirilir. Bu tür histon modifikasyonlarından biri *SETD2* geni tarafından kodlanan enzim aralığıyla üzerindeki lizin gruplarına özgün şekilde üç metil grubu transfer edilerek oluşturulan H3K36me3'tür (12). Oluşan H3K36me3 temelde transkripsiyon aktivasyonu ile ilişkilidir ve ek olarak DNA onarımı ile mRNA eklenmesi (*splicing*) durumlarında da rol oynar (13, 14). *SETD2* diğer metil transferazlardan farklı olarak insanlarda H3 histona üç metil grubu transfer eden tek enzimdir (15). Üçüncü kromozomun kısa kolundaki (3p21.31) 21.31 sitogenetik bandında kodlanır ve 147Kb bir genomik bölgeyi kapsar (16). Ürünü olan protein 2.564 aminoasitten oluşur ve 287,5Kd büyüklüğünde bir metil transferaz aktivitesi olan ve telomeraz supresyonu yaparak tümör hücrelerinin bölünmesini durdurucu etki gösterdiği düşünülen bir enzimdir (16, 17). *SETD2*'nin DNA onarımı, kromozom ayrılması ve RNA işlenmesinde de rol oynadığı düşünülmektedir (18-20).

SETD2 proteininde temelde üç fonksiyonel parça tanımlanmıştır; AWS-SET-PostSET alanı (*domain*), WW alanı ve SRI (Set2 Rpb1 etkileşimli) alanı. Enzimin işlevinden bu fonksiyonel alanlar sorumludur. Bunlar arasında H3K36'nın trimetilasyonunu sağlayan alan AWS-SET-PostSET alanıdır (397).

In-vitro ortamda *SETD2*'nin tek ve iki metil grubu transfer etme yeteneği de gösterilmiştir fakat dokuda bu görevi yapan başka metil transferazlar olduğu için hücre içerisinde *in-vivo* olarak *SETD-2*'nin yalnızca üç metil (me3) grubu transfer ettiği kabul edilmektedir (16, 396, 398). Organizmada H3K36'ya tek veya çift metil grubu transfer edebilen diğer enzimler *NSD1*, *NSD2*, *NSD3*, *SETMAR*, *ASH1L* ve *SMYD2(SETD-3)*'dir (396).

SETD2 histonlar dışında aktin ve tubulin gibi proteinler, STAT1 gibi moleküller ile de etkileşebilir (399, 400). Bu etkileşimin enzimin SET domainiyle değil SRI domaini aracılığıyla olduğu ileri sürülmüştür (401).

Embriyonel dönemde *SETD2* yokluğu fatalite ile sonuçlanır (402). *SETD2* ile ilişkili olan sendromlar Luscan-Lumish Sendromu ve Sotos Sendromudur (403, 404).

SETD2 geninin aynı zamanda DNA tamiri ve kromatin yapısının korunabilmesi konusunda da etkileri bildirilmiştir (405).

G. BAŞ-BOYUN KANSERLERİNDE MOLEKÜLER BİYOBELİRTEÇ ÇALIŞMALARI

Bazı kromozomal anomaliler ve kayıplar baş-boyun kanser gelişimi ile karsinogenez sürecinde basamak basamak ilişkilendirilmiştir. CDK4 ve CDK6 inhibitörü olan p16'yı ve bir p53 stabilizatörü olan p14'ü kodlayan ARF gen bölgelerini içeren 9p21 alanının kaybı mukozada hiperplaziye geçişi başlatır. P53'ü kodlayan 17p13 alanı ile 3p21 alanının kaybının eklenmesi ile displazi ortaya çıkar. 3p21 ve 9p21 alanlarındaki kayıplar baş-boyun kanserlerinde en sık izlenen kromozomal anomalilerdir. Birikimli olarak eklenen diğer kromozom kayıplarıyla birlikte in situ karsinom hatta invaziv karsinoma ilerleyen süreç tamamlanmış olur (222). Shiga ve ark.(406) yaptığı çalışmada 9p21 alanındaki kayıp oral kavite kanserlerinde farenks ve larenks kanserlerine göre daha sık bulunmuşken p16 tümör süpresör geninin promoter bölgesindeki hipermetilasyon için tersi saptanmıştır. Literatür incelendiğinde 3p ve 17p bölgelerindeki kayıpların da farenks ve larenks kanserlerinde daha sık olarak bulunduğu vurgulanmıştır (406).

Kansere özgü varyasyonlar serum ve tükürük gibi vücut sıvılarında da gösterilmiştir. Serum örneğinde mutasyonlar, promoter bölge hipermetilasyonları ve heterozigotluk kayıpları (LOH) incelenebilir. Tükürükte ise *p53* mutasyonları, mikrosatellit değişiklikleri, artmış mitokondriyal DNA içeriği ve metilasyon durumları incelenebilir. Örneğin; oral kavite SCC tanısında tükürük incelemesi invaziv olmayan bir yöntem olması nedeniyle daha yaygın olarak tercih edilebilir (407). Wang ve ark. (408) yaptığı bir çalışmada tükürük örneklerinden çalışılan yedi farklı transkriptom biyobelirtecinin oral kavite SCC hastalarında tanı/erken tanı için kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Baş-boyun kanserleri ile ilişkilendirilmiş gen mutasyonlarının çoğunluğu (*TP53*, *CDKN2A*, *FAT1*, *NOTCH1*, *KMT2D*, *NSD1*, *TGFBR2*) tümör süpresör genlerdir; fosfoinozitol

3-kinaz (*PI3K*) geni baş-boyun kanserlerinde mutasyonu gösterilmiş tek onkogendir (45, 409, 410).

Bir tirozin kinaz reseptörü olan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) akciğer adenokanserlerinde mutasyonla aktive olurken, baş-boyun kanserlerinde yabancıl tipin (*wild type*) aşırı ekspresyonuyla aktivitenin arttığı bilinmektedir (411, 412). Güncel olarak baş-boyun kanserleri için onaylanmış hedefe yönelik tek tedavi EGFR monoklonal antikoru olan cetuximab tedavisidir (412). Fakat tedavi etkinliğini öngörmeye yarayacak bir biyobelirteç yoktur ve tedavi yanıtı EGFR ekspresyonu düzeyiyle de ilgili değildir (413).

İmmün kontrol noktası inhibitörlerinden (anti-PD1) olan nivolumab cisplatine dirençli rekürren veya metastatik baş-boyun tümörlerinde FDA onayı almışken pembrolizumab ise aynı hasta grubuna ek olarak cerrahi açıdan inoperabl olan hastalarda ilk basamak tedavi olarak onaylanmıştır (414-416).

Kanser tedavisinde bir diğer yeni yaklaşım DNA hasar yanıtı kinaz (DNA damage response-DDR kinase) inhibitörleri ile DNA üzerine etkili kemoterapötikler ve radyasyonun tedavi edici etkilerini artırmaya yönelik girişimlerdir (417). Fakat bu konuda klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yapılan çalışmalarda immün sisteme ait antijen ve sitokin genleri ile detoksifikasyon enzim genlerindeki polimorfizmlerin baş-boyun kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanser türüyle ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Bu çalışmaların meta-analizlerinde CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4)'ün rs231775 ve rs4553808 polimorfizmleri, interlökin 10'un 1082A>G polimorfizmi, sitokrom p450 1A1'in Ile462Val polimorfizmi ve GSTM1 (glutasyon S transferaz mu 1)'in null polimorfizmi baş-boyun kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (418-421).

Bir hücre yüzey antijeni olan ve hyalüronik asit ile matriks metalloproteinazlar için reseptör görevi gören CD44'ün baş-boyun kanser hücrelerinde yüksek düzeyde eksprese edilmesi kötü prognoz ve metastaz ile ilişkilendirilmiştir (422). Yine hücre yüzeyinde bulunan bir diğer protein olan CD133'ün de ekspresyon artışının oral kavite skuamöz hücreli karsinomunda invaziv yayılım ve metastaz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (423).

Hücre içerisinde retinolü retinoik aside dönüştüren ALDH1 enziminin düzeyinin artmasıyla baş-boyun kanser hücrelerinin invazyon ve metastaz yeteneğinin arttığı ve bu nedenle prognostik bir belirteç olarak da kullanılabilme ihtimali olduğu bildirilmiştir (424).

Chen ve ark. (425) 1,202 oral kavite SCC hastasının pre-operatif tetkikinde nötrofil/lenfosit oranını inceledikleri çalışmalarında, bu oranın yüksek olduğu hastalarda

sağkalımın düşük olduğu, fakat bu grubun kemoradyoterapi almaları halinde yanıtları iyi olduğundan sağkalımın iyileştiğini bildirmişlerdir.

Moleküler biyolojinin gelişmesiyle hücre döngüsünün kontrolü ve bu kontrolün bazı düzenleyicilerinin etkilenmesiyle malin transformasyonla sonuçlanan süreç daha iyi anlaşılır olmuştur. Bir serin/treonin kinaz olan ve hücre bölünmesi sırasında mikrotübül organizasyonu ve kromozom ayrılmasında görevli Aurora Kinaz A oral kavite kanserlerinde çalışılmıştır. Aurora A'nın baş-boyun kanserlerinin agresif seyri ile ilişkili olabileceği hatta tümörün metastaz yeteneği kazanmasında rolü olduğunun düşünülmesi nedeniyle, bu moleküle potansiyel bir biyobelirteç gözüyle bakılmaktadır (426, 427). Chen ve ark. (426) ise Aurora A'yı modüle eden G proteinlerinin bir Ras ailesi üyesi olan Rap-1A ekspresyonu ile oral kavite kanserlerinin 5 yıllık sağkalımları arasında ters bir ilişki bulmuşlardır. Aurora Kinaz A'nın inhibisyonu meme kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, gastrointestinal adenokarsinom ve baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarda alisertib molekülünün faz 2 çalışması ile değerlendirilmiştir (428). Aurora Kinaz A'nın cetuximaba dirençli baş-boyun kanserlerinde ve tirozin kinaz inhibitörlerine dirençli akciğer adenokanserlerinde dirençten sorumlu olabileceğinin anlaşılmasıyla bu hasta gruplarında söz konusu tedavilere Aurora Kinaz inhibitörlerinin eklenmesiyle ortaya çıkacak sağkalım verileri için klinik araştırmalar planlanır olmuştur (429-437). Aurora Kinaz inhibisyonu HPV-pozitif baş-boyun kanserlerinde de araştırılmış ve bir Aurora Kinaz inhibitörü olan alisertib ile HPV-pozitif hastalarda tümör yükü anlamında olumlu yanıt alınmıştır (438).

Oral kavite kanserlerinde, bir antioksidan olan *paraoxonase 1* enziminin serum aktivite düzeyi araştırılmış ve Metin ve ark. (439) tarafından 57 hastada kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak yapılan incelemede hasta grubunda serum *paraoxonase 1* aktivitesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

MDM2'yi bağlayarak p53/MDM2 dengesini etkileyen bir protein olan MTBP de oral kavite kanserlerinde araştırılmıştır (440). Vlatkovic ve ark. (440) 198 oral kavite kanseri hastasının tümör dokuları üzerinde yaptığı bu çalışmada MTBP ekspresyon kaybının genel sağkalımda belirgin bir düşüş ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Hücre döngüsünde özellikle G1/S geçişinde önemli bir rol oynayan mikroRNA-137 nin Langevin ve ark. (441) tarafından baş-boyun kanserli hastaların tümör dokularında saptanan metilasyonunun sağkalımda düşüş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Lassig ve ark. (442) tarafından yapılan bir çalışmada cerrahi ile tedavi edilen ve büyük çoğunluğu evre 4 olan oral kavite ve orofarenks kanseri hastalarında ameliyat sonrası takipte cerrahi alan dren materyallerinden matrix metalloproteinase 1 (MMP-1), MMP-3 ve çözülebilir

FMS benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt-1) düzeyleri ölçülmüş ve bir yılın sonunda nüks eden hastalarda bu düzeyler nüks etmeyenlere göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur.

Curry ve ark. (443) bölgesel metastazı ve ektranodal yayılımı olan, cerrahi ile tedavi edilen 34 oral kavite skuamöz hücreli karsinomu olan hastanın tümör piyeslerini ektranodal yayılım alanları temelinde bir pirüvat ve laktat taşıyıcısı olan monokarboksilat taşıyıcı-4 (*monocarboxylate transporter-4, MCT4*) boyası ile boyamış ve MCT4 ile daha yoğun boyanması olan hastaların hastalıksız sağkalımını diğerlerinden daha düşük bulmuşlar ve bu hasta grubunda MCT4'ün hastalığın agresif seyrini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Takip eden çalışmalarda farelerde de insanlarda olduğu gibi normal oral mukozada bulunmayıp hastalıklı mukozada saptanan MCT4 açısından susturulmuş (*knockout*) farelerde oral kavite kanseri deney modeli oluşturularak özellikle bazal membran düzeyinde in situ karsinomun invaziv karsinoma dönüştüğü alanlar örneklenmiş ve incelendiğinde bu alanlarda MCT4 tespit edilmiştir (444). Bisetto ve ark. (444) yaptığı bu çalışmada MCT4'ün baş-boyun kanserlerinde erken tanı için bir biyobelirteç olabileceği ileri sürülmüş ve hatta kansere giden sürecin geliştirilecek MCT4 inhibitörleri ile durdurulabilme ihtimali olduğunu vurgulamışlardır.

Agrawal ve ark. (445) baş-boyun skuamöz hücreli karsinomları için 6 gen mutasyonu bildirmişlerdir. *TP53*, *CDKN2A*, *PIK3CA*, *HRAS*, *FBXW7* ve *NOTCH1* den oluşan bu genler arasında özellikle *NOTCH1* fonksiyonunun baş-boyun kanserleri için önemli bir tümör baskılayıcı rol oynadığı, mutant *TP53*'ün ise birden çok alanda kanser gelişimiyle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (445). Koch ve ark.(446) TP53 mutasyonunun sigara içen baş-boyun SCC hastalarının %50'sinden fazlasında anahtar olay olduğunu belirtmişlerdir. Krikelis ve ark.(447) NOTCH gen ürünlerini 289 larenks kanserli hastanın tümör dokusunda inceledikleri çalışmalarında Notch3 alt grubunun kötü prognoz ve azalmış sağkalım ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.

PIK3 (fosfatidilinositol 3 kinaz) Akt sinyal yolağı da baş-boyun kanserlerinde araştırılmıştır. Masseralli ve ark. (448) artmış Akt aktivitesinin oral premalin lezyonların karsinoma dönüşümünde etkili olduğunu vurgulamış ve kendi dil kanseri hasta gruplarında artmış Akt ekspresyonunun evreden bağımsız olarak hastalıksız sağkalımı kısalttığı, rekürrenslere neden olduğunu bildirmişlerdir.

Kolesterol transportu ve metabolizmasında rol oynayan bir lipoprotein olan apolipoprotein E (APOE)'nin normalden fazla ekspresyonunun oral kavite kanserlerinde agresiflik göstergesi olduğu bildirilmiştir (449).

Normal skuamöz epitelde eksprese edilmeyen fakat tümör dokularının özellikle invaziv özellik kazanan alanlarında ekspresyonu gösterilmiş olan bir onkogen protein DF3/MUC1 proteininin aşırı ekspresyonu oral kavite skuamöz hücreli kanserinde bölgesel lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (450).

Doku metalloproteinaz 3 inhibitörü (*tissue inhibitör of metalloproteinase-3, TIMP3*) normalde ekstraselüler matrikse bağlanarak tümör büyümesi – migrasyonunu engeller ve TIMP3 ekspresyonundaki azalma da oral kavite kanserlerinde kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (451).

Hem E-kaderin hem de P-kaderin ekspresyon kaybı oral kavite SCC de lokorejyonel rekürrens ile ilişkilendirilmiştir (452).

Laimer ve ark. (453) ise oral kavite SCC hastalarının tümör piyeslerinde STAT1 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 1*) aktivasyonunu immünohistokimyasal yöntemle incelemiş ve yüksek aktivasyon saptanan hastalarda daha düşük lenf nodu metastaz oranı ile adjuvan kemoterapiye daha iyi yanıt oranı elde edildiği saptanmıştır.

Liao ve ark. (454) patolojik olarak lenf nodu metastazı olduğu kanıtlanmış 345 oral kavite SCC hastasının tümör materyalinde 6'sı onkogen 4'ü tümör supresör gen olmak üzere 10 geni incelemiş ve sağkalım verilerini öngörmedeki prognostik önemlerini değerlendirmişlerdir. Bu 10 gende (HRAS, BRAF, FGFR3, SMAD4, KIT, PTEN, NOTCH1, AKT1, CTNNB1, PTPN11) saptanan mutasyonların sağkalım verileriyle anlamlı derecede ilişkili olduğu ve hatta bu sağkalım verilerini öngörmeye geleneksel AJCC evreleme sisteminden daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir (454).

11. kromozomun uzun kolunda kodlanan ve hücre döngüsünde G1'den S fazına geçişte rol oynayan bir proto-onkogen olan Siklin D1'in aşırı ekspresyonu oral kavite kanserlerinde bölgesel lenf nodu metastazları ile ilişkilendirilmiş ve okült metastazların öngörücü belirteci olarak kullanılabileceği ileri sürülmüştür (455).

Hücre içi ara filamanların önemli bir bileşeni olan sitokeratin 8/18 ekspresyonunun da oral kavite SCC hastalarında prognoz ile ilişkisi araştırılmış ve 308 hastanın tümör materyalleri üzerinde immünohistokimyasal olarak incelenmiştir (456). Fillies ve ark. (456) tarafından yapılan bu çalışmada ekspresyon düzeyleri klinik parametreler ile karşılaştırıldığında ara filamanlardan sadece sitokeratin 8/18'in prognoz ile olumsuz ilişkisi ortaya konulmuştur.

Larenks skuamöz hücreli kanserinin şu ana dek aydınlatılabilen moleküler biyolojisi diğer baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerine benzerdir. Baş-boyun kanseri moleküler biyolojisini anlamak, toplumda bu konuda riskli bireyleri belirleyip yakın takibe almak, hastalık geliştirmiş olanlarda erken tanı sağlamak, tanı almış hastalarda tedavi tercihine yön vermek / tedaviye

(cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi) yanıtı öngörmek, yeni tedavi hedefleri belirlemek gibi değerli katkılar sağlar.

Son yıllarda sirküler RNA kanser araştırmalarının ilgi odağı olmuştur. Wu ve ark.(457) larenks SCC tanılı hastalarında bir sirküler RNA olan circCORO1C'deki ekspresyon artışının kanser progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmiş, hem tanı hem de prognoz tayininde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bir başka sirküler RNA olan circPARD3 ise Gao ve ark.(458)'nın 107 larenks SCC tanılı hastanın tümör dokusu ve eşlenik normal dokuları üzerinde incelenmiş; PRKCI-Akt-mTOR yolu üzerinde bu sirküler RNA'nın otofajiyi inhibe ederek tümör progresyonuna neden olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada circPARD3 düzeyindeki artışın kemoterapiye direnç ile de ilişkili olduğu ve bu nedenle hedefe yönelik tedaviler için bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (458).

Hücre bölünmesi sırasında kromozom ayrılması aşamasında rol alan bir protein olan SKA3 (spindle and kinetochore-associated complex subunit 3)'ün larenks kanserinde onkogen gibi davranarak kötü prognoz ve kemoterapiye direnç ile ilişkili olduğu, dolayısıyla hem prognostik açıdan hem de tedavi hedefi açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceği 53 larenks SCC tanısı olan hastanın tümör ve eşlenik normal dokuları incelenerek bildirilmiştir (459). SKA3'ün bu etkiyi PLK1 üzerinden AKT'yi aktive ederek hücreleri farklı bir yoldan glikolize yönlendirmesiyle yaptığı düşünülmektedir (459).

Özellikle organ koruma amacıyla kemoradyoterapi tedavisi alan larenks kanserli hastalar için ama genelde tüm baş-boyun kanserleri için önemli olan bir diğer konu reaktif oksijen radikallerinin üretimidir. Çünkü radyoterapi temelde reaktif oksijen ürünleri aracılığıyla tümör dokusunda istenen etkisini gösterir. Bir hücre membran proteini olan MAP17 ise hücrede reaktif oksijen ürünleri oluşumunu artırıcı yönde etki gösterir ve birçok tümörde ekspresyon değişiklikleri bildirilmiştir (460). Özellikle organ koruma protokolü uygulanan hastalar için genel sağ kalım ve tedavi sonrası laringoözefageal disfonksiyonsuz sağ kalımı ön görmede prognostik bir biyobelirteç Miguel-Luken ve ark.(148, 461)'nın çalışmalarında araştırılmış ve tümör dokusunda MAP17 ile pH2AX ekspresyon artışının hem genel sağ kalımda hem de laringoözefageal disfonksiyonsuz sağ kalımda anlamlı olarak iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu tür çalışmalar özellikle kanser patogenezi ve kansere giden süreçte görülen moleküler değişiklikleri anlamak açısından değerli olması yanında ileride tedaviye yanıt öngörmede; dolayısıyla tedavi seçimine karar vermede prognostik belirteçler ortaya çıkmasına da katkı sunmaktadır. Fakat şu an için klinik pratikte uygulamaya giren hasta yönetimi / tedavi seçimini etkileyecek bir kılavuz tavsiyesi yoktur.

Tükürük bezi kanserlerinin çok sayıda ve birbirinden ayrımı bazı güçlükler içeren ve ek incelemeler gerektiren histolojik alt tiplerinin varlığı, tedavi ve prognoz tayininin yanı sıra özellikle tanı için de biyobelirteç gereksinimini açıklamaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda mukoepidermoid karsinomda *CRTC1* ve *MAML2* gen füzyonu ile sonuçlanan t(11;19)(p21;p13) translokasyonu özellikle düşük ve orta dereceli olanlarda tanı amacıyla kullanılabilir (462, 463). Bu hastalarda iyi prognoz bildirilmiş olmasına rağmen Anzick ve ark.(464) *CRTC1* ve *MAML2* gen füzyonu olan bir grup hastada saptanan kötü prognozu saptadıkları CDKN2A delesyonuna (9p21.3) atfetmişlerdir. Mukoepidermoid karsinomda daha az sıklıkta saptanmasına rağmen *CRTC3* ve *MAML2* gen füzyonu t(11;15)(q21;q26) da iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir (465, 466). Adenoid kistik karsinomlarında da prognostik değeri henüz net olmasa da tanısal bir belirteç olarak kullanılabilecek MYB-NFIB gen füzyonu t(6;9) tanımlanmıştır (467). MYBL1 füzyonu da adenoid kistik karsinomda çalışılmıştır. Yakın tarihte yayımlanan çok merkezli bir çalışmada MYB ve MYBL1 gen değişikliklerinin adenoid kistik karsinomlarda %78 oranında mevcut olduğu ve bu genlerin ürünleri olarak MYB/MYBL1 onkoproteinlerinin tüm vakaların %93'ünde aşırı miktarda eksprese edildikleri bildirilmiştir (468). Bu bulgular MYB ve MYBL1'in tanısal bir belirteç olarak kullanılabileceklerine işaret etmektedir. Prognostik belirteç olarak değerlendirilmeleri için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Adenoid kistik karsinomlarda prognostik belirteç açısından NOTCH1 mutasyonu değerlendirilmiş ve kötü prognoz / uzak metastaz ile ilişkilendirilmiştir (469, 470). Asinik hücreli karsinomda ise NR4A3 artışıyla karakterize t(4;9)(q13;q31) kromozomal yeniden düzenlenmesi tanımlanmıştır (471). Wong ve ark. (472) farklı histolojik alt tiplerde tükürük bezi kanseri içeren hasta grubunda 37 asinik hücreli karsinom hastasına NR4A3 immünohistokimyasal inceleme ile yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı koyabildiklerini bildirmişlerdir. Sekretuar karsinomda t(12;15) translokasyonu ile oluşan ETV6-NTRK3 füzyon geninin moleküler testlerle ortaya konması bu alt tipin tanısında en önemli yere gelme aşamasındadır (473, 474). Ayrıca immünohistokimyasal boyamalar ile de dokuda tespit edilebilir (475). Mikrosekretuar adenokarsinom ise diğer tükürük bezi kanserlerinden moleküler olarak MEF2C-SS18 gen füzyonunun gösterilmesiyle ayrılır (476). Polimorfoz adenokarsinomlarda ise PRKD ailesi mutasyonları yine tanısal biyobelirteç olarak bildirilmiştir fakat klinik seyir ile ilgili öngörücü potansiyeli için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (477, 478). Müsinöz adenokarsinomlu hastaların tamamında gösterilmiş olan tekrarlayan AKT1 E17K mutasyonu tanısalıdır (479). Epitelyal miyoepitelyal karsinomda da tanısal biyobelirteç potansiyeli olabilmesi açısından HRAS mutasyonu çalışılmaktadır (480).

Orofarengeal SCC moleküler biyolojisine bakıldığında; sigara, alkol ve diğer risk faktörlerin etkisiyle p16 (*CDKN2A*) tümör süpresör geninin inaktivasyonu genellikle ilk aşamadır. HPV negatif orofarengeal SCC’de bu aşamadan sonra çok sayıda daha moleküler değişiklik kansere giden süreçte gerçekleşmekteyken HPV pozitif orofarengeal SCC’de çok daha az sayıda moleküler değişiklik ile karsinogenez tamamlanmaktadır. Yapılan moleküler analizlerde HPV pozitif tümörlerde HPV negatif olanlarda saptanan mutasyonların yarısı kadar değişiklik görüldüğü bildirilmiştir (481). HPV ilişkili tümörlerde virüsün E6 ve E7 proteinleri karsinogenezden sorumlu proteinleridir; E6 p53’ü bağlar, telomerazı aktive ederek hücre ömrünü uzatıp viral ürünlerin çok sayıda ve uzun süre üretilmesine neden olur (482, 483). E7 proteini ise retinoblastom tümör süpresöz geninin ürünü olan Rb proteinini bağlayarak parçalanmasına sebep olur, aynı zamanda kromozom yapısının parçalanmasına neden olur (47, 484). Hücrede Rb inaktivasyonu p16 ekspresyon artışı ile sonuçlanır; HPV ilişkili tümörlerdeki iyi tedavi yanıtı ve prognoz buna bağlanır. HPV ilişkili orofarengeal SCC’de *TRAF3* mutasyonu ve *PIK3CA* gen amplifikasyonu da sık karşılaşılan diğer moleküler değişiklikler olarak bildirilmiştir (151).

p53’teki değişikliklerin, histolojik açıdan tümör bölgesinden uzak cerrahi sınırlarda da görülmesi nüks gelişimi açısından potansiyel bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (485).

Ki-67 proteini (hücre bölünmesi aşamalarında rol oynar), *Bax* ve *Bcl-2* (apoptozda rol oynar) gibi proteinleri kodlayan genler potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanabilir. Nitekim, erken OSCC’de Ki-67 ekspresyonu arttığı gözlenirken apoptotik *Bcl-2* ekspresyonunun displastik ve erken invaziv lezyonlarda anlamlı olarak azaldığı da gösterilmiştir (486).

Kromozom uçlarında yer alan ve her bölünme sonrasında kısalarak çoğalma yeteneğinin durmasına neden olan telomer alanlarını uzatarak çoğalma yeteneğinin devamını sağlayan telomeraz enzimi normal mukoza epitel hücrelerinde eksprese edilmez. Ancak lökoplaki ve epitelyal displazi gibi premalin durumlarda veya kanserleşmiş hücrelerde, bu hücrelere komşu hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (487). Bu yüzden oral kavite karsinomlarında genetik biyobelirteç olma potansiyeli mevcuttur.

III. AMAÇLAR

A. ANA AMAÇLAR

1. *SETD2* gen ekspresyon değışikliklerinin BBK tanı / taramasında biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelinin belirlenmesi
2. İnvaziv (serum eldesi) veya non-invaziv (tükürük eldesi) yöntemlerle saptanan *SETD2* gen ekspresyon değışikliklerinin BBK tanı/taramasında biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelinin belirlenmesi

B. ALT AMAÇLAR

1. *SETD2* gen ekspresyon durumunun hastalığın diğerklinikopatolojik parametreler ile ilişkisini saptayıp prognoz ve nüks tayininde kullanılabilir biyobelirteç potansiyelini saptamak
2. İnvaziv (serum eldesi) veya non-invaziv (tükürük eldesi) yöntemlerle saptanan *SETD2* gen ekspresyon durumunun başta prognoz ve nüks tayini olmak üzere diğerklinikopatolojik parametreleri öngörmek açısından biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelinin belirlenmesi

IV. GEREÇ VE YÖNTEM

A. GEREÇLER

1. Hasta Seçim Kriterleri

Tez projemiz, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na 05/01/2022 gün ve 686587 sayılı dosya numarası ile sunuldu. 11/03/2022 gün ve 05 sayılı toplantı sonucunda etik yönden uygunluğu 15/04/2022 gün ve 851830 sayılı yazı ile bildirildi. Çalışmamıza katılmaya gönüllü olan BBK tanıli hastalar ve sağlıklı bireylerin tamamına hekimleri tarafından gerekli bilgiler verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formları okutuldu ve imzalatıldı.

Çalışmamızda kullanılan hasta ve sağlıklı bireyelere ait doku örnekleri İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuş, BBK tanısı konulmuş, hekimleri tarafından halihazırda operasyon kararı alınmış ve daha önce herhangi bir tedavi görmemiş 95 hastadan alınan biyopsiler ile tedarik edildi. Çalışmada kontrol grubu olarak kullanılan materyaller, kendisinde ve ailesinde malin veya benin tümör öyküsü bulunmayan, kanser ya da biyopsi dışı bir nedenle ameliyat edilecek olan 33 sağlıklı bireyden elde edilmiştir. Toplamda 128 gönüllüden operasyon öncesinde periferik kan ve tükürük örnekleri alındı. Operasyon sırasında ise, hastalardan tümör ve eşlenik normal doku alınırken, sağlıklı hasta grubundan ağız içerisinden normal mukoza örneği alındı. Çalışmanın tüm deneyleri, İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı, Araştırma Laboratuvarları'nda gerçekleştirildi.

2. Kullanılan Cihazlar

- Agaroj jel Elektroforez Tankı (BRL Life Technologies, ABD)
- Ultra Derin Dondurucu (-80 °C) (Sanyo, Japonya)
- El homojenizatörü (Qiagen, Almanya)
- Etüv (Hereaus, Almanya)
- Güç Kaynağı (Bio- Metra, Almanya)
- Hassas Terazisi (Chyo, Japonya)
- Jel Dökümentasyon Sistemi (Vilber- Lourmat, Almanya)

- LightCycler 480
- Real Time cihazı (ROCHE, Almanya)
- Mikropipetler (Thermo, İsveç)
- Nanodrop Spektrofotometre (Thermo Scientific, ABD)
- Otoklav (Hiramaya, Japonya)
- Soğutmalı Santrifüj (Hettich, Almanya)
- Vorteks (Snijders, Hollanda)

3. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Agaroz (Wisent MultiCell, Kanada)
- Borik asit (Wisent MultiCell, Kanada)
- Orange G (Merck, Almanya)
- Deoksiribonükleotid trifosfat (Fermentas, Litvanya)
- Ethanol (Riedel De Haen, Almanya)
- Etilen-diamin-tetraasetik-asit (Sigma, Almanya)
- Etidyum Bromür (Sigma, Almanya)
- Taq Polimeraz (Thermo Scientific, Almanya)
- İsoopropanol (Riedel De Haen, Almanya)
- Magnezyum Klorür (Thermo, Litvanya)
- Proteinaz K (Roche, Almanya)
- Ribonükleaz A (Sigma Aldrich, ABD)
- Tris (Applchem, Almanya)

4. Kullanılan Kimyasal karışımlar

- **Parçalama Tamponu**
 - 155 mM NH₄Cl
 - 10 mM KHCO₃

- 0.1 mM EDTA (pH: 8,0)
- **Sodyum Tris-EDTA (SE) Tamponu**
 - 75 mM NaCl
 - 25 mM EDTA
 - 30 mM Tris-HCl (pH: 8,0)
- **Tris-EDTA (TE) Tamponu**
 - 20 mM Tris-HCl (pH: 8,0)
 - 1 mM EDTA (pH: 8,0)
- **Fenol için TE Tamponu**
 - 0,25 mM Tris (pH:8,0)
 - 0,5 mM EDTA (pH:8,0)
- (Fenol/Kloroform) / İsoopropanol (1:1)
- **Proteinaz K** 20 mg / ml
- **Ribonükleaz A** 10 mg / ml
- **SDS** 100 g sodyumdodesilsülfat (%10; pH:7,2)

B. YÖNTEMLER

1. Örnek Toplama ve Eldesi

a. Tükürük Eldesi

BBK tanısı almış hastalar ve sağlıklı bireyler operasyon öncesi 1 saat içerisinde sıvı ve katı besin alınmaması ve oral temizliğin yapılması konusunda bilgilendirildi. Tükürük toplama işlemi sırasında öncelikle hekimler gözetiminde ağız içi 1dk süre ile çalkalandı ve temizlendi. 5 dk süresince herhangi bir uyarı olmaksızın ağız içerisinde biriktirilen tükürük tüm oral mukozada dolaştırılarak gönüllü bireye verilmiş kap içerisinde toplandı. İşlem tükürük miktarı yaklaşık olarak 5 ml olana kadar devam ettirildi.

Tükürük eldesi tamamlandıktan sonra laboratuvara teslim edilen örnekler, izotonik su ile 1:2 oranında sulandırılarak 1950 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Santrifüj sonrası pellete zarar vermeden üst sıvı uzaklaştırılarak, pellet üzerine 2-4 ml kadar Phosphate Buffered Saline (PBS) eklendi, pipetaj işlem yapıldı ve 1ml olacak şekilde materyal kriyotüplere bölüştürüldü. Bu materyallere tekrar 1950 rpm'de 3 dk santrifüj işlemi uygulandı. Üst sıvı dökülerek pelletler izolasyon işleminde kullanılmak üzere -80°C'de muhafaza edilmeye başlandı.

b. Serum Eldesi

Operasyon öncesi BBK tanılı hastalardan ve sağlıklı bireylerden 8-10 ml periferik kan örneği alındı. Toplanan örnekler laboratuvara teslim edildi ve 1950 rpm'de 30 dk boyunca santrifüj edildi. Santrifüj işlemi sonrası üstte toplanan sarı faz (serum) 1ml olacak şekilde kriyotüplere bölüştürüldü.

c. Doku Eldesi

BBK tanılı 95 hastaya ait yaklaşık 0,5 cm çapındaki tümör ve eşlenik normal doku örneği ile 33 sağlıklı bireyden yaklaşık 0,5 cm çapındaki sağlıklı mukoza dokusu alındıktan sonra ileriki dönemlerde izolasyon işlemlerinde kullanılmak üzere -80°C 'de saklandı.

2. RNA izolasyon işlemi

BBK tanılı hastalar ile sağlıklı bireylerden elde edilen doku ve vücut sıvısı örneklerinden RNA izolasyonu SV Total RNA İzolasyon Kiti (Promega, ABD) kullanılarak yapıldı. 1,5 ml'lik tüplere alınan doku örnekleri üstüne 500 μL TriPure Isolation Reagent (Roche, Almanya) eklendi ve el homojenizatörü (QIAGEN, Almanya) yardımıyla homojenize dokular homojenize edildi. (Resim 22). İşlem sonrasında üzerine 100 μL kloroform eklendi. Karışım vortekslendi ve sonrasında, 12000 G'de 10dk santrifüj edildi. Üstte biriken şeffaf faz toplanıp ayrı bir tüpe koyularak 200 μL %95 etanol eklenip pipetaj işlemi gerçekleştirildikten sonra kit protokolündeki adımlar doğrultusunda RNA izolasyonu gerçekleştirildi. Nanodrop cihazının yardımıyla elde edilen RNA'ların miktar ve saflığı ölçüldü ve kalite kontrolü tamamlandı.

3. cDNA sentezi

BBK tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerden toplanan doku ve vücut sıvısı örneklerinden izole edilmiş RNA örneklerinin cDNA dönüşümünü gerçekleştirmek için SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit (Meridian, Bioscience, Ohio, ABD) kullanılmıştır. Reaksiyon karışımı ve reaksiyon koşulları tablolardaki gibi hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. (Tablo 22,23).

Tablo 22. cDNA reaksiyon bileşenleri

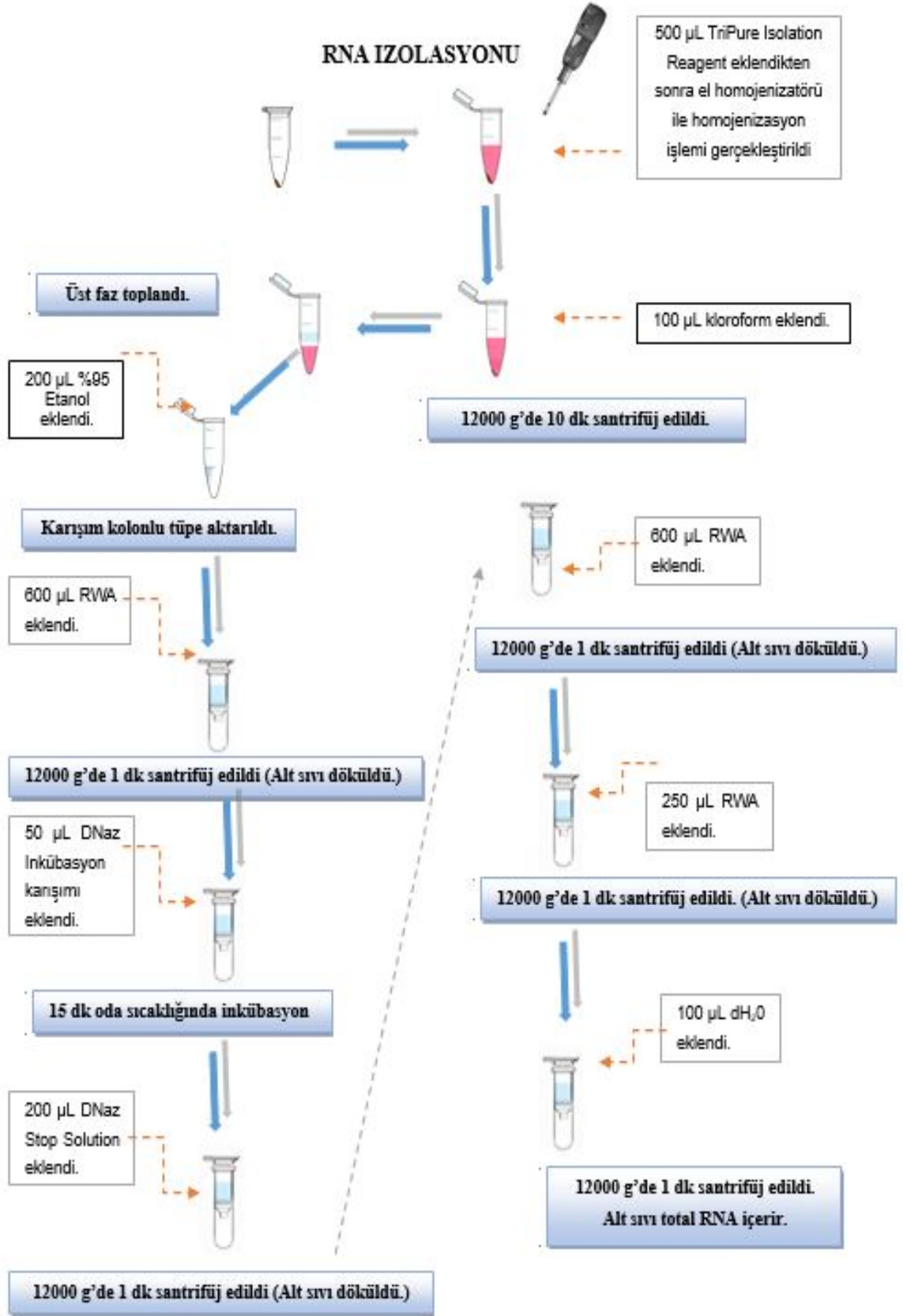
Bileşen	Miktarı
Total RNA (100 ng)	Değişken
Molecular Grade Water	11 µL – totalRNA hacmi
Random primer	1 µL
5X RT Reaksiyon tampon	4 µL
RNaz İnhibitörü	1 µL
10 mM dNTP mix	2 µL
Reverse Transkriptaz	1 µL
Toplam hacim	20 µL

Tablo 23. cDNA sentez reaksiyon koşulları

cDNA sentez adımları	Derece	Zaman
Primer Bağlanması (primer annealing)	25 °C	10 dk
Revers transkripsiyon	42 °C	15 dk
Opsiyonel Adım	48 °C	15 dk
İnaktivasyon	85 °C	5 dk
Soğuma	4 °C	--

4. Primer Tasarımı

SETD2 geninin primerleri (sense, 5' GTTGCTTCTAGTCGATTTTGC 3'; antisense, 5' TGGAGGGTTTGGAGTATCACTT 3') tarafımızca tasarlandı ve Primer-BLAST web sitesi (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) (Li ve ark. 2002) kullanılarak kontrol edildi (488). *ACTB* gen ekspresyonuna özgü primerler (sense, 5' GTCTTCCCCTCCATCGTG 3'; antisense, 5' AGGGTGAGGATGCCTCTCTT 3') de önceki çalışmamızdan elde edildi (489).



Resim 22. RNA izolasyon şeması.

5. QRT-PCR Yöntemi ile Ekspresyon Seviyelerinin Belirlenmesi

Tümör, eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerinden elde edilen RNA örneklerinin cDNA sentezi gerçekleştirildikten sonra SYBR Green temelli kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Quantitative Real Time PCR, QRT-PCR) ile ekspresyon seviyeleri belirlendi. Deneylerde, PCR koşullarının sonuna erime eğrisi (melting curve) programı da eklendi. Erime eğrisi grafiklerine bakılarak, çoğaltılan ürünlerin istenilen ürün olup olmadığı da kontrol edildi. Reaksiyon karışımı ve koşulları Tablo 24 ve 25’te verilmiştir.

Tablo 24. Ekspresyon deneylerindeki reaksiyon karışımı

Reaksiyon Karışımı	1 örnek için hacim
10X LightCycler 480 DNA Master SYBR Green Master Mix	10 µL
10 µM Forward Primer (sense)	2 µL
10 µM Revers Primer (anti-sense)	2 µL
Molecular Grade Water	3 µL
cDNA	3 µL

Tablo 25. Ekspresyon deneyleri reaksiyon koşulları

	Siklus sayısı	Derece	Zaman
Denatürasyon	1	95°C	5 dk
Bağlanma	45	95°C	15 s
		60°C	1 dk
		95°C	10 s
Erime eğrisi (Melting curve)	1	55°C	20 s
		95°C	cont.
Soğuma	1	40°C	30 s

QRT-PCR sonuçları LightCycler480 cihazındaki “Basic Relative Quantification” analiz programı ile hesaplandı. *ACTB* geni, gen ekspresyon seviyelerinin normalleştirilmesi için referans olarak kullanıldı. QRT-PCR yöntemi ile Ct (floresan düzeyinin cihaz tarafından ölçülebilen eşik değeri aştığı döngü olan cycle threshold) değerleri bulundu. Sonrasında Ct değerleri kullanılarak hedef gen ile referans gen arasındaki fark olan ΔCt değerleri hesaplandı. Bu değer kullanılarak $\Delta\Delta Ct = Ct(\text{Hedef gen-Referans gen})_{\text{tümör}} - Ct(\text{Hedef gen-Referans gen})_{\text{kontrol}}$ hesaplandı.

gen)normal formülü kullanılarak relatif ekspresyon değeri olarak kat değişim değeri (fold-change) ($2^{-\Delta\Delta C_t}$) hesaplandı (490). Ekspresyon seviyelerinin değerlendirilmesinden sonra, farklı şekilde ifade edilen hedef genler için eşik olarak ≥ 2 oranını seçtik.

C. VERİ ANALİZİ

Ki-kare (Yates ve Fisher) ve ANOVA testleri, klinik parametreleri ve ekspresyon durumu ile karşılaştırmak için SPSS istatistiksel yazılım paketi sürüm 22.0 (SPSS Inc., ABD) kullanılarak yapıldı. $p \leq 0,05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Yaşın, cinsiyetin, sigara ve alkol kullanımının; tümörde ve normal dokuda ekspresyon seviyesindeki artışa ve azalmaya etkisi regresyon analizi ile incelenmiştir. Hastaların ve sağlıklı bireylerin ekspresyon düzeylerini karşılaştırmak için t test ve Wilcoxon Rank testi kullanıldı. Her hasta grubunda genin tanısal değerini araştırmak için alıcı çalışma özellikleri (ROC) eğrilerini kurmak için SPSS istatistiksel yazılımı kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi. $p \leq 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

V. BULGULAR

1. Baş–Boyun Kanserli Hastaların Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmamıza dahil edilen BBK tanılı klinikopatolojik özellikleri Tablo 27’de verilmiş olup hastaların ortalama yaşı 59’du (31-84). Hasta grubunun %76,8’i erkek (73/95), %23,2’si (22/95) ise kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastaların %71’i (67/95) sigara kullanırken %27 (26/95)’sinin sigara kullanmamaktaydı. Hastaların %20’si ise (19/95) alkol kullanıyordu. TNM evreleme sistemi kullanılarak BBK tanısı almış hastaların % 3,2’si (3/95) evre 1, %30,9’u (29/95) evre 2, %19,1’i (18/95) evre 3 ve %46,8’i (44/95) evre 4 olarak sınıflandırıldı. Hastaların klinik ve patolojik özellikleri Tablo 26’da gösterilmektedir. Sağlıklı kontrollere ait özellikler de Tablo 27’de gösterilmektedir. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verildi. Sağlıklı bireylerin ortalama yaşı 48’di (25-75). Kontrol grubunun %57,6’sı erkek (29/33), %42,4’ü (14/33) ise kadın hastalardan oluşmaktaydı. Sağlıklı bireylerin %36,4’ü (12/33) sigara kullanırken %18,2’si ise (6/33) alkol kullanmaktaydı.

Tablo 26. Çalışmaya dahil edilen BBK tanılı hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri

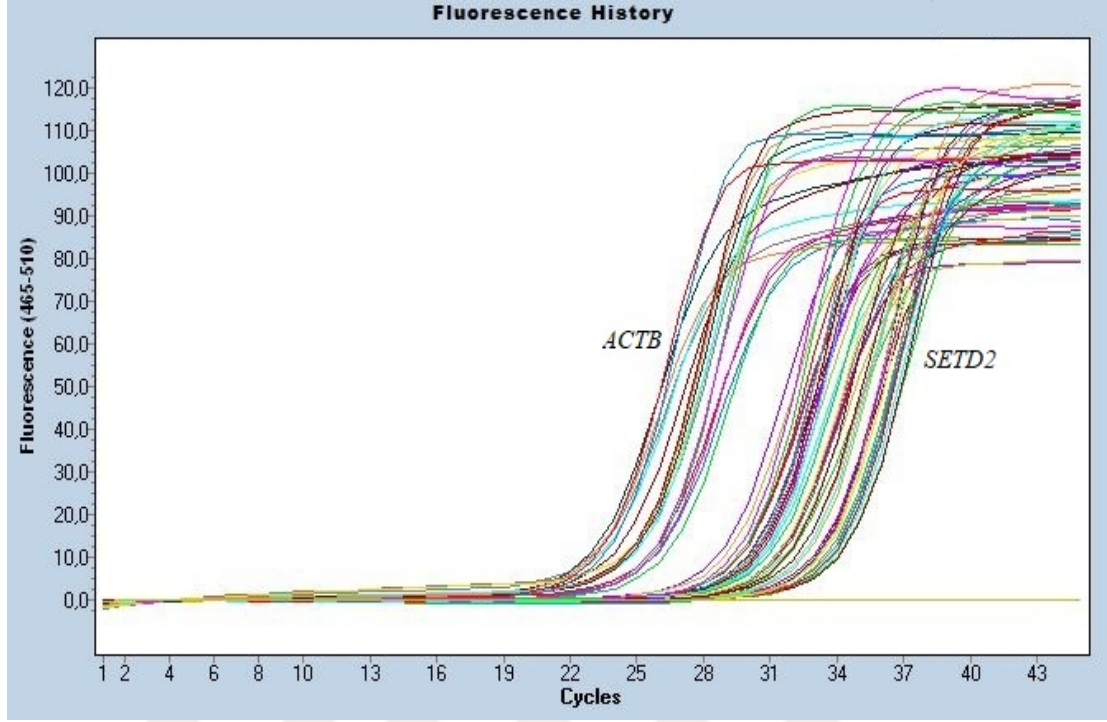
Parametreler		n	%
Yaş	<50	17	17,9
	>50	78	82,1
Ortanca yaş	<59	40	42,1
	>59	55	57,9
Cinsiyet	Erkek	73	76,8
	Kadın	22	23,2
Sigara	(-)	26	27,0
	(+)	67	71,0
Alkol	(-)	74	77,9
	(+)	19	20,0
Aantomik Tutulum Bölgeleri	Parotis	14	14,7
	Hipofarenks	3	3,2
	Orofarenks	2	2,1
	Oral kavite	30	31,6
	Larenks	46	48,4
Evre	1	3	3,2
	2	29	30,9
	3	18	19,1
	4	44	46,8
Histopatoloji	SCC	81	85,2
	SCC dışı	14	14,7
Differansiyasyon Derecesi	Kötü	10	10,5
	Orta	50	52,6
	İyi	22	23,1
Lenf Nodu Metastazı	(-)	63	66,3
	(+)	30	31,6
Tedavi	Cerrahi (tek başına)	25	26,3
	Cerrahi+RT	45	47,4
	Cerrahi+KRT	8	8,4
Aile Hikayesi	(-)	88	92,6
	(+)	5	5,3
Nüks	(-)	70	73,7
	(+)	13	13,7
Metastaz	(-)	67	70,5
	(+)	6	6,3

Tablo 27. Çalışmaya dahil edilen sağlıklı kontrollere ait özellikler

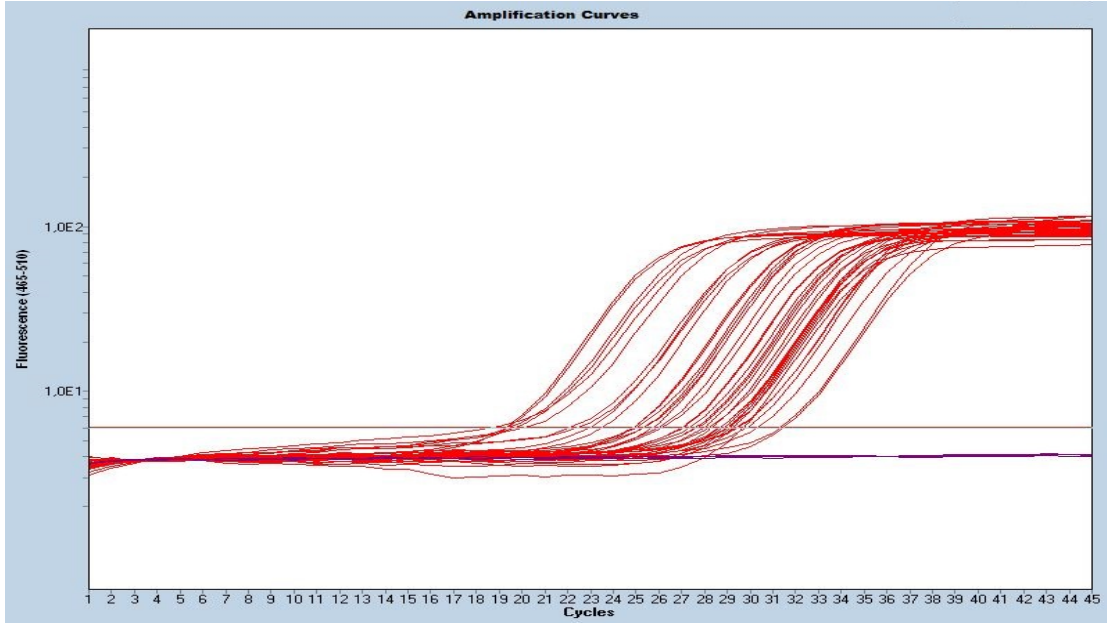
Parametreler		n	%
Cinsiyet	Kadın	14	42,4
	Erkek	19	57,6
Sigara	(-)	21	63,6
	(+)	12	36,4
Alkol	(-)	27	81,8
	(+)	6	18,2

2. SETD2 Geninin Ekspresyon Analizi Sonuçları

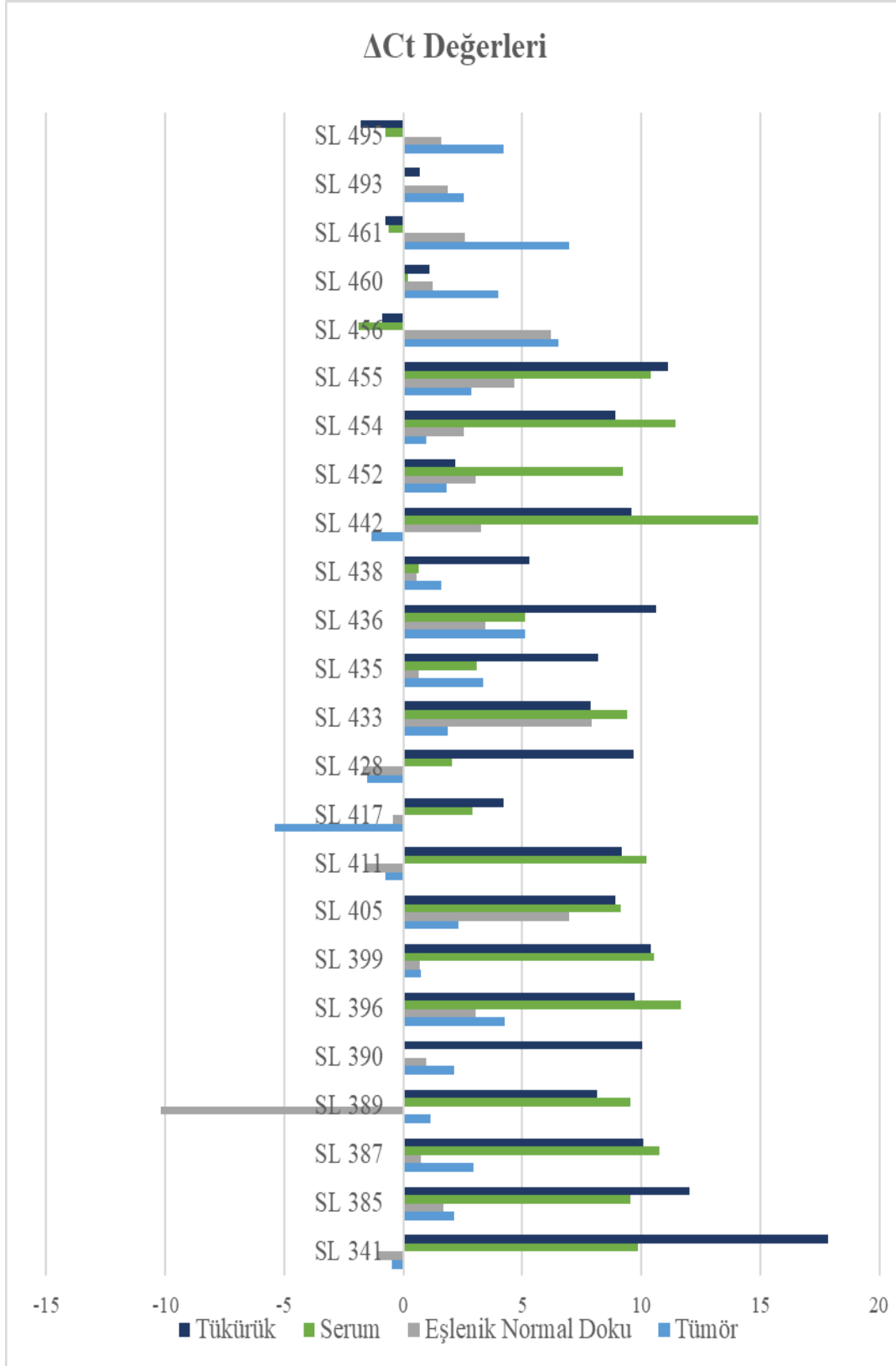
Çalışmamızda 95 BBK tanılı hastaya ait tümör, eşlenik normal doku, serum ve tükürük örnekleri ile 33 sağlıklı bireyin baş-boyun mukozalarına ait normal doku, serum ve tükürük örnekleri kullanılmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin örneklerinde ekspresyon seviyeleri, SYBR Green içeren reaksiyon karışımı ile Kantitatif Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (QRT-PCR) tekniği kullanılarak incelendi. (Resim 23). Sonrasında hedef gen (*SETD2*) ve referans genin (*ACTB*) ekspresyon sonuçlarından elde edilen Ct (Cycle threshold) değerleri kullanılarak $2^{-\Delta\Delta Ct}$ değerleri tüm örnekler için normalize edildi. Sonuçların analizi LightCycler 480 yazılımındaki Temel Relatif Ölçüm (Basic Relative Quantification) programı ile yapılmıştır. (Resim 24). BBK hastalarına ait tümör dokusu, eşlenik normal doku, serum ve tükürük örnekleri ile sağlıklı bireylere ait normal mukoza, serum ve tükürük örneklerindeki *SETD2* geninin ekspresyon düzeyleri ile referans genin ekspresyon düzeylerinin ΔCt değerleri hesaplandı. (Resim 25,26,27,28). Sağlıklı bireylere ait normal mukoza, serum ve tükürük örnekleri ile sağlıklı bireylere ait normal mukoza, serum ve tükürük örneklerindeki *SETD2* geninin ekspresyon düzeyleri ile referans genin ekspresyon düzeylerinin ΔCt değerleri hesaplandı. (Resim 29,).



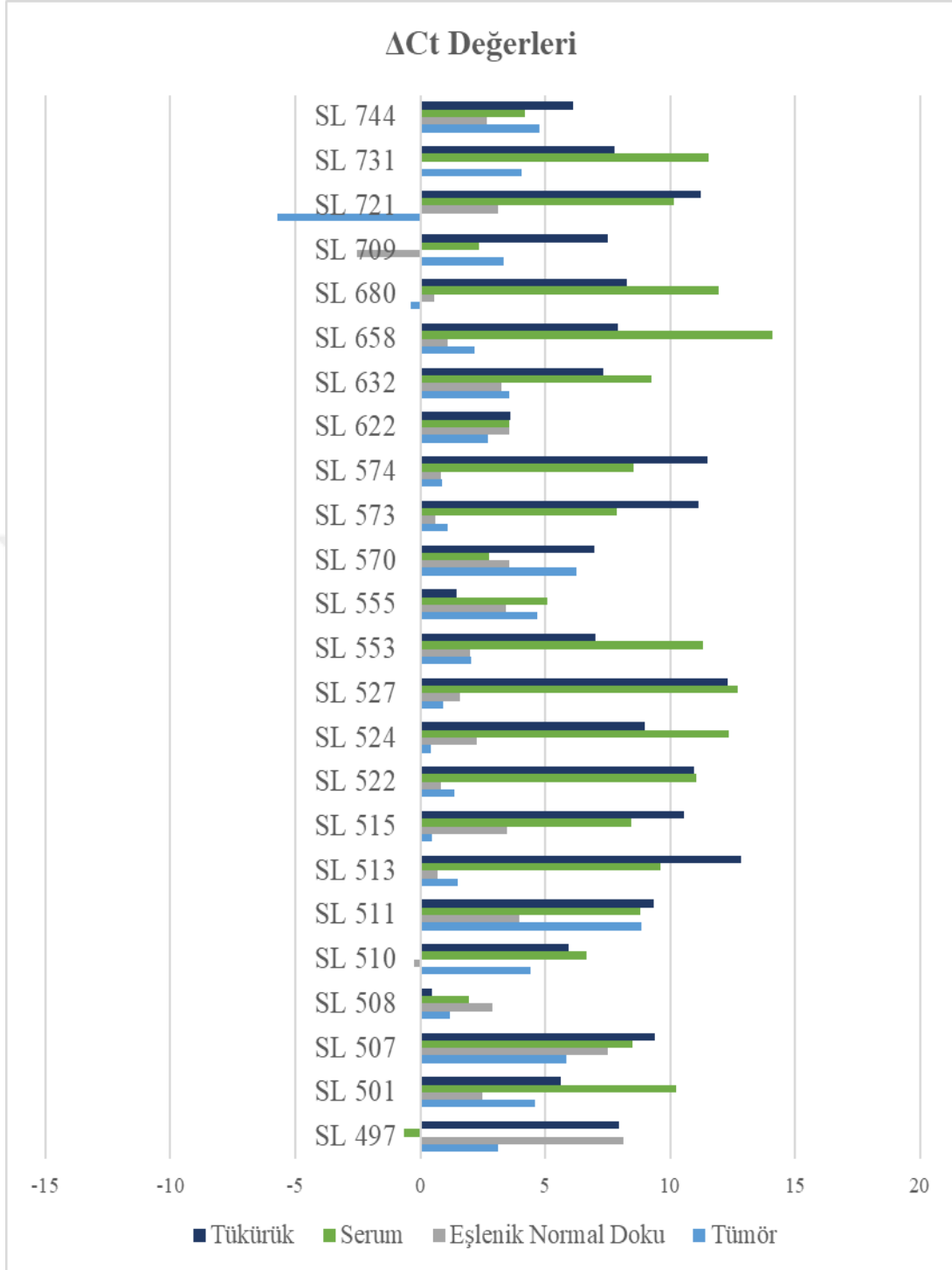
Resim 23. Hastalara ait tümör ve eşlenik normal doku örneklerinin hedef gen (*SETD2*) ve referans gendeki (*ACTB*) amplifikasyon eğrileri



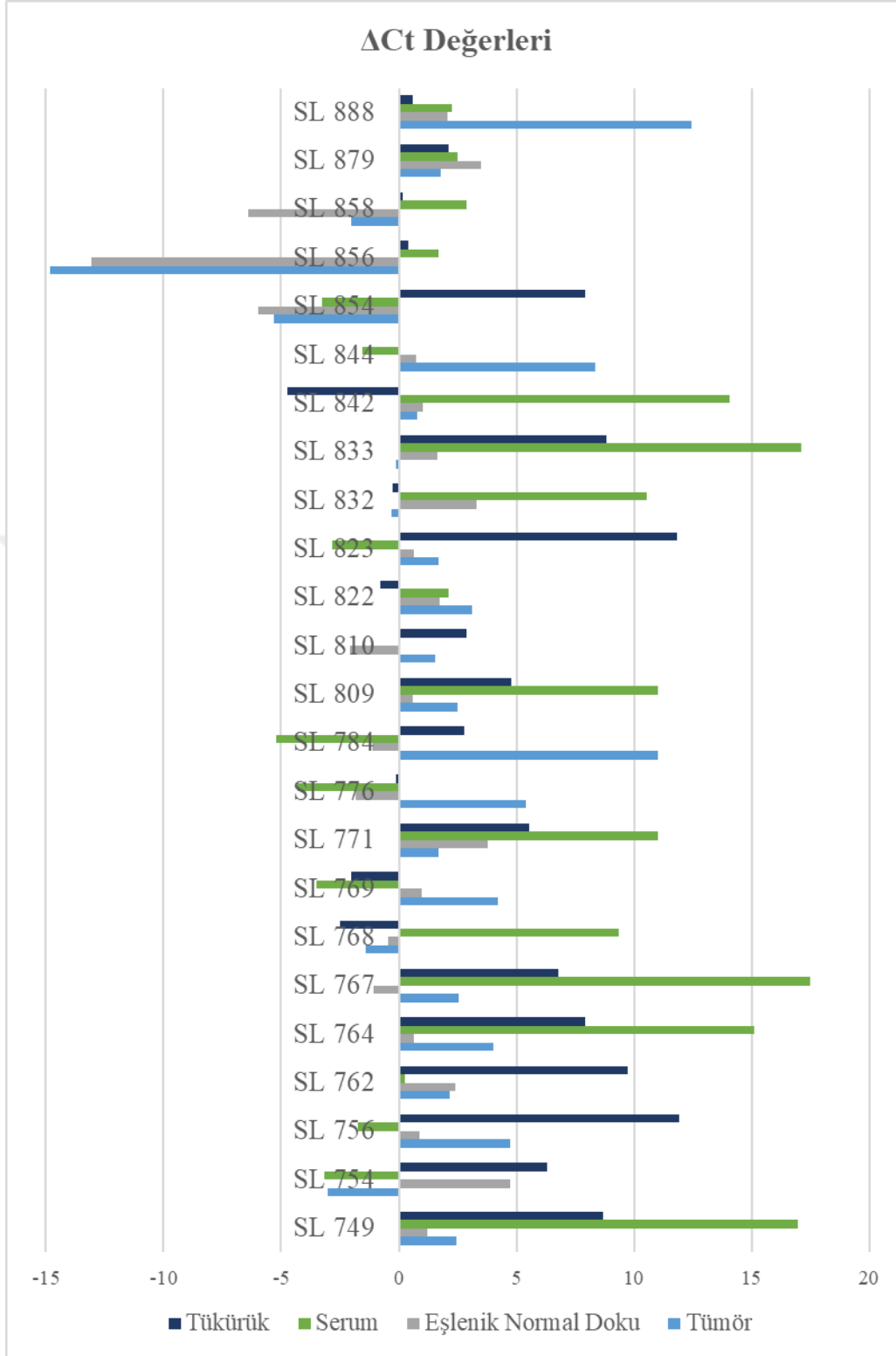
Resim 24. Hastalara ait tümör ve eşlenik normal doku örneklerinin hedef gen (*SETD2*) ve referans gendeki (*ACTB*) amplifikasyon eğrileri analiz aşamasında threshold gösterimi



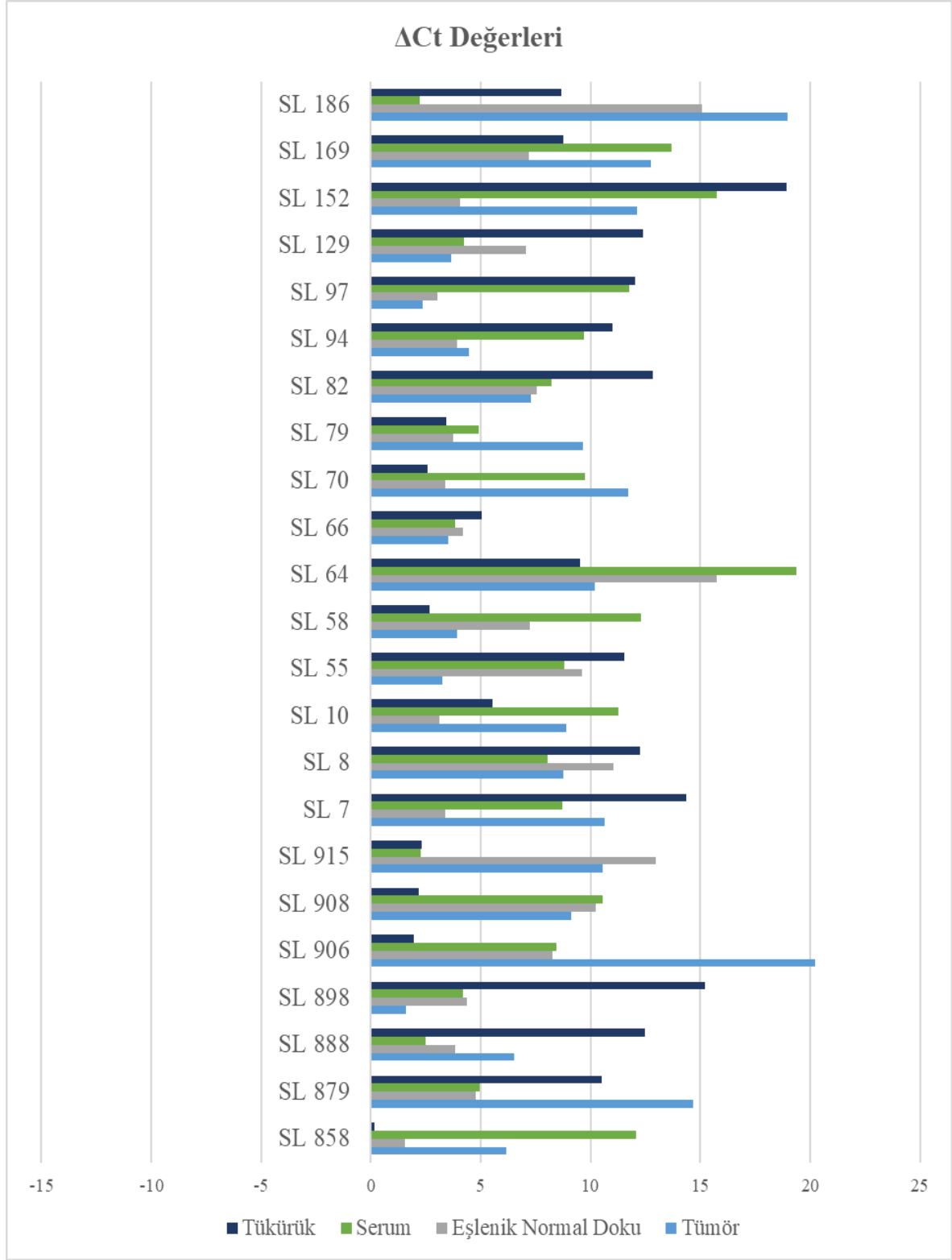
Resim 25. BBK hastalarına ait tümör, tümöre eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerinde *SETD2* geninin delta Δ Ct değerlerinin sütun grafik ile gösterimi (SL: hasta kodları)



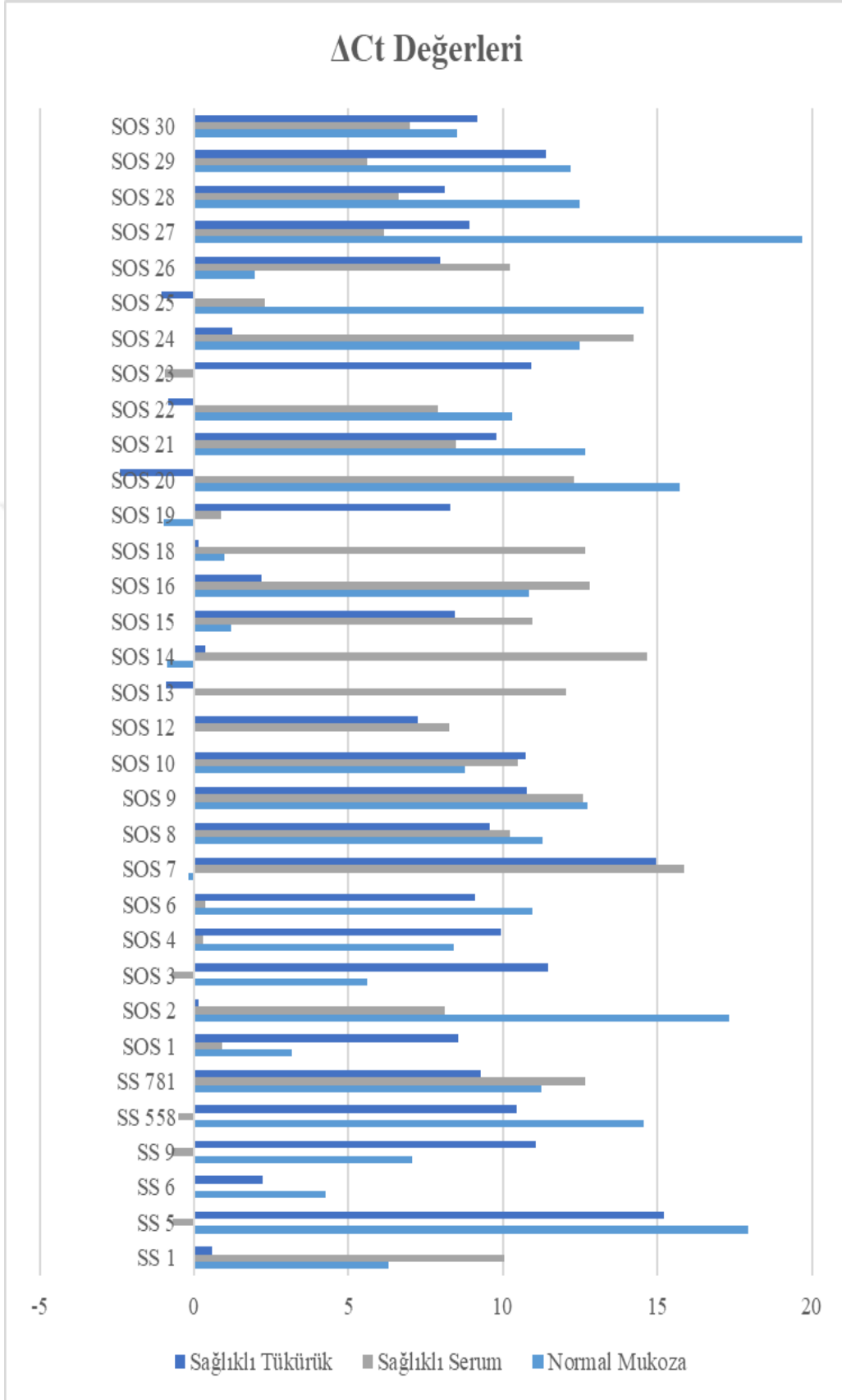
Resim 26. BBK hastalarına ait tümör, tümöre eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerinde *SETD2* geninin delta Δ Ct değerlerinin sütun grafik ile gösterimi (SL: hasta kodları)



Resim 27. BBK hastalarına ait tümör, tümöre eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerinde *SETD2* geninin delta Δ Ct değerlerinin sütun grafik ile gösterimi (SL: hasta kodları)

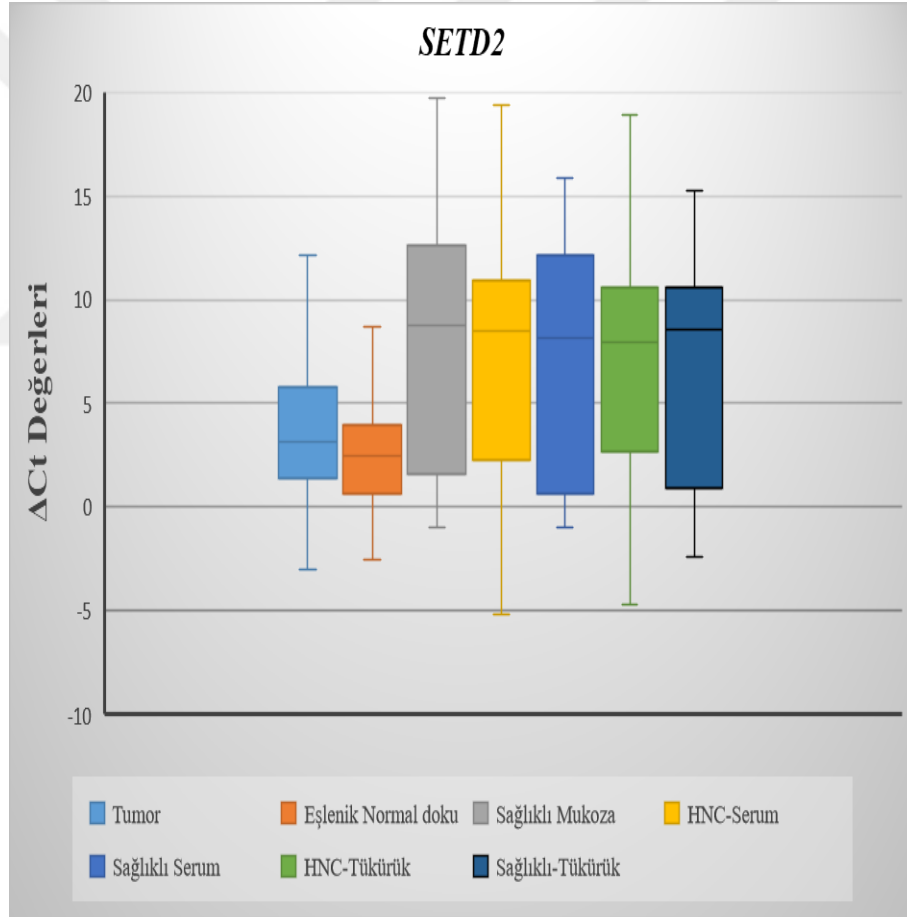


Resim 28. BBK hastalarına ait tümör, tümöre eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerinde *SETD2* geninin delta Δ Ct değerlerinin sütun grafik ile gösterimi (SL: hasta kodları)



Resim 29. Sağılıklı bireylere ait normal mukoza, serum ve tükürük örneklerinde SETD2 geninin delta Δ Ct değerlerinin sütun grafik ile gösterimi (SOS ve SS: sağılıklı bireylerin kodları).

Grupların ΔCt ortalamaları ile karşılaştırmalar yapıldı (Resim 30) ve tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri Tablo 28 ve 29’da verildi. BBK tanılı hastaların tümör doku örneklerinin ΔCt ortalaması, hastalara ait eşlenik normal doku örneklerinin ($p=0,006$) ve sağlıklı bireylere ait normal mukoza örneklerinin ($p<0,001$) ΔCt değerlerinin ortalamalarından anlamlı olarak farklı bulundu.



Resim 30. Hasta ve sağlıklı bireylere ait doku ve vücut sıvısı örneklerinin ΔCt değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 28. Hasta ve sağlıklı bireylere ait doku ve vücut sıvısı örneklerinde *SETD2* geninin Δ Ct Frekans Değerleri

	Mean	Median	Std. Deviation	Minimum	Maximum
Tümör	3,795	3,120	4,895	-14,805	20,225
Eşlenik Normal Doku	2,593	2,448	4,233	-13,065	15,735
Serum	6,826	8,470	5,688	-5,205	19,385
Tükürük	7,075	7,945	4,944	-4,720	18,910
Sağlıklı Normal Mukoza	8,220	8,785	6,150	-0,975	19,675
Sağlıklı Serum	7,004	8,135	5,511	-0,955	15,865
Sağlıklı Tükürük	6,761	8,540	5,081	-2,400	15,230

Tablo 29. Hasta ve sağlıklı bireylere ait doku ve vücut sıvısı örneklerinde *SETD2* geninin Δ Ct Ortalamalarının Karşılaştırılması

	Paired Differences						t	df	p
	95% Confidence Interval of the Difference								
	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	Lower	Upper				
Tümör vs Eşlenik Normal	1,202	4,242	0,424	0,360	2,044	2,833	99	0,006	
Tümör vs Sağlıklı Mukoza	-5,561	6,778	1,180	-7,964	-3,157	-4,713	32	0,000	
Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	-0,816	7,772	1,353	-3,572	1,940	-0,603	32	0,551	
Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	0,919	6,915	1,204	-1,533	3,371	0,764	32	0,451	

Wilcoxon Rank testine göre hastaların tümör ve eşlenik normal dokularına ait Δ Ct değerleri arasında, gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulundu ($p=0,038$). Hastalara ait tümör dokusu ile sağlıklı bireylere ait normal mukoza örnekleri arasında Wilcoxon Rank testine göre istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p=0,001$). Hasta ve sağlıklı bireylere ait serum ve tükürük örneklerine ait Δ Ct değerleri arasında ise Wilcoxon Rank testine göre istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastalara ait tümör, tümöre eşlenik normal doku, serum ve tükürük örneklerine ait Δ Ct değerlerinin birbirleri ile korelasyon durumları incelendi. Tablo 30'da Δ Ct değerleri arasındaki ilişkileri non-parametrik korelasyon testi ile incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon

katsayısı ve p değerleri yer almaktadır. Hastaların tümör ve eşlenik normal doku örneklerinin Ct değerleri arasında orta dereceli ($r:0,455$; $p<0,001$), serum örneklerinin ΔCt değerleri ile tükürük örneklerinin ΔCt değerleri arasında zayıf ilişki ($r:0,283$; $p=0,003$) gözlenmiştir.

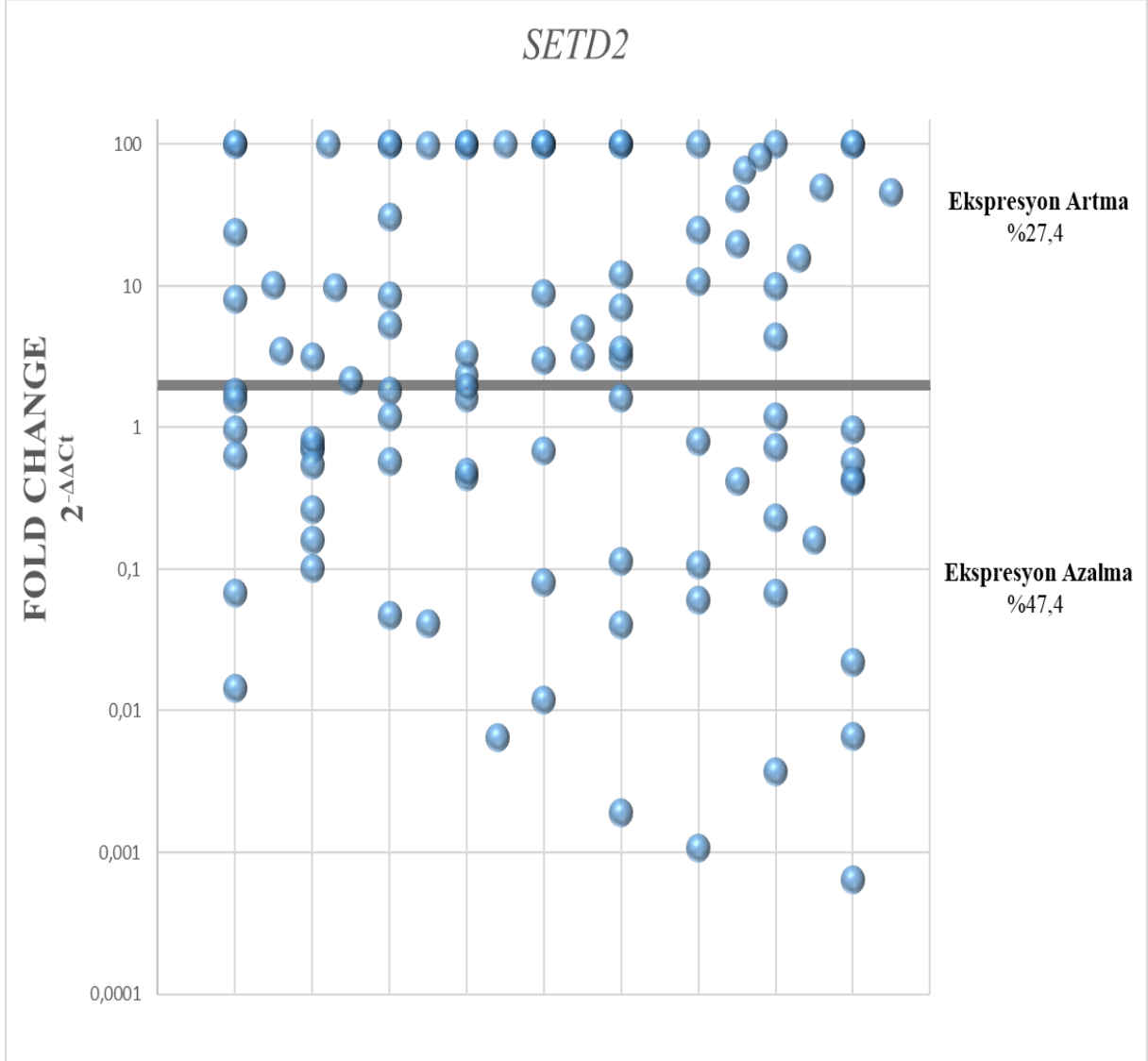
Tablo 30. Hastaların Tümör, Eşlenik Normal Doku, Serum ve Tükürük Örneklerine ΔCt Değerlerinin Birbirleri İle Korelasyon Durumlarının İncelenmesi

		Korelasyon			
		tümör	eşlenik normal	serum	tükürük
Tümör	Pearson Correlation	1,000	,455**	,150	,072
	Sig. (2-tailed)		,000	,073	,243
	N	95	95	95	95
Eşlenik normal	Pearson Correlation		1,000	,094	,098
	Sig. (2-tailed)			,184	,173
	N		95	95	95
Serum	Pearson Correlation			1,000	,283**
	Sig. (2-tailed)				,003
	N			95	95
Tükürük	Pearson Correlation				1,000
	Sig. (2-tailed)				
	N				95

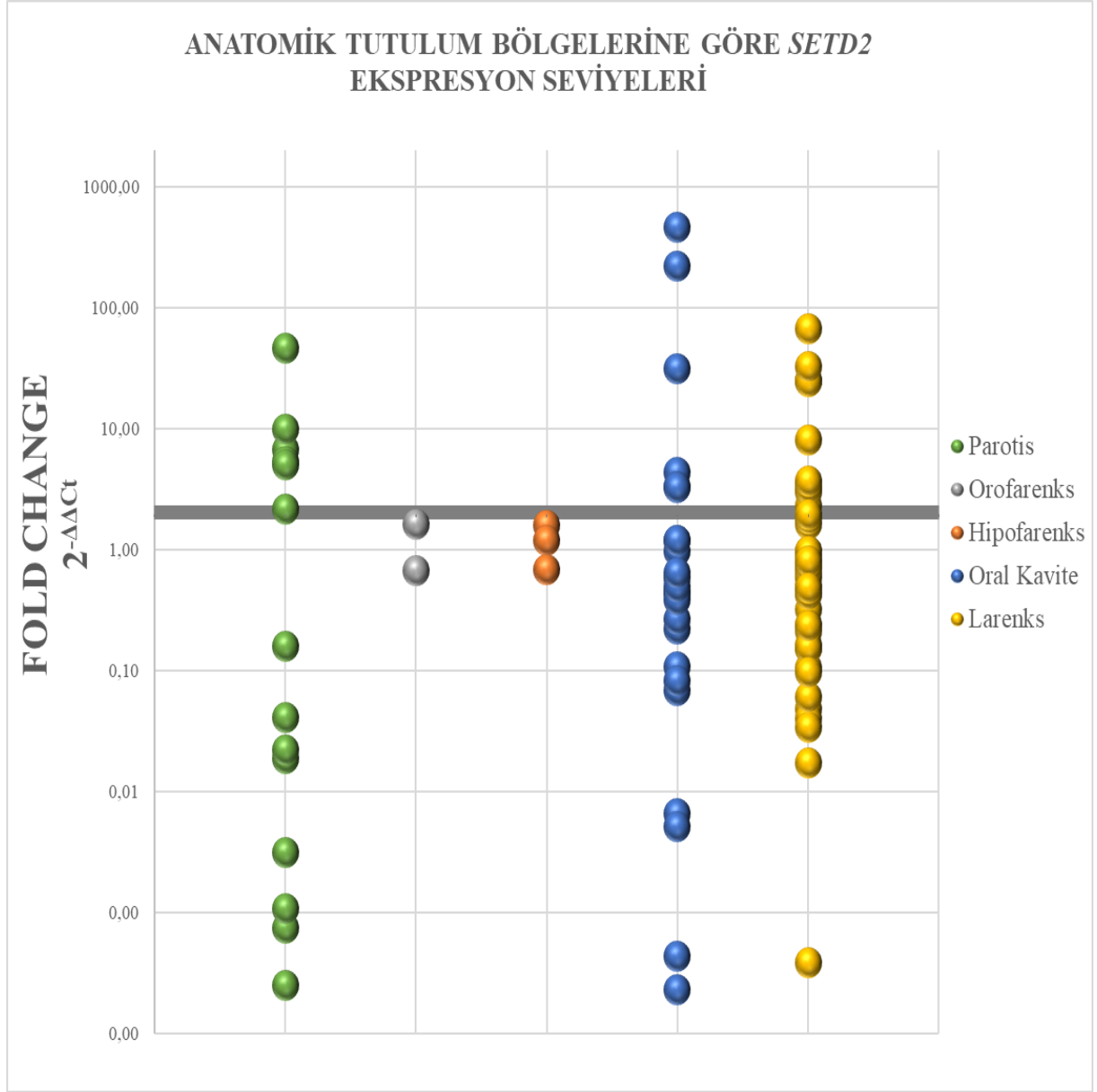
** Korelasyon 0.01 düzeyinde önemlidir (2-tailed).

SETD2 geninin ekspresyon seviyeleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ fold change (Fc) formülü kullanılarak hesaplandı (Resim 31). Hastaların tümör dokusunda, tümöre eşlenik normal dokuya göre %47,4'ünde (45/95) ekspresyon seviyesinde azalma, %27,4'ünde (26/95) ise ekspresyon seviyesinde artma gözlemlendi. Hastaların %25,2'sinde (24/95) ise tümör dokusu ve eşlenik normal doku arasında anlamlı ekspresyon farklılığı saptanmadı. Gruplar arası nicel analiz yapıldığında, baş-boyun kanseri tanımlı hastaların tümör örneklerinde eşlenik normal dokuya göre **SETD2** geninin ekspresyon seviyesinde 2,3 katlık bir azalma tespit edildi. BBK tanımlı hastaların tümör örneklerinde, sağlıklı kontrollerin normal mukoza örneklerine göre **SETD2** geninin ekspresyon seviyesinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (Fc: 0,67). BBK tanımlı hastaların ekspresyon değişimleri anatomik alt gruplarına göre de analiz edildi (Resim 32).

Gruplar arası nicel analiz yapıldığında, BBK tanılı hastaların serum ve tükürük örneklerinde, sağlıklı gönüllülerin serum ve tükürük örneklerine göre *SETD2* geninin ekspresyon seviyesinde anlamlı değişiklik gözlenmedi (serum Fc: 1,06; tükürük Fc: 0,80).



Resim 31. Tümör örneklerinde eşlenik normal doku örneklerine göre *SETD2* geninin ekspresyon seviye değişikliklerinin $2^{-\Delta\Delta C_t}$ fold change formülü ile analizinin logaritmik dağılım grafiği. 2,0 cut off noktasının üstünde olan değerler ekspresyon artışı, 2,0'nin altında olan değerler ise ekspresyon azalışı



Resim 32. Anatomik tutulum bölgelerine göre *SETD2* geninin ekspresyon seviye değışikliklerinin $2^{-\Delta\Delta C_t}$ fold change formülü ile analizinin logaritmik dağılım grafiğı.

SETD2 gen ekspresyon profilinde artma ve azalma durumu bakımından ilgili değışkenler arasındaki ilişkilerin ki-kare analizi ile incelenmesi sonucunda elde edilen p değęerleri ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 31’de yer almaktadır. Hastalara ait $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ortalamaları ile yaş, cinsiyet, sigara, alkol, lenf nodu metastazı, nüks, metastaz, aile hikayesi parametreleri ile karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistik değęerleri ve p değęerleri t - testi ile istatistiksel olarak analiz edildi. Histopatoloji ($p=0,050$) ve anatomik tutulum bölgeleri ($p=0,006$) arasında istatistiksel anlamlılık gözleğildi. Diğer parametreler ile fold change değęerleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 31. SETD2 ekspresyon durumu ile, demografik ve klinikopatolojik değişkenlerin incelenmesi

Parametreler			Ekspresyon Durumu			p değeri
			Değişiklik Yok	Azalma	Artma	
Yaş	<50	n	2	10	5	0,333
		%	11,8	58,8	29,4	
	>50	n	22	34	22	
		%	28,2	43,6	28,2	
Ortanca Yaş	<58	n	8	11	21	0,506
		%	20	52,5	27,5	
	>58	n	16	23	16	
		%	29,1	41,8	29,1	
Cinsiyet	Kadın	n	7	10	5	0,664
		%	31,8	45,5	22,7	
	Erkek	n	17	34	22	
		%	23,3	46,6	30,1	
Sigara	(-)	n	6	12	8	0,974
		%	23,1	46,2	30,8	
	(+)	n	16	32	19	
		%	23,9	47,8	28,4	
Alkol	(-)	n	18	35	21	0,941
		%	24,3	47,3	28,4	
	(+)	n	4	9	6	
		%	21,1	47,4	31,6	
Anatomik Tutulum Bölgesi	Parotis	n	0	8	6	0,006
		%	0	57,1	42,9	
	Orofarenks	n	3	0	0	
		%	100	0	0	
	Hipofarenks	n	2	0	0	
		%	100	0	0	
Evre	I	n	0	1	2	0,073
		%	0	66,7	33,3	
	II	n	3	16	10	
		%	10,3	55,2	34,5	
	III	n	5	11	2	
		%	27,8	61,1	11,1	
Histopatoloji	IV	n	16	14	14	0,050
		%	36,4	31,8	31,8	
	SCC	n	24	35	21	
		%	30,0	43,8	26,2	
	SCC dışı	n	0	8	6	
		%	0	57,1	42,8	
Diferansiyasyon Derecesi	Kötü	n	5	4	1	0,533
		%	50,0	40,0	10,0	
	Orta	n	14	22	14	

		%	28,0	44,0	28,0	
	İyi	n	5	10	7	
		%	22,7	45,0	31,8	
Lenf Nodu Metastazı	(-)	n	13	32	18	0,530
		%	20,6	50,8	28,6	
	(+))	n	9	12	9	
		%	30,0	40,0	30,0	
Tedavi	Cerrahi	n	7	10	8	0,930
		%	28,0	40,0	32,0	
	Cerrahi+RT	n	11	23	11	
		%	24,4	51,2	24,4	
	Cerrahi+KRT	n	2	4	2	
		%	25,0	50,0	25,0	
Aile Hikayesi	(-)	n	23	29	26	0,789
		%	26,1	44,3	29,5	
	(+))	n	1	3	1	
		%	20,0	60,0	20,0	
Nüks	(-)	n	23	37	22	0,278
		%	28,0	45,1	26,8	
	(+))	n	1	7	5	
		%	7,7	53,8	38,5	
Metastaz	(-)	n	17	31	19	0,890
		%	25,4	45,3	28,4	
	(+))	n	1	3	2	
		%	16,7	50,0	33,3	

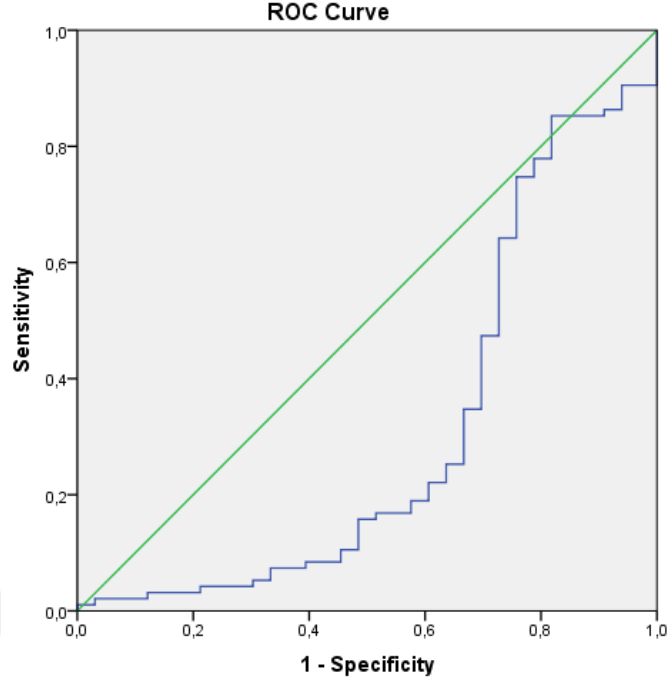
%95 güven aralığında gerçekleştirilen ANOVA testi kullanılarak ekspresyon seviyeleri ile evre, diferansiyasyon derecesi, anatomik tutulum bölgesi ve tedavi parametreleri karşılaştırıldı. (Tablo 32). Evre ile ekspresyon seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi ($p < 0,001$). Evre I tanılı hastalara ait tümör dokusundaki $2^{-\Delta\Delta C_t}$ ortalamasının Evre II, III ve IV olanlara göre anlamlı derecede farklı olduğu tespit edilmiştir. BBK tümör dokularındaki *SETD2* geni ekspresyon profilinin hastalığın evrelendirme değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 32. BBK tanımlı hastaların doku örneklerinde 2^{-ΔΔCt} Ortalamalarının İstatistiksel Analizi

Parametreler	Levene's Test		<i>t-test</i>					
	F	Sig.	t	p	Mean Difference	Std. Error Difference	95% CI	
							Minimum	Maksimum
Yaş (<50)	0,153	0,697	-0,101	0,920	-1,339	13,247	-27,627	24,949
Ortanca Yaş	0,162	0,689	0,222	0,825	2,324	10,467	-18,448	23,096
Cinsiyet	2,491	0,118	-0,840	0,403	-10,336	12,305	-34,755	14,083
Sigara	3,604	0,061	1,012	0,314	11,818	11,674	-11,355	34,992
Alkol	0,282	0,596	-0,203	0,840	-2,719	13,409	-29,335	23,897
Lenf Nodu Metastazı	0,314	0,577	-0,316	0,753	-3,539	11,213	-25,797	18,719
Aile Hikayesi	0,664	0,417	-0,466	0,642	-11,209	24,067	-58,982	36,563
Nüks	0,352	0,554	-0,204	0,839	-3,214	15,763	-34,555	28,126
Metastaz	0,016	0,901	-0,040	0,968	-0,942	23,378	-47,514	45,630

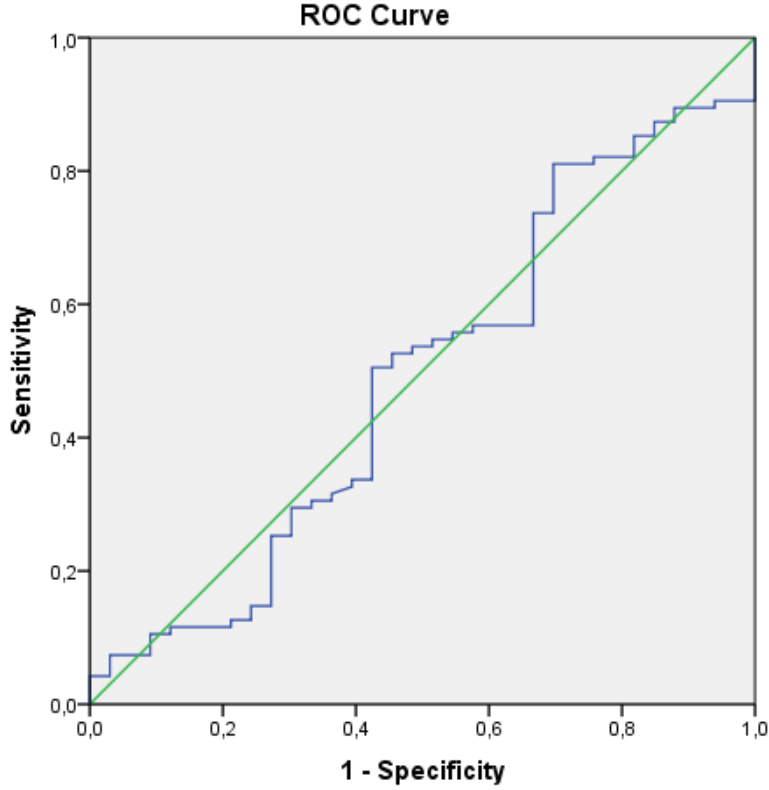
Parametreler	ANOVA						
	Levene Statistic	Sig.	Sum of Squares	df	Mean Square	F	p
Evre	55,015	0,000	63135,147	3	21045,049	9,828	0,000
Diferansiyasyon Derecesi	2,147	0,123	3285,242	2	1642,621	0,514	0,600
Tedavi	1,899	0,157	3971,707	2	1985,853	0,589	0,557
Anatomik Tutulum Bölgesi	3,219	0,006	12178,942	6	2029,824	0,748	0,679

BBK hastalarının tümör örnekleri ile sağlıklı bireylere ait normal mukoza örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinin %47 duyarlılık %30 özgüllük ile BBK tanısında biyobelirteç olma potansiyeli açısından özgüllüğü düşük bir test olduğu görülmektedir. Standart curve area değerinin 0,307 yani 1'den uzak olduğu görülmektedir. Standart curve eğrisi koordinatlarının yer aldığı duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında eşik değeri 3,2 olarak belirlenebilir. (Resim 33).



Resim 33. BBK hastalarının tümör ve sağlıklı bireylerin normal mukoza örneklerinde *SETD2* geninin Δ Ct seviyelerinin ROC analizi

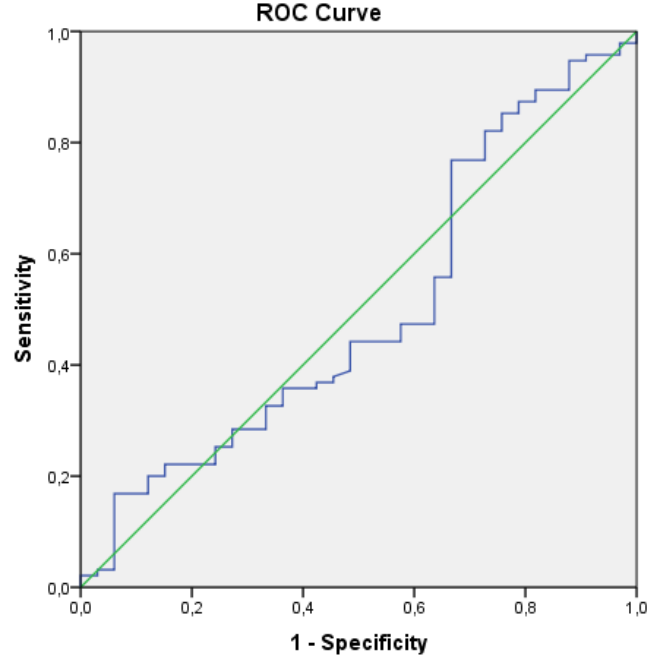
BBK hastalarının serum örnekleri ile sağlıklı bireylere ait serum örneklerinin Δ Ct değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinin %57 duyarlılık %45 özgüllük ile BBK tanısında biyobelirteç olma potansiyeli açısından özgüllüğü düşük bir test olduğu görülmektedir. Standart curve area değerinin 0,489 yani 1'den uzak olduğu görülmektedir. Standart curve eğrisi koordinatlarının yer aldığı duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında serum Δ Ct değerleri eşik değeri 7,6 olarak belirlenebilir. (Resim 34).



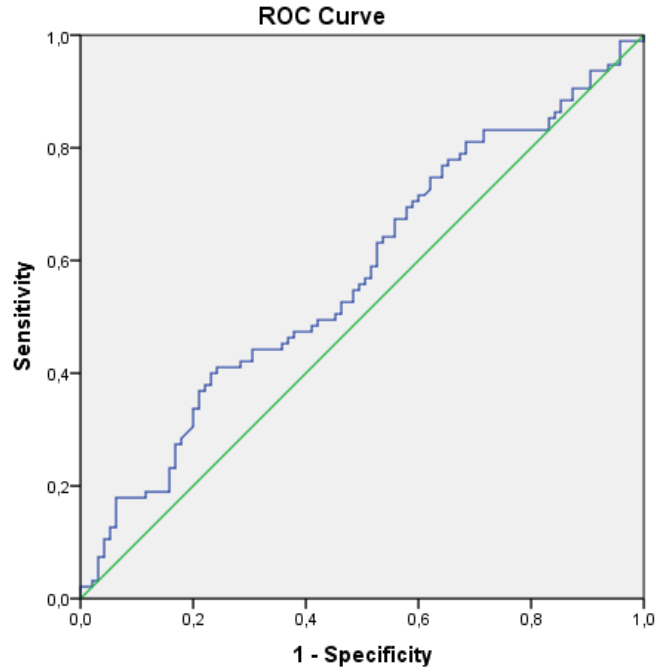
Resim 34. BBK hastalarının serum ve sağlıklı bireylerin serum örneklerinde *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi

BBK hastalarının tükürük örnekleri ile sağlıklı bireylere ait tükürük örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinin %76 duyarlılık %33 özgüllük ile BBK tanısında biyobelirteç olma potansiyeli açısından özgüllüğü düşük bir test olduğu görülmektedir. Standart curve area değerinin 0,497 yani 1'den uzak olduğu görülmektedir. Standart curve eğrisi koordinatlarının yer aldığı duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında tükürük ΔC_t değerleri için eşik değeri 2,25 olarak belirlenebilir (Resim 35).

BBK hastalarının tümör ve eşlenik normal doku örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinin %73 duyarlılık %40 özgüllük ile BBK tanısında biyobelirteç olma potansiyeli açısından özgüllüğü düşük bir test olduğu görülmektedir. Standart curve area değerinin 0,585 yani 1'den uzak olduğu görülmektedir. Standart curve eğrisi koordinatlarının yer aldığı duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında tükürük ΔC_t değerleri için eşik değeri 1,57 olarak belirlenebilir. (Resim 36).

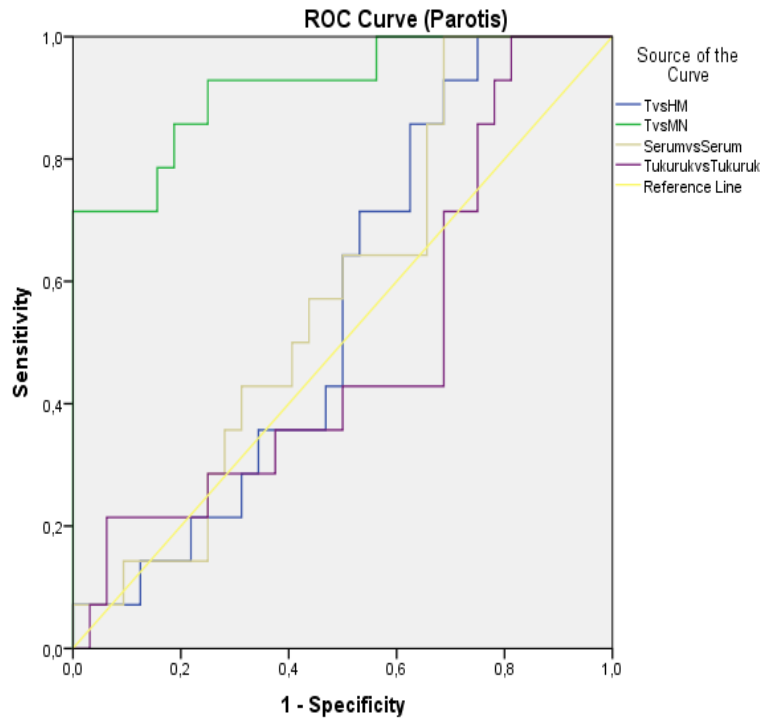


Resim 35. BBK hastalarının tükürük ve sağlıklı bireylerin tükürük örneklerinde *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi



Resim 36. BBK hastalarının tümör ve eşlenik normal doku örneklerinde *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi

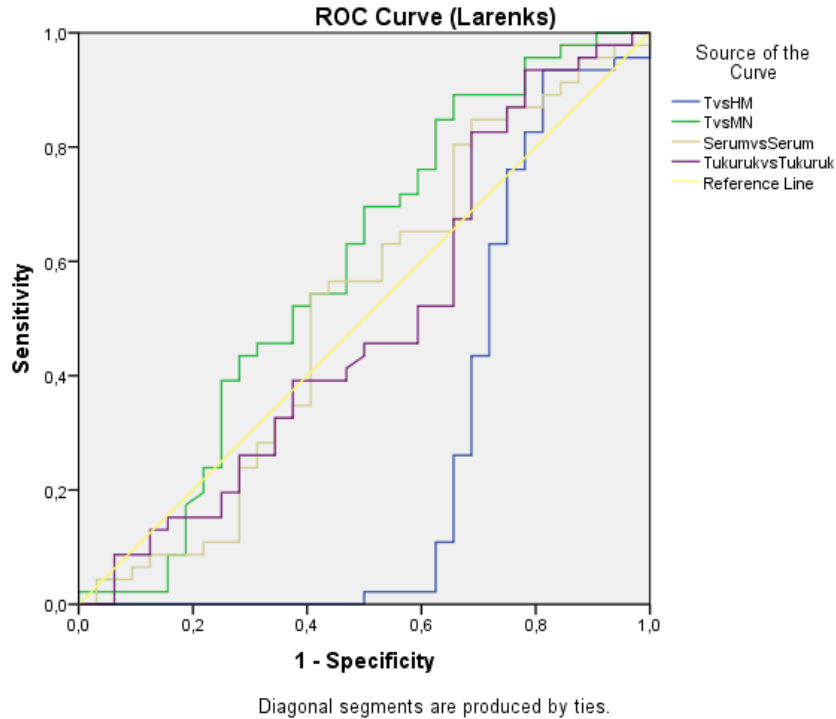
Hastaların anatomik bölgelerine göre ROC curve analizleri gerçekleştirildi. Çalışmamızda sayıca en çok bulunan anatomik alt gruplar olan parotis (Resim 37), larenks (Resim 38) ve oral kavite (Resim 39) alt gruplarının tümör ve eşlenik normal doku örnekleri ile sağlıklı bireylerin sağlıklı mukoza, serum ve tükürük örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyeleri test edildi. Standart cut-off değerleri, duyarlılık ve özgüllük değerleri Tablo 33'te belirtildi.



Anatomik Alt Gruplar		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
Parotis	Tümör vs Eşlenik Normal Doku	3,69500*	0,929*	0,750*
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	7,73750	0,714	0,406
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	7,97750	0,643	0,500
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	6,40500	0,429	0,313

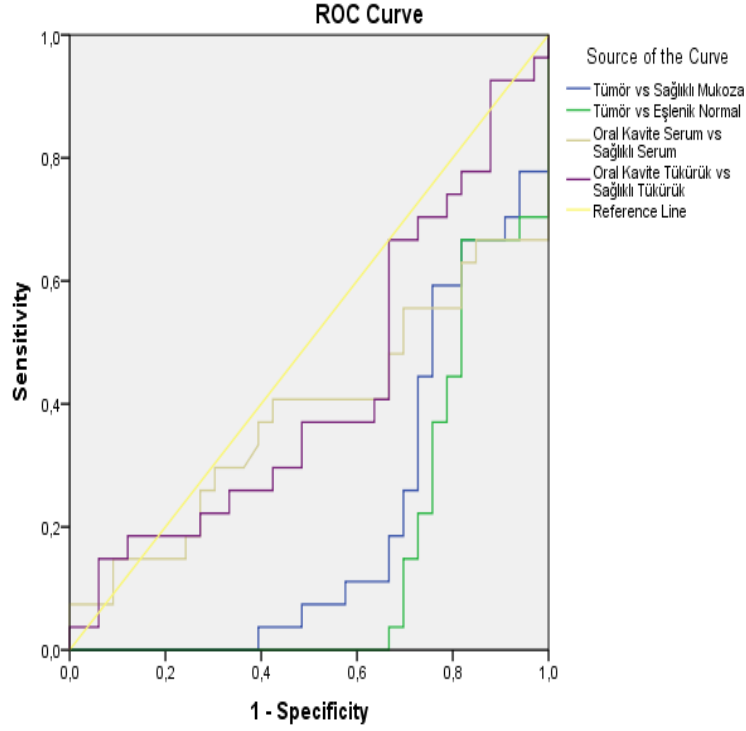
Resim 37. Parotis tümürlü hastaların tümör ve eşlenik normal dokuları ile parotis tümürlü hastaların tümör ve sağlıklı mukoza, serum ve tükürük örneklerinin karşılaştırılmasında *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi (T: tümör, HM: Sağlıklı Mukoza, MN: Eşlenik Normal Doku, S: Serum)

Parotis tümörlü hastaların tümör ve eşlenik normal doku örneklerinin ΔC_t değerlerinin karşılaştırılması sonucunda *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinin %93 duyarlılık %75 özgüllük ile özgüllüğü yüksek bir test olduğu görülmektedir (Resim 37). Standart curve eğrisi koordinatlarının yer aldığı duyarlılık ve özgüllük değerleri ile ekspresyon değerleri karşılaştırıldığında tükürük ΔC_t değerleri için eşik değeri 3,7 olarak belirlenebilir (Tablo 33). Hastalarının tümör dokusunda eşlenik normal dokuya oranla *SETD2* gen ekspresyonunda 4,8 kat azalma saptandı. Hasta ve sağlıklı bireylerin serum ve tükürük örneklerinin ekspresyon durumları karşılaştırıldığında ise hasta bireylerin serum örneklerinde 3,8 kat ve tükürük örneklerinde ise 4,2 kat azalma tespit edildi.



Anatomik Alt Gruplar		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
Larenks	Tümör vs Eşlenik Normal Doku	1,57750	0,717	0,438
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	3,25750	0,435	0,313
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	6,65750	0,652	0,438
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	7,30250	0,674	0,344

Resim 38. Larenks tümörlü hastaların tümör ve eşlenik normal dokuları ile larenks tümörlü hastaların tümör ve sağlıklı mukozası, serum ve tükürük örneklerinin karşılaştırılmasında *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi (T: tümör, HM: Sağlıklı Mukoza, MN: Eşlenik Normal Doku, S: Serum)



Anatomik Alt Gruplar		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
Oral Kavite	Tümör vs Eşlenik Normal Doku	1,38750	0,600	0,406
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	2,03250	0,467	0,281
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	2,40500	0,500	0,344
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	2,49000	0,667	0,313

Resim 39. Oral kavite tümörlü hastaların tümör ve eşlenik normal dokuları ile oral kavite tümörlü hastaların tümör ve sağlıklı mukoza, serum ve tükürük örneklerinin karşılaştırılmasında *SETD2* geninin ΔC_t seviyelerinin ROC analizi (T: tümör, HM: Sağlıklı Mukoza, MN: Eşlenik Normal Doku, S: Serum)

Tablo 33. Anatomik tutulum bölgelerine göre özgüllük, duyarlılık, cut-off değerleri

Anatomik Alt Gruplar		Cut-off	Duyarlılık	Özgüllük
Parotis	<i>Tümör vs Eşlenik Normal Doku</i>	<i>3,69500*</i>	<i>0,929*</i>	<i>0,750*</i>
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	7,73750	0,714	0,406
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	7,97750	0,643	0,500
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	6,40500	0,429	0,313
Larenks	Tümör vs Eşlenik Normal Doku	1,57750	0,717	0,438
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	3,25750	0,435	0,313
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	6,65750	0,652	0,438
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	7,30250	0,674	0,344
Oral Kavite	Tümör vs Eşlenik Normal Doku	1,38750	0,600	0,406
	Tümör vs Sağlıklı Mukoza	2,03250	0,467	0,281
	Hasta Serum vs Sağlıklı Serum	2,40500	0,500	0,344
	Hasta Tükürük vs Sağlıklı Tükürük	2,49000	0,667	0,313

VI. TARTIŞMA

Baş-boyun kanserlerinin erken tanısı için standart bir test veya tarama yöntemi/biyobelirteç/uygulama yoktur. Bu durum hem ilk tanı için hem de tedavi sonrası takip edilen hastalarda rekürrenslerin saptanması için fizik muayenenin önemini daha da artırmaktadır. Çünkü baş-boyun kanserlerinde tanı genellikle her anatomik alt bölgeye özgü semptomlar ile başvuru sonrası kapsamlı kulak burun boğaz ve baş-boyun muayenesi sonrasında tespit edilen şüpheli lezyondan lokal anestezi veya genel anestezi altında alınan biyopsi materyalinin histopatolojik incelemesi ile konur. Fakat bulgu verip fizik muayene ile saptanabilecek duruma ulaşan baş-boyun tümörleri sıklıkla ileri evrede olmaktadır. Bu nedenle hastaların hem sağkalımını artırmak hem de tedavi ilişkili morbiditelerini azaltabilmek için moleküler biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

Baş-boyun kanserleri için hastalığın klinik yanıtını, nüksünü ya da hasta sağkalımını öngören, klinik pratikte rutin olarak kullanılabilecek bir biyobelirteç bulunmamaktadır. BBK'nin erken tespiti için yeni özgül biyobelirteçlerin tanımlanması sağkalım oranını büyük ölçüde arttırabilir ve prognostik belirteç olarak da yardımcı olabilir. Bu biyobelirteçler invaziv veya non-invaziv yöntemler ile tanımlanabilecek olan gen analizleri veya moleküler değişikliklerden elde edilebilecek adaylar olabilir. Literatürde baş-boyun kanserleri için tanıdan tedaviye ve hatta prognoz ve sağkalıma kadar öngörücü olabilecek moleküler değişikliklerin biyobelirteç olarak kullanılma potansiyelleri ile ilgili çalışmalar yapılmasına rağmen p16 dışında henüz rutin kullanıma girmiş bir biyobelirteç yoktur.

Biyobelirteç arayışı sürecindeki gelişmelerin klinik pratikte önemli etkilere sahip olacağı açıktır. Tümör baskılayıcı genlerin genetik ya da epigenetik mekanizmalardaki kusurlar sebebiyle sessizleşmesi biyobelirteç olarak erken tanıda çeşitli biyolojik sıvı ve biyopsi örneklerinde gerçekleştirilmesi yararlı olabilir. Primer tümör örneğinin DNA metilasyonu ve histon modifikasyon profillerinin oluşturulması, prognozun belirlenmesinde veya hastanın tedaviye yanıtını öngörmede önemli bir biyobelirteç olabilir (491).

Literatürde *SETD-2* geninin herhangi bir baş-boyun kanseri alt grubunda ekspresyonunun değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Fakat *SETD-2*'nin metillediği histon H3'ün metillenme alanındaki K36M mutasyonu baş-boyun kanserlerinde çalışılmıştır (492). H3K36M'nin metillenmesinin bozulması hücrel farklılaşmanın durmasına, karsinogenezin başlamasına neden olur (492). Papillon-Cavanagh ve ark.(493) da H3K36'daki metilasyon bozukluğunun baş-boyun kanserlerinde saptandığını bildirmişlerdir. Söz konusu çalışmada 63 baş-boyun kanserli (SCC) hastanın örnekleri üzerinde *SETD-2* geni ve ürünü çalışılmamış olmasına rağmen sonuçta *SETD-2* ekspresyonunun ve dolayısıyla H3K36'nın metilasyonunun

azalması ile aynı çıkarımlar elde edilebileceği düşünüldüğünde kendi çalışmamızdaki bulgular literatürde bu konuda yapılmış tek çalışma ile uyumlu olarak kabul edilebilir.

Yine *SETD-2* gibi H3K36 metilasyonunda rol alan ve SET alanı içeren bir metilleyici olan *NSDI* (Nuclear receptor-binding SET Domain protein1) mutasyonu baş-boyun SCC'de bildirilmiştir (494, 495). *NSD* ailesi enzimleri (*NSDI*, *NSD2/MMSET/WHSC1*, *NSD3/WHSC1L1*) memeli histon metil transferaz enzimlerinden oluşur ve H3K36'ya bir veya iki metil grubu transfer ederler (396). *NSDI*'in germline mutasyonu Sotos sendromunda da görülür (496). *NSDI*'deki fonksiyon kaybıyla sonuçlanan mutasyonlar akciğer kanserinde bildirilmişken, *NSD2*'deki fonksiyon artırıcı mutasyonlar lösemi ve multipl myelomda bildirilmiştir (497).

SETD-2 gen mutasyonu en ayrıntılı olarak berrak hücreli renal hücreli karsinomda (ccRCC) tanımlanmış olmakla birlikte farklı kanser türlerinde de bildirilmiştir (15, 17, 498-500). *SETD-2* mutasyonu endometrial kanserde, ccRCC'de (yaklaşık %20'sinde), mesane kanserinde ve kolorektal kanserlerde gösterilmiştir (501). *SETD-2*'deki dolaylı fonksiyon kaybı da bazı tümörler ile ilişkilendirilmiştir (502). Özellikle kanser hücrelerinde izlenen hücre boyutundaki artış konusuyla *SETD-2* ilişkisi araştırılmış ve hücre içi protein üretimini azaltarak *SETD-2*'nin boyut artışını engellediği gösterilmiştir (503). Bununla birlikte, regüle edilen karsinogenez ve hedef sinyal yollarındaki rolü büyük oranda belirlenememiştir.

Ho ve ark.(504) metastatik ccRCC hastalarında *SETD2* genindeki inaktive edici mutasyonların aynı zamanda alternatif ekzon kullanımına (*alternative splicing*) da sebep olduğunu ve H3K36me3 düzeylerinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yine Ho ve ark.(505) iki farklı ccRCC hastalarından oluşan kohortu dahil ettikleri çalışmalarında ilk kohortta *SETD-2* gen değişiklikleri ile sağkalım arasında anlamlı bir fark saptayamamışken ikinci kohortta azalmış H3K36 metilasyonu ile azalmış sağkalım ve kötü prognoz bildirmiştir.

Mar ve ark.(506) akut lenfoblastik lösemi hastalarının hücre kültürleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında *SETD-2* gen mutasyonlarının DNA hasarı yaparak etkili olan kemoterapötiklere karşı bir direnç sebep olduğunu saptamışlardır. Bu etkinin DNA hasar yanıtı (*DNA damage response-DDR*) yolu üzerinden gerçekleştiği düşünülmektedir (506).

Zeng ve ark.(507) in vitro deney ortamında akciğer adenokarsinom tümör hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmalarında *SETD-2* fonksiyon kaybının radyosensitiviteyi artırdığını saptamıştır.

Çoğunluğu ürogenital kanserlerden oluşan bir grup üzerinde yapılan çalışmada immünoterapi ile tedavi edilen hastalarda *SETD-2* mutasyon durumunun tedaviye yanıtı öngörmede bir belirteç olarak kullanılma potansiyeli üzerinde durulmuştur (501).

He ve ark.(508) *SETD-2* ekzozomal sirküle mRNA'sının tespitiyle, bir grup gen ile birlikte *SETD-2* geninin de ccRCC'de tanısal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Xie ve ark.(509) insan metastatik ccRCC hücre kültürlerinden elde edilen hücreler ile farelerde oluşturulan tümör modelinde *SETD2* fonksiyonu ve H3K36me3'ün matriks metalloproteinaz 1(MMP1) aracılığıyla uzak metastazı engellediğini saptamışlardır. Bu çalışma *SETD-2*'nin tanısal ve prognostik bir biyobelirteç olarak ccRCC'de kullanılabilirliğinin yanı sıra hedefe yönelik alternatif tedaviler için de değerlendirilebilir olduğunu ortaya koymuştur (509). Ayrıca renal hücreli karsinom tedavisinde özellikle de *SETD-2* kaybı/mutasyonu olan grupta PI3KB (fosfatidilinozitol 3-kinaz beta) inhibisyonunun umut verici sonuçları olabileceği üzerine in vitro ve in vivo çalışmalar literatürde bildirilmeye başlanmıştır (510).

Chen ve ark.(511) 153 mide kanseri hastasının tümör ve eşlenik normal dokularında *SETD-2* mRNA ekspresyonu ve *SETD-2* proteini düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında tümör dokusunda söz konusu parametreleri anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır. Tümör dokuları kendi içerisinde değerlendirildiğinde azalmış *SETD-2* ekspresyonunun daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve *SETD-2*'nin bu anlamda potansiyel bir biyobelirteç olduğu üzerinde durulmuştur (511). Bizim çalışmamızda da BBK'li hastaların tümör dokusunda eşlenik normal dokuya göre *SETD-2* gen ekspresyonunda azalma saptanmış fakat prognostik parametreler ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.

Kim ve ark.(512) cisplatin direnci kazanarak beyin metastazı yapmış küçük hücreli dışı akciğer kanseri hücrelerini farelere kalp içi enjeksiyon ile uygulamış ve metastatik hastalık gelişenlerin cisplatin direnci olanlarında yanlış anlamlı (*missense*) *SETD-2* mutasyonu varlığını göstermişlerdir. Bu bulgulara göre *SETD-2* mutasyonunun küçük hücreli dışı akciğer kanserinde cisplatin tedavisine dirençten sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır (512).

Li ve ark.(513) ise dietilnitrozamin ile farelerde oluşturulan hepatoselüler kanser (HCC) modelinde *SETD-2* geni silinmesinin mevcut tümör boyutunu artırdığını, tümör modeli dışında *SETD-2* silinmesinin lipid metabolizması üzerinden spontan HCC gelişimine neden olabileceğini saptamışlardır.

SETD-2 gen mutasyonu saptanan bireylerde aynı zamanda H3K36 metilasyonunda da azalma saptanmış ve bu durum gendeki mutasyonların fonksiyon kaybına sebep olduğunu göstermiştir (514). *SETD-2* gen mutasyonu aynı zamanda çocukluk çağı yüksek dereceli gliomalarında da bildirilmiştir (514). Pediatrik gliomlarda *SETD-2* mutasyonunun yüksek derece (*grade*) ile ilişkili olduğu ve H3 mutasyonları ile birlikteliği de ortaya konmuştur (515). Çok merkezli ve 125 hastadan oluşan bir çalışmada pediatrik yaş grubunda saptanan

medulloblastomlarda *SETD-2* gen mutasyonu araştırılmış fakat saptanamamıştır (516). H3K36M mutasyonu kondroblastomda ise gösterilmiştir (517).

Sonuçta, *SETD2*'nin farklı kanser tiplerinde de çoğunlukla tümör baskılayıcı özellikte olduğu ve gen işlevinin durdurulmasının hastalığın kötü prognozu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Tez çalışmamızda, tümör baskılayıcı özelliği bulunan *SETD2* gen ekspresyon düzeylerinin baş-boyun kanserlerinin erken tanısında ve hastalığın prognozunu öngörmede biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyeli araştırıldı. Çalışmamıza dahil edilen baş-boyun kanserli hastaların yaklaşık yarısında *SETD2* gen ekspresyonunda azalma (eşlenik normal dokuya göre) saptandı. Yapılan nicel istatistiksel analizler ile bu azalmanın ortalama 2,3 katlık bir farka denk geldiği tespit edildi. Dahil edilen hastaların yaklaşık çeyreklik kısmında ekspresyon artışı görülmesine rağmen, ekspresyon seviyelerindeki artma ve azalma ortalamaları dikkate alındığında *SETD2* genindeki azalmanın artmaya göre yaklaşık 10 kat daha fazla olduğu ve bu nedenle baş boyun karsinogenezindeki etkisinin daha fazla olacağı düşünülmüştür. Fakat BBK tanımlı hastaların tümör materyalleri ile sağlıklı kontrollerin normal mukoza örneklerine göre *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Ekspresyon düzeylerindeki bu farklılık *SETD2*'nin biyobelirteç olma potansiyeli açısından incelendiğinde nispeten yüksek duyarlılık saptanmasına rağmen düşük özgüllük görüldü. Bu durum *SETD2* geninin karsinogenez sürecinin başlatıcı faktörlerinden biri olduğunu değil, karsinogenez sürecinde tümör progresyonu ile ilişkili sekonder biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. BBK hastalarının serum ve tükürük örnekleri ile sağlıklı gönüllülerin serum ve tükürük örnekleri arasında da anlamlı farklılık saptanmamış olması bu düşüncüyü desteklemektedir. Yine tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların serum ve tükürük örnekleri ile sağlıklı bireylere ait serum ve tükürük örnekleri arasında *SETD2* gen ekspresyonunun biyobelirteç olarak kullanılabilmesi açısından yeterli duyarlılık ve özgüllük oranlarına ulaşamadı. Ayrıca, *SETD2* gen ekspresyon profilinin histopatoloji ve anatomik tutulum bölgeleri ile arasında istatistiksel anlamlılık gözlemlendi. Bu durum, *SETD2*'nin non-invaziv biyobelirteç ile kanser taramasından ziyade hastalığın alt tipini belirlemede ayırıcı bir biyobelirteç olabileceğini göstermektedir. İleri istatistiksel incelemelerde evre I hastalarda daha ileri evre hastalara göre *SETD2* gen ekspresyon düzeylerinin anlamlı derecede daha düşük olduğu saptandı. Bu bulgu daha fazla sayıda hasta grubu içeren çalışmalar ile de desteklenmesi halinde *SETD2* gen ekspresyon profilinin hastalığın evrelendirme değerlendirmesinde kullanılabilmesi açısından dikkat çekici bir sonuçtur.

Çalışmamızda anatomik alt gruplar arasında özellikle parotis tümörlü hastalarda *SETD2* gen ekspresyon düzeylerinin tanısal biyobelirteç olarak kullanılabilmesi açısından en yüksek özgüllük ve en yüksek duyarlılık oranları saptanmıştır. Hasta ve sağlıklı bireylerin serum ve tükürük örneklerinin ekspresyon durumları karşılaştırıldığında ise hasta bireylerin serum örneklerinde 3,8 kat ve tükürük örneklerinde ise 4,2 kat azalma tespit edildi. Daha fazla sayıda hasta ve gönüllü ile yapılacak ve hatta parotis yerleşimli tükürük bezi tümörü alt tiplerine göre de ayrımın irdelendiği çalışmalar ile de benzer sonuçlara ulaşılması halinde biyobelirteç potansiyeli açısından umut vericidir. Böylece, *SETD2* geninin ekspresyon seviyelerindeki azalma parotis tümörlerinin erken tanısında ve taramasında kullanılabilecek invaziv ve non-invaziv bir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir.

Özellikle oral kavitenin premalin lezyonlarından maliniteye dönüşüm sürecinde rol oynadığı bildirilen moleküler değişikliklerden olan heterozigozite kaybının 3p ve 9p için olduğunda oral kavite SCC gelişimi riskinin 3.8 kat arttığı, bunlara ek olarak 4p, 8p, 11q, 17p gibi ek kayıplar eklendiğinde ise bu riskin 33 kat kadar artabileceği bildirilmiştir (518). Çalışmamızda ise tüm hastaların tümör dokusunda eşlenik normal dokularına göre *SETD2*'nin ekspresyon seviyelerinin yaklaşık 2,3 kat, oral kavite SCC tanımlı hastaların ekspresyon seviyelerinde de 2,5 kat azalma olduğu tespit edildi. Bu durum *SETD2* geninin ekspresyon seviyesinde azalma gözlenen oral kavite SCC hasta grubunda literatürle uyumlu olarak mutasyon mekanizmasının etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda birincil amaç olarak *SETD2* gen ekspresyon değişikliklerinin BBK tanı / taramasında biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelinin belirlenmesi hedeflenmişken, ikincil amaç olarak ise *SETD2* gen ekspresyon durumunun hastalığın diğer klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini saptayıp prognoz ve nüks tayininde kullanılabilir biyobelirteç potansiyelini saptamak olarak belirlenmişti. Tez çalışmamız bu anlamda *SETD2* gen ekspresyon düzeylerini BBK'de değerlendiren ilk çalışmadır ve sonuçlarımız literatürde diğer kanser türleriyle yapılmış çalışma sonuçlarıyla da uyumlu olup ekspresyonda gözlenen azalmanın malign progresyonu desteklediği görülmüştür. Hasta alt gruplarının homojen dağılmaması (ağırlıklı olarak oral kavite, larenks ve parotis kanserli hastalardan oluşmaktaydı) bazı anatomik alt alanlar için (orofarenks ve hipofarenks) az sayıda hastanın dahil edilmiş olması ve ekspresyon seviyesinde artma olan veya değişiklik gözlenmeyen hastalarda bu durumu açıklayacak ek moleküler incelemelerin yapılamamış olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak kabul edilebilir. *SETD2* geninin ekspresyon seviyesindeki azalış durumu, baş-boyun karsinogenezindeki rolünü daha iyi anlamamız için diğer genler ve sinyal yollarıyla birlikte araştırılarak biyobelirteç potansiyeli ve moleküler mekanizması detaylı irdelenmelidir. *SETD2*

geninin ekspresyon seviyelerinin daha yüksek sayılı BBK hasta alt gruplarında incelenmesi ile daha etkili ve net sonuçlar alınacağını düşünmekteyiz.

VII. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

BBK hastalarında yapılacak daha geniş hasta içeren çalışmalar ile desteklendiği takdirde *SETD2* geninin, hastaların erken tanı ve taramasında invaziv veya non-invaziv biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Ayrıca *SETD2* geninin ekspresyon profili BBK’inde hastalığın evresini öngörmeye değerlendirilebilir. Nüks, uzak metastaz ve sağkalım gibi prognostik verileri öngörmedeki etkinliği açısından ise kohortumuzun takibi planlanmıştır.

Baş-boyun kanserlerinin moleküler biyolojisini anlamanın, toplumda bu konuda riskli bireyleri belirleyip yakın takibe almak, hastalık geliştirmiş olanlarda erken tanı sağlamak, tanı almış hastalarda tedavi tercihine yön vermek / tedaviye (cerrahi, radyoterapi veya kemoterapi) yanıtı öngörmek, yeni tedavi hedefleri belirlemek gibi değerli katkılar sağlayacağı göz ardı edilemez bir gerçektir. İleride yapılacak çalışmalar ile baş-boyun kanserlerinde post-translasyonel histon modifikasyonlarının, özellikle de *SETD2* aracılı H3K36 metilasyonunun ve buna bağlı olarak değişen kromatin yapısının gen ifadesi üzerine etkisiyle karsinogenez arasındaki ilişkinin anlaşılması mümkün olacaktır. Elde edilen sonuçlar sadece karsinogenez sürecinin anlaşılmasını değil aynı zamanda hem tanı-tarama hem tedavi modalitelerinden alınacak yanıtın kestirilmesi hem de hedefe yönelik geliştirilebilecek tedavilere odak oluşturması bakımından baş-boyun kanserli hastalar için umut olabilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. Reply. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e57.
2. Son E, Panwar A, Mosher CH, Lydiatt D. Cancers of the Major Salivary Gland. *J Oncol Pract*. 2018;14(2):99-108.
3. Kabzinski J, Maczynska M, Majsterek I. MicroRNA as a Novel Biomarker in the Diagnosis of Head and Neck Cancer. *Biomolecules*. 2021;11(6).
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
5. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33.
6. Windon MJ, D'Souza G, Rettig EM, Westra WH, van Zante A, Wang SJ, et al. Increasing prevalence of human papillomavirus-positive oropharyngeal cancers among older adults. *Cancer*. 2018;124(14):2993-9.
7. Fung SY, Lam JW, Chan KC. Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol*. 2016;5(2):18.
8. Horton JD, Knochelmann HM, Day TA, Paulos CM, Neskey DM. Immune Evasion by Head and Neck Cancer: Foundations for Combination Therapy. *Trends Cancer*. 2019;5(4):208-32.
9. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *Oncologist*. 2010;15(9):994-1001.
10. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
11. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature*. 2000;403(6765):41-5.
12. Bhattacharya S, Reddy D, Zhang N, Li H, Workman JL. Elevated levels of the methyltransferase SETD2 causes transcription and alternative splicing changes resulting in oncogenic phenotypes. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:945668.
13. Yuan H, Li N, Fu D, Ren J, Hui J, Peng J, et al. Histone methyltransferase SETD2 modulates alternative splicing to inhibit intestinal tumorigenesis. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3375-91.
14. Vakoc CR, Sachdeva MM, Wang H, Blobel GA. Profile of histone lysine methylation across transcribed mammalian chromatin. *Mol Cell Biol*. 2006;26(24):9185-95.
15. Li J, Kluiver J, Osinga J, Westers H, van Werkhoven MB, Seelen MA, et al. Functional Studies on Primary Tubular Epithelial Cells Indicate a Tumor Suppressor Role of SETD2 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Neoplasia*. 2016;18(6):339-46.
16. Edmunds JW, Mahadevan LC, Clayton AL. Dynamic histone H3 methylation during gene induction: HYPB/Setd2 mediates all H3K36 trimethylation. *EMBO J*. 2008;27(2):406-20.
17. Al Sarakbi W, Sasi W, Jiang WG, Roberts T, Newbold RF, Mokbel K. The mRNA expression of SETD2 in human breast cancer: correlation with clinico-pathological parameters. *BMC Cancer*. 2009;9:290.
18. Li F, Mao G, Tong D, Huang J, Gu L, Yang W, et al. The histone mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutS α . *Cell*. 2013;153(3):590-600.
19. Zhu K, Lei PJ, Ju LG, Wang X, Huang K, Yang B, et al. SPOP-containing complex regulates SETD2 stability and H3K36me3-coupled alternative splicing. *Nucleic Acids Res*. 2017;45(1):92-105.
20. Guo R, Zheng L, Park JW, Lv R, Chen H, Jiao F, et al. BS69/ZMYND11 reads and connects histone H3.3 lysine 36 trimethylation-decorated chromatin to regulated pre-mRNA processing. *Mol Cell*. 2014;56(2):298-310.
21. Winn DM, Pickle LW. Smokeless tobacco and cancer in women: implications for cancer research. *Women Health*. 1986;11(3-4):253-66.
22. Mourad M, Jetmore T, Jategaonkar AA, Moubayed S, Moshier E, Urken ML. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(12):2562-72.
23. Global Burden of Disease Cancer C, Kocarnik JM, Compton K, Dean FE, Fu W, Gaw BL, et al. Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups From 2010 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA Oncol*. 2022;8(3):420-44.
24. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1749-68.

25. Gandini S, Botteri E, Iodice S, Boniol M, Lowenfels AB, Maisonneuve P, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2008;122(1):155-64.
26. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679-90.
27. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-89.
28. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;165(7):814-20.
29. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shagina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(4):696-703.
30. Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol*. 2019;30(5):744-56.
31. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):541-50.
32. Fortin A, Wang CS, Vigneault E. Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1062-9.
33. Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*. 2014;14:187.
34. Jamal A, King BA, Neff LJ, Whitmill J, Babb SD, Graffunder CM. Current Cigarette Smoking Among Adults - United States, 2005-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(44):1205-11.
35. Friedmann PD. Alcohol use in adults. *N Engl J Med*. 2013;368(17):1655-6.
36. Hashibe M, Hunt J, Wei M, Buys S, Gren L, Lee YC. Tobacco, alcohol, body mass index, physical activity, and the risk of head and neck cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) cohort. *Head Neck*. 2013;35(7):914-22.
37. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.
38. Shaw R, Beasley N. Aetiology and risk factors for head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016;130(S2):S9-S12.
39. Weber ME, Yiannias JA, Hougeir FG, Kyle A, Noble BN, Landry AM, et al. Intraoral metal contact allergy as a possible risk factor for oral squamous cell carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(6):389-94.
40. Perry BJ, Zammit AP, Lewandowski AW, Bashford JJ, Dragovic AS, Perry EJ, et al. Sites of origin of oral cavity cancer in nonsmokers vs smokers: possible evidence of dental trauma carcinogenesis and its importance compared with human papillomavirus. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(1):5-11.
41. Centers for Disease C, Prevention. Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:258-61.
42. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, Xiao W, Kahle L, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA*. 2012;307(7):693-703.
43. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6):djv086.
44. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68(33):724-8.
45. Cancer Genome Atlas N. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517(7536):576-82.
46. Scheffner M, Huibregtse JM, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993;75(3):495-505.
47. Dyson N, Howley PM, Munger K, Harlow E. The human papilloma virus-16 E7 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*. 1989;243(4893):934-7.
48. Ho PS, Ko YC, Yang YH, Shieh TY, Tsai CC. The incidence of oropharyngeal cancer in Taiwan: an endemic betel quid chewing area. *J Oral Pathol Med*. 2002;31(4):213-9.

49. Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D, et al. Habitual risk factors for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(6):986-93.
50. Lee YA, Li S, Chen Y, Li Q, Chen CJ, Hsu WL, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck.* 2019;41(1):92-102.
51. Mathur P, Sathishkumar K, Chaturvedi M, Das P, Sudarshan KL, Santhappan S, et al. Cancer Statistics, 2020: Report From National Cancer Registry Programme, India. *JCO Glob Oncol.* 2020;6:1063-75.
52. Sharan RN, Mehrotra R, Choudhury Y, Asotra K. Association of betel nut with carcinogenesis: revisit with a clinical perspective. *PLoS One.* 2012;7(8):e42759.
53. Beddok A, Krieger S, Castera L, Stoppa-Lyonnet D, Thariat J. Management of Fanconi Anemia patients with head and neck carcinoma: Diagnosis and treatment adaptation. *Oral Oncol.* 2020;108:104816.
54. Birkeland AC, Auerbach AD, Sanborn E, Parashar B, Kuhel WI, Chandrasekharappa SC, et al. Postoperative clinical radiosensitivity in patients with fanconi anemia and head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(9):930-4.
55. Butt FM, Chindia ML, Rana F. Oral squamous cell carcinoma in human immunodeficiency virus positive patients: clinicopathological audit. *J Laryngol Otol.* 2012;126(3):276-8.
56. Simard EP, Pfeiffer RM, Engels EA. Spectrum of cancer risk late after AIDS onset in the United States. *Arch Intern Med.* 2010;170(15):1337-45.
57. Weng X, Xing Y, Cheng B. Multiple and Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity After Graft-Versus-Host Disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(9):1899-905.
58. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol.* 2010;39(1):182-96.
59. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):341-50.
60. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med.* 2013;368(4):351-64.
61. Osazuwa-Peters N, Adjei Boakye E, Chen BY, Tobo BB, Varvares MA. Association Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Survival, Smoking at Diagnosis, and Marital Status. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;144(1):43-50.
62. Alberg AJ, Worley ML, Tooze JA, Hatcher JL, Carpenter MJ, Day TA, et al. The Validity of Self-reported Recent Smoking in Head and Neck Cancer Surgical Patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(6):990-5.
63. Farsi NJ, El-Zein M, Gaied H, Lee YC, Hashibe M, Nicolau B, et al. Sexual behaviours and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(6):1036-46.
64. Galeone C, Tavani A, Pelucchi C, Turati F, Winn DM, Levi F, et al. Coffee and tea intake and risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(7):1723-36.
65. Hildebrand JS, Patel AV, McCullough ML, Gaudet MM, Chen AY, Hayes RB, et al. Coffee, tea, and fatal oral/pharyngeal cancer in a large prospective US cohort. *Am J Epidemiol.* 2013;177(1):50-8.
66. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
67. Osazuwa-Peters N, Simpson MC, Zhao L, Boakye EA, Olomukoro SI, Deshields T, et al. Suicide risk among cancer survivors: Head and neck versus other cancers. *Cancer.* 2018;124(20):4072-9.
68. Bashir A, Kumar D, Dewan D, Sharma R. Quality of life of head and neck cancer patients before and after cancer-directed treatment - A longitudinal study. *J Cancer Res Ther.* 2020;16(3):500-7.
69. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):293-303.
70. Ness KK, Wogksch MD. Frailty and aging in cancer survivors. *Transl Res.* 2020;221:65-82.
71. Bras L, Driessen D, de Vries J, Festen S, van der Laan B, van Leeuwen BL, et al. Patients with head and neck cancer: Are they frailer than patients with other solid malignancies? *Eur J Cancer Care (Engl).* 2020;29(1):e13170.
72. Fu TS, Sklar M, Cohen M, de Almeida JR, Sawka AM, Alibhai SMH, et al. Is Frailty Associated With Worse Outcomes After Head and Neck Surgery? A Narrative Review. *Laryngoscope.* 2020;130(6):1436-42.
73. Abt NB, Xie Y, Puram SV, Richmon JD, Varvares MA. Frailty index: Intensive care unit complications in head and neck oncologic regional and free flap reconstruction. *Head Neck.* 2017;39(8):1578-85.
74. Fancy T, Huang AT, Kass JI, Lamarre ED, Tassone P, Mantravadi AV, et al. Complications, Mortality, and Functional Decline in Patients 80 Years or Older Undergoing Major Head and Neck Ablation and Reconstruction. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(12):1150-7.
75. Goldstein DP, Sklar MC, de Almeida JR, Gilbert R, Gullane P, Irish J, et al. Frailty as a predictor of outcomes in patients undergoing head and neck cancer surgery. *Laryngoscope.* 2020;130(5):E340-E5.

76. Nieman CL, Pitman KT, Tufaro AP, Eisele DW, Frick KD, Gourin CG. The effect of frailty on short-term outcomes after head and neck cancer surgery. *Laryngoscope*. 2018;128(1):102-10.
77. Pitts KD, Arteaga AA, Stevens BP, White WC, Su D, Spankovich C, et al. Frailty as a Predictor of Postoperative Outcomes among Patients with Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(4):664-71.
78. Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):157.
79. Thomas CM, Sklar MC, Su J, Xu W, De Almeida JR, Alibhai SMH, et al. Longitudinal Assessment of Frailty and Quality of Life in Patients Undergoing Head and Neck Surgery. *Laryngoscope*. 2021;131(7):E2232-E42.
80. Pottel L, Lycke M, Boterberg T, Pottel H, Goethals L, Duprez F, et al. Serial comprehensive geriatric assessment in elderly head and neck cancer patients undergoing curative radiotherapy identifies evolution of multidimensional health problems and is indicative of quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(3):401-12.
81. Hortense FTP, Bergerot CD, Domenico EBL. Quality of life, anxiety and depression in head and neck cancer patients: a randomized clinical trial. *Rev Esc Enferm USP*. 2020;54:e03546.
82. Lee KJ, Abemayor E, Sayre J, Bhuta S, Kirsch C. Determination of perineural invasion preoperatively on radiographic images. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(2):275-80.
83. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):951-62.
84. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head Neck*. 2002;24(2):165-80.
85. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer*. 1998;82(7):1367-75.
86. Baden E. Prevention of cancer of the oral cavity and pharynx. *CA Cancer J Clin*. 1987;37(1):49-62.
87. Ju DM. On the etiology of cancer of the lower lip. *Plast Reconstr Surg*. 1973;52(2):151-4.
88. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(21):1600-8.
89. Spector ME, Wilson KF, Light E, McHugh JB, Bradford CR. Clinical and pathologic predictors of recurrence and survival in spindle cell squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;145(2):242-7.
90. de Sampaio Goes FC, Oliveira DT, Dorta RG, Nishimoto IN, Landman G, Kowalski LP. Prognoses of oral basaloid squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma: a comparison. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):83-6.
91. Akrish S, Eskander-Hashoul L, Rachmiel A, Ben-Izhak O. Clinicopathologic analysis of verrucous hyperplasia, verrucous carcinoma and squamous cell carcinoma as part of the clinicopathologic spectrum of oral proliferative verrucous leukoplakia: A literature review and analysis. *Pathol Res Pract*. 2019;215(12):152670.
92. Tay GC, Iyer NG, Ong WS, Tai D, Ang MK, Ha TC, et al. Outcomes and Prognostic Factors of Radiation-Induced and De Novo Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(5):880-7.
93. Weber RS, Palmer JM, el-Naggar A, McNeese MD, Guillaumondegui OM, Byers RM. Minor salivary gland tumors of the lip and buccal mucosa. *Laryngoscope*. 1989;99(1):6-9.
94. Zitsch RP, 3rd, Park CW, Renner GJ, Rea JL. Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;113(5):589-96.
95. Baumann D, Robb G. Lip reconstruction. *Semin Plast Surg*. 2008;22(4):269-80.
96. Denadai R, Raposo-Amaral CE, Buzzo CL, Raposo-Amaral CA. Functional lower lip reconstruction with the modified Bernard-Webster flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2015;68(11):1522-8.
97. Eicher SA, Overholt SM, el-Naggar AK, Byers RM, Weber RS. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122(6):634-8.
98. Close LG, Merkel M, Burns DK, Schaefer SD. Computed tomography in the assessment of mandibular invasion by intraoral carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1986;95(4 Pt 1):383-8.
99. Overholt SM, Eicher SA, Wolf P, Weber RS. Prognostic factors affecting outcome in lower gingival carcinoma. *Laryngoscope*. 1996;106(11):1335-9.
100. Goldenberg D, Ardekian L, Rachmiel A, Peled M, Joachims HZ, Laufer D. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head Neck*. 2000;22(2):190-4.
101. Maxwell JH, Thompson LD, Brandwein-Gensler MS, Weiss BG, Canis M, Purgina B, et al. Early Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: Sampling of Margins From Tumor Bed and Worse Local Control. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(12):1104-10.

102. Ganly I, Patel S, Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue--clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer*. 2012;118(1):101-11.
103. Zandoni DK, Migliacci JC, Xu B, Katabi N, Montero PH, Ganly I, et al. A Proposal to Redefine Close Surgical Margins in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(6):555-60.
104. Patel TD, Vazquez A, Marchiano E, Sanghvi S, Eloy JA, Baredes S, et al. Efficacy of Elective Neck Dissection in T1/T2N0M0 Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155(4):588-97.
105. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kere R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck*. 1997;19(1):14-9.
106. Shack RB. Carcinoma of the tongue and tonsil (oropharynx). *Surg Clin North Am*. 1986;66(1):83-96.
107. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Leshno M, Abergel A, Gutfeld O, et al. Elective Neck Dissection vs Observation in Early-Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue With No Clinically Apparent Lymph Node Metastasis in the Neck: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(9):857-65.
108. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck*. 1993;15(4):308-12.
109. Morris LG, Patel SG, Shah JP, Ganly I. Squamous cell carcinoma of the oral tongue in the pediatric age group: a matched-pair analysis of survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(7):697-701.
110. Huang CJ, Chao KS, Tsai J, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ, et al. Cancer of retromolar trigone: long-term radiation therapy outcome. *Head Neck*. 2001;23(9):758-63.
111. Shaha AR, Spiro RH, Shah JP, Strong EW. Squamous carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg*. 1984;148(4):455-9.
112. Rodgers LW, Jr., Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck*. 1993;15(1):16-9.
113. Jing J, Li L, He W, Sun G. Prognostic predictors of squamous cell carcinoma of the buccal mucosa with negative surgical margins. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(6):896-901.
114. Diaz EM, Jr., Holsinger FC, Zuniga ER, Roberts DB, Sorensen DM. Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa: one institution's experience with 119 previously untreated patients. *Head Neck*. 2003;25(4):267-73.
115. Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, Garden AS, Wolf P, Carrillo R, et al. Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome. *Laryngoscope*. 1995;105(11):1155-60.
116. Lin HW, Bhattacharyya N. Survival impact of treatment options for papillary microcarcinoma of the thyroid. *Laryngoscope*. 2009;119(10):1983-7.
117. Montes DM, Carlson ER, Fernandes R, Ghali GE, Lubek J, Ord R, et al. Oral maxillary squamous carcinoma: an indication for neck dissection in the clinically negative neck. *Head Neck*. 2011;33(11):1581-5.
118. Luryi AL, Chen MM, Mehra S, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Treatment Factors Associated With Survival in Early-Stage Oral Cavity Cancer: Analysis of 6830 Cases From the National Cancer Data Base. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141(7):593-8.
119. Graboyes EM, Gross J, Kallogjeri D, Piccirillo JF, Al-Gilani M, Stadler ME, et al. Association of Compliance With Process-Related Quality Metrics and Improved Survival in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(5):430-7.
120. Buchakjian MR, Tasche KK, Robinson RA, Pagedar NA, Sperry SM. Association of Main Specimen and Tumor Bed Margin Status With Local Recurrence and Survival in Oral Cancer Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(12):1191-8.
121. Ebrahimi A, Murali R, Gao K, Elliott MS, Clark JR. The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer*. 2011;117(19):4460-7.
122. Ho AS, Kim S, Tighiouart M, Gudino C, Mita A, Scher KS, et al. Metastatic Lymph Node Burden and Survival in Oral Cavity Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(31):3601-9.
123. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(3):915-22.
124. Lemieux A, Kedarisetty S, Raju S, Orosco R, Coffey C. Lymph Node Yield as a Predictor of Survival in Pathologically Node Negative Oral Cavity Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(3):465-72.
125. Fakhry C, Westra WH, Wang SJ, van Zante A, Zhang Y, Rettig E, et al. The prognostic role of sex, race, and human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck squamous cell cancer. *Cancer*. 2017;123(9):1566-75.
126. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.

127. Armstrong WB, Netterville JL. Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. *Otolaryngol Clin North Am*. 1995;28(4):685-99.
128. de Bakker BS, de Bakker HM, Soerdjbalie-Maikoe V, Dikkers FG. The development of the human hyoid-larynx complex revisited. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1829-34.
129. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(2):93-9.
130. Pressman J, Dowdy A, Libby R, Fields M. Further studies upon the submucosal compartments and lymphatics of the larynx by the injection of dyes and radioisotopes. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1956;65(4):963-80.
131. Kirchner JA, Cornog JL, Jr., Holmes RE. Transglottic cancer. Its growth and spread within the larynx. *Arch Otolaryngol*. 1974;99(4):247-51.
132. Weinstein GS, Laccourreye O, Brasnu D, Tucker J, Montone K. Reconsidering a paradigm: the spread of supraglottic carcinoma to the glottis. *Laryngoscope*. 1995;105(10):1129-33.
133. Prades JM, Peoc'h M, Petcu C, Karkas A, Dumollard JM, Gavid M. The anterior commissure of the human larynx revisited. *Surg Radiol Anat*. 2017;39(8):871-6.
134. Kirchner JA. Pathways and pitfalls in partial laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1984;93(4 Pt 1):301-5.
135. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116(9 Pt 2 Suppl 111):1-13.
136. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health*. 2001;27(4):233-9.
137. Ramsey T, Guo E, Svider PF, Lin H, Syeda S, Raza SN, et al. Laryngeal cancer: Global socioeconomic trends in disease burden and smoking habits. *Laryngoscope*. 2018;128(9):2039-53.
138. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *J Intern Med*. 2002;252(3):206-24.
139. Menvielle G, Luce D, Goldberg P, Bugel I, Leclerc A. Smoking, alcohol drinking and cancer risk for various sites of the larynx and hypopharynx. A case-control study in France. *Eur J Cancer Prev*. 2004;13(3):165-72.
140. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Takes RP, Silver CE, Paccagnella D, Rinaldo A, et al. Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head Neck*. 2013;35(12):1814-8.
141. Morrison MD. Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988;99(4):370-3.
142. Francis DO, Maynard C, Weymuller EA, Reiber G, Merati AL, Yueh B. Reevaluation of gastroesophageal reflux disease as a risk factor for laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2011;121(1):102-5.
143. Galli J, Cammarota G, Calo L, Agostino S, D'Ugo D, Cianci R, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2002;112(10):1861-5.
144. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2014;15(12):1319-31.
145. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2010;82(6):1017-23.
146. Stephen JK, Chen KM, Shah V, Havard S, Lu M, Schweitzer VP, et al. Human papillomavirus outcomes in an access-to-care laryngeal cancer cohort. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(5):730-8.
147. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ*. 1996;313(7059):716-21.
148. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, de Miguel-Luken V, Munoz-Galvan S, Lopez-Guerra JL, Mateos JC, et al. MAP17 (PDZKIP1) as a novel prognostic biomarker for laryngeal cancer. *Oncotarget*. 2015;6(14):12625-36.
149. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Carnero A. A genetic view of laryngeal cancer heterogeneity. *Cell Cycle*. 2016;15(9):1202-12.
150. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(2):157-60.
151. El-Naggar AK, Chan JKC, Takata T, Grandis JR, Slootweg PJ. The fourth edition of the head and neck World Health Organization blue book: editors' perspectives. *Hum Pathol*. 2017;66:10-2.
152. Bryne M, Jenssen N, Boysen M. Histological grading in the deep invasive front of T1 and T2 glottic squamous cell carcinomas has high prognostic value. *Virchows Arch*. 1995;427(3):277-81.

153. Zarovna E, Black C. Distinguishing pseudoepitheliomatous hyperplasia from squamous cell carcinoma in mucosal biopsy specimens from the head and neck. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(8):1032-6.
154. Wenig BM. Necrotizing sialometaplasia of the larynx. A report of two cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(5):609-13.
155. Echanique KA, Desai SV, Marchiano E, Spinazzi EF, Strojan P, Baredes S, et al. Laryngeal Verrucous Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;156(1):38-45.
156. Lopez F, Williams MD, Cardesa A, Hunt JL, Strojan P, Rinaldo A, et al. How phenotype guides management of non-conventional squamous cell carcinomas of the larynx? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(7):2709-26.
157. Ferlito A. Diagnosis and treatment of verrucous squamous cell carcinoma of the larynx: a critical review. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94(6 Pt 1):575-9.
158. O'Sullivan B, Warde P, Keane T, Irish J, Cummings B, Payne D. Outcome following radiotherapy in verrucous carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(3):611-7.
159. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(12):1024-35.
160. Paulino AF, Singh B, Shah JP, Huvos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope.* 2000;110(9):1479-82.
161. Ricciardiello F, Caraglia M, Iorio B, Abate T, Boccellino M, Colella G, et al. Aggressiveness pattern and second primary tumor risk associated with basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *Oncotarget.* 2017;8(56):95791-8.
162. Linton OR, Moore MG, Brigrance JS, Gordon CA, Summerlin DJ, McDonald MW. Prognostic significance of basaloid squamous cell carcinoma in head and neck cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(12):1306-11.
163. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(2):153-70.
164. Dubal PM, Marchiano E, Kam D, Dutta R, Kalyoussef E, Baredes S, et al. Laryngeal spindle cell carcinoma: A population-based analysis of incidence and survival. *Laryngoscope.* 2015;125(12):2709-14.
165. Olsen KD, Lewis JE, Suman VJ. Spindle cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997;116(1):47-52.
166. Bice TC, Tran V, Merkley MA, Newlands SD, van der Sloot PG, Wu S, et al. Disease-Specific Survival with Spindle Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153(6):973-80.
167. Dubal PM, Unsal AA, Echanique KA, Vazquez A, Reder LS, Baredes S, et al. Laryngeal adenosquamous carcinoma: A population-based perspective. *Laryngoscope.* 2016;126(4):858-63.
168. Alos L, Castillo M, Nadal A, Caballero M, Mallofre C, Palacin A, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology.* 2004;44(6):570-9.
169. Passon P, Tessitori G, Lombardo M, Callea S, Poli P. Long-surviving case of adenosquamous carcinoma of the larynx: case report and review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2005;25(5):301-3.
170. Gonzalez-Vela MC, Val-Bernal JF, Mayorga M, Zaldumbide L, Bascones M. Adenoid squamous cell carcinoma of the larynx: an uncommon histological variant of squamous cell carcinoma. *APMIS.* 2006;114(6):470-3.
171. Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Putzi MJ. Papillary squamous cell carcinoma versus verrucous squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1999;108(3):318-22.
172. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, Wang H, Ma XJ, Luo Y, 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(9):1349-56.
173. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, Stelow EB. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(11):1720-4.
174. Thompson LD, Wenig BM, Heffner DK, Gnepp DR. Exophytic and papillary squamous cell carcinomas of the larynx: A clinicopathologic series of 104 cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;120(5):718-24.
175. Ferlito A, Weiss LM, Rinaldo A, Carbone A, Devaney KO, MacMillan C, et al. Clinicopathological consultation. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx hypopharynx, and trachea. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1997;106(5):437-44.
176. MacMillan C, Kapadia SB, Finkelstein SD, Nalesnik MA, Barnes L. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx and hypopharynx: study of eight cases with relationship to Epstein-Barr virus and p53 gene alterations, and review of the literature. *Hum Pathol.* 1996;27(11):1172-9.
177. Coskun BU, Cinar U, Sener BM, Dadas B. Lymphoepithelial carcinoma of the larynx. *Auris Nasus Larynx.* 2005;32(2):189-93.

178. Testa D, Galli V, de Rosa G, Iovine R, Staibano S, Somma P, et al. Clinical and prognostic aspects of laryngeal clear cell carcinoma. *J Laryngol Otol*. 2005;119(12):991-4.
179. Hellquist H, French CA, Bishop JA, Coca-Pelaz A, Propst EJ, Paiva Correia A, et al. NUT midline carcinoma of the larynx: an international series and review of the literature. *Histopathology*. 2017;70(6):861-8.
180. Garas J, McGuirt WF, Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol*. 2006;27(1):1-4.
181. Gregor RT. Ventriculosaccular carcinoma of the larynx. *S Afr J Surg*. 1990;28(3):86-8.
182. Celin SE, Johnson J, Curtin H, Barnes L. The association of laryngoceles with squamous cell carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*. 1991;101(5):529-36.
183. Redaelli de Zinis LO, Nicolai P, Tomenzoli D, Ghizzardi D, Trimarchi M, Cappiello J, et al. The distribution of lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinoma: therapeutic implications. *Head Neck*. 2002;24(10):913-20.
184. Spriano G, Piantanida R, Pellini R, Muscatello L. Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience. *Head Neck*. 2003;25(2):97-102.
185. Esposito ED, Motta S, Cassiano B, Motta G. Occult lymph node metastases in supraglottic cancers of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124(3):253-7.
186. Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3). *Head Neck*. 2000;22(4):386-92.
187. Hicks WL, Jr., Kollmorgen DR, Kuriakose MA, Orner J, Bakamjian VY, Winston J, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;121(1):57-61.
188. Ferlito A, Silver CE, Rinaldo A. Selective neck dissection (IIA, III): a rational replacement for complete functional neck dissection in patients with N0 supraglottic and glottic squamous carcinoma. *Laryngoscope*. 2008;118(4):676-9.
189. Buckley JG, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypopharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. *Head Neck*. 2000;22(4):380-5.
190. Waldfahrer F, Hauptmann B, Iro H. [Lymph node metastasis of glottic laryngeal carcinoma]. *Laryngorhinootologie*. 2005;84(2):96-100.
191. Dahm JD, Sessions DG, Paniello RC, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope*. 1998;108(5):741-6.
192. Harrison DF. The pathology and management of subglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80(1):6-12.
193. Lamprecht J, Lamprecht A, Kurten-Rothes R. [Mediastinal involvement in cancers of the subglottis, hypopharynx and cervical esophagus]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1987;66(2):88-90.
194. 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(6):1079-87.
195. Garavello W, Ciardo A, Spreafico R, Gaini RM. Risk factors for distant metastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(7):762-6.
196. Oosterkamp S, de Jong JM, Van den Ende PL, Manni JJ, Dehing-Oberije C, Kremer B. Predictive value of lymph node metastases and extracapsular extension for the risk of distant metastases in laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2006;116(11):2067-70.
197. Chu EA, Kim YJ. Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):673-95, v.
198. Taha MS, Hassan O, Amir M, Taha T, Riad MA. Diffusion-weighted MRI in diagnosing thyroid cartilage invasion in laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(9):2511-6.
199. Becker M, Zbaren P, Laeng H, Stoupis C, Porcellini B, Vock P. Neoplastic invasion of the laryngeal cartilage: comparison of MR imaging and CT with histopathologic correlation. *Radiology*. 1995;194(3):661-9.
200. Castelijns JA, Becker M, Hermans R. Impact of cartilage invasion on treatment and prognosis of laryngeal cancer. *Eur Radiol*. 1996;6(2):156-69.
201. Zanation AM, Sutton DK, Couch ME, Weissler MC, Shockley WW, Shores CG. Use, accuracy, and implications for patient management of [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission/computerized tomography for head and neck tumors. *Laryngoscope*. 2005;115(7):1186-90.
202. Bradley PJ. Treatment of the patient with upper airway obstruction caused by cancer of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(5):737-41.
203. Narula AA, Sheppard IJ, West K, Bradley PJ. Is emergency laryngectomy a waste of time? *Am J Otolaryngol*. 1993;14(1):21-3.

204. Yotakis J, Davris S, Kontozoglou T, Adamopoulos G. Evaluation of risk factors for stomal recurrence after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21(2):135-8.
205. Sadri M, McMahon J, Parker A. Management of laryngeal dysplasia: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(9):843-52.
206. Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2008;117(1):74-9.
207. Weller MD, Nankivell PC, McConkey C, Paleri V, Mehanna HM. The risk and interval to malignancy of patients with laryngeal dysplasia; a systematic review of case series and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2010;35(5):364-72.
208. Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, Jarboe J, Bunting G, Spanou K. Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(4):293-8.
209. Ahn A, Wang L, Slaughter JC, Nguyen AM, Ossoff RH, Francis DO. Serial full-thickness excision of dysplastic vocal fold leukoplakia: Diagnostic or therapeutic? *Laryngoscope.* 2016;126(4):923-7.
210. Schweinfurth JM, Powitzky E, Ossoff RH. Regression of laryngeal dysplasia after serial microflap excision. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(9):811-4.
211. Burns JA, Friedman AD, Lutch MJ, Hillman RE, Zeitels SM. Value and utility of 532 nanometre pulsed potassium-titanyl-phosphate laser in endoscopic laryngeal surgery. *J Laryngol Otol.* 2010;124(4):407-11.
212. Koss SL, Baxter P, Panossian H, Woo P, Pitman MJ. Serial in-office laser treatment of vocal fold leukoplakia: Disease control and voice outcomes. *Laryngoscope.* 2017;127(7):1644-51.
213. Damm M, Sittel C, Streppel M, Eckel HE. Transoral CO2 laser for surgical management of glottic carcinoma in situ. *Laryngoscope.* 2000;110(7):1215-21.
214. Kazi R, Venkitaraman R, Johnson C, Prasad V, Clarke P, Newbold K, et al. Prospective, longitudinal electroglottographic study of voice recovery following accelerated hypofractionated radiotherapy for T1/T2 larynx cancer. *Radiother Oncol.* 2008;87(2):230-6.
215. McCoul ED, Har-El G. Meta-analysis of impaired vocal cord mobility as a prognostic factor in T2 glottic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135(5):479-86.
216. Bhateja P, Ward MC, Hunter GH, Greskovich JF, Reddy CA, Nwizu TI, et al. Impaired vocal cord mobility in T2N0 glottic carcinoma: Suboptimal local control with Radiation alone. *Head Neck.* 2016;38(12):1832-6.
217. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17(3):449-56.
218. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer.* 1995;75(6):1343-53.
219. Larson JT, Adams GL, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990;103(1):14-24.
220. Kotwall C, Razack MS, Sako K, Rao U. Multiple primary cancers in squamous cell cancer of the head and neck. *J Surg Oncol.* 1989;40(2):97-9.
221. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer.* 1953;6(5):963-8.
222. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, et al. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. *Cancer Res.* 1996;56(11):2488-92.
223. Bedi GC, Westra WH, Gabrielson E, Koch W, Sidransky D. Multiple head and neck tumors: evidence for a common clonal origin. *Cancer Res.* 1996;56(11):2484-7.
224. Jorgensen K, Godballe C, Hansen O, Bastholt L. Cancer of the larynx--treatment results after primary radiotherapy with salvage surgery in a series of 1005 patients. *Acta Oncol.* 2002;41(1):69-76.
225. Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1378-86.
226. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy: a multivariate analysis of variables potentially influencing local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(4):605-11.
227. Marshak G, Brenner B, Shvero J, Shapira J, Ophir D, Hochman I, et al. Prognostic factors for local control of early glottic cancer: the Rabin Medical Center retrospective study on 207 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(5):1009-13.
228. Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, et al. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1387-94.

229. Warner L, Lee K, Homer JJ. Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T2 glottic squamous cell carcinoma: a systematic review of local control outcomes. *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):629-36.
230. Stutsman AC, McGavran MH. Ultraconservative management of superficially invasive epidermoid carcinoma of the true vocal cord. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1971;80(4):507-12.
231. Thomas JV, Olsen KD, Neel HB, 3rd, DeSanto LW, Suman VJ. Early glottic carcinoma treated with open laryngeal procedures. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;120(3):264-8.
232. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, Yu P, Zanaret M. Partial frontolateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope*. 2001;111(4 Pt 1):663-8.
233. Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases. *Head Neck*. 2015;37(6):889-95.
234. Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2014;36(5):652-9.
235. Canis M, Martin A, Ihler F, Wolff HA, Kron M, Matthias C, et al. Transoral laser microsurgery in treatment of pT2 and pT3 glottic laryngeal squamous cell carcinoma - results of 391 patients. *Head Neck*. 2014;36(6):859-66.
236. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RM, Kron M. Impact of anterior commissure involvement on local control of early glottic carcinoma treated by laser microresection. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1485-91.
237. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(2):82-8.
238. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2001;19(20):4029-36.
239. Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, Bini B, Paiar F, Gallo O. Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(4):777-85.
240. Gorphe P, Blanchard P, Breuskin I, Temam S, Tao Y, Janot F. Vocal fold mobility as the main prognostic factor of treatment outcomes and survival in stage II squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Laryngol Otol*. 2015;129(9):903-9.
241. Harwood AR, DeBoer G. Prognostic factors in T2 glottic cancer. *Cancer*. 1980;45(5):991-5.
242. McLaughlin MP, Parsons JT, Fein DA, Stringer SP, Cassisi NJ, Mendenhall WM, et al. Salvage surgery after radiotherapy failure in T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Head Neck*. 1996;18(3):229-35.
243. Greulich MT, Parker NP, Lee P, Merati AL, Misono S. Voice outcomes following radiation versus laser microsurgery for T1 glottic carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;152(5):811-9.
244. Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Makitie A, Rihkanen H, et al. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):255-60.
245. Mendelsohn AH, Matar N, Bachy V, Lawson G, Remacle M. Longitudinal Voice Outcomes Following Advanced CO2 Laser Cordectomy for Glottic Cancer. *J Voice*. 2015;29(6):772-5.
246. Hillel AT, Johns MM, 3rd, Hapner ER, Shah M, Wise JC, Klein AM. Voice outcomes from subligamentous cordectomy for early glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(3):190-6.
247. Bradley PJ, Rinaldo A, Suarez C, Shaha AR, Leemans CR, Langendijk JA, et al. Primary treatment of the anterior vocal commissure squamous carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(10):879-88.
248. Kirchner JA, Carter D. Intralaryngeal barriers to the spread of cancer. *Acta Otolaryngol*. 1987;103(5-6):503-13.
249. Rucci L, Gallo O, Fini-Storchi O. Glottic cancer involving anterior commissure: surgery vs radiotherapy. *Head Neck*. 1991;13(5):403-10.
250. Zohar Y, Rahima M, Shvili Y, Talmi YP, Lurie H. The controversial treatment of anterior commissure carcinoma of the larynx. *Laryngoscope*. 1992;102(1):69-72.
251. Laccourreye O, Muscatello L, Laccourreye L, Naudo P, Brasnu D, Weinstein G. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy for "early" glottic carcinoma classified as T1-T2N0 invading the anterior commissure. *Am J Otolaryngol*. 1997;18(6):385-90.
252. Olsen KD, DeSanto LW, Pearson BW. Positive Delphian lymph node: clinical significance in laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 1987;97(9):1033-7.
253. Foote RL, Buskirk SJ, Stanley RJ, Grambsch PM, Olsen KD, DeSanto LW, et al. Patterns of failure after total laryngectomy for glottic carcinoma. *Cancer*. 1989;64(1):143-9.
254. Mercante G, Grammatica A, Battaglia P, Cristalli G, Pellini R, Spriano G. Supracricoid partial laryngectomy in the management of t3 laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;149(5):714-20.

255. Nakayama M, Miyamoto S, Seino Y, Okamoto T, Kano K, Hasebe M, et al. One hundred supracricoid laryngectomies with cricohyoidoepiglottopexy: do we achieve better local control? *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45(8):732-7.
256. Pearson BW, DeSanto LW, Olsen KD, Salassa JR. Results of near-total laryngectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107(10 Pt 1):820-5.
257. Peretti G, Piazza C, Penco S, Santori G, Del Bon F, Garofolo S, et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for selected T3 glottic and supraglottic cancers. *Head Neck.* 2016;38(7):1107-12.
258. Peretti G, Piazza C, Mora F, Garofolo S, Guastini L. Reasonable limits for transoral laser microsurgery in laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;24(2):135-9.
259. Shin JY, Truong MT. Racial disparities in laryngeal cancer treatment and outcome: A population-based analysis of 24,069 patients. *Laryngoscope.* 2015;125(7):1667-74.
260. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Pameijer FJ, Stringer SP, Cassisi NJ. Definitive radiotherapy for T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2394-402.
261. Wylie JP, Sen M, Swindell R, Sykes AJ, Farrington WT, Slevin NJ. Definitive radiotherapy for 114 cases of T3N0 glottic carcinoma: influence of dose-volume parameters on outcome. *Radiother Oncol.* 1999;53(1):15-21.
262. Iloabachie K, Nathan CO, Ampil F, Morgan ML, Caldito G. Return of vocal cord movement: an independent predictor of response to nonsurgical management of laryngeal cancers. *Laryngoscope.* 2007;117(11):1925-9.
263. Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(10):2719-27.
264. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(7):845-52.
265. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354(6):567-78.
266. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS, et al. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer.* 2015;121(10):1608-19.
267. Ward PH, Calcaterra TC, Kagan AR. The enigma of post-radiation edema and recurrent or residual carcinoma of the larynx. *Laryngoscope.* 1975;85(3):522-9.
268. Austin JR, Wong FC, Kim EE. Positron emission tomography in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;113(4):404-7.
269. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, et al. Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(3):594-601.
270. Sanabria A, Chaves ALF, Kowalski LP, Wolf GT, Saba NF, Forastiere AA, et al. Organ preservation with chemoradiation in advanced laryngeal cancer: The problem of generalizing results from randomized controlled trials. *Auris Nasus Larynx.* 2017;44(1):18-25.
271. Kumar R, Drinnan M, Robinson M, Meikle D, Stafford F, Welch A, et al. Thyroid gland invasion in total laryngectomy and total laryngopharyngectomy: a systematic review and meta-analysis of the English literature. *Clin Otolaryngol.* 2013;38(5):372-8.
272. Yang CY, Andersen PE, Everts EC, Cohen JL. Nodal disease in purely glottic carcinoma: is elective neck treatment worthwhile? *Laryngoscope.* 1998;108(7):1006-8.
273. Bernier J, Dommene C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.
274. McDonald TJ, DeSanto LW, Weiland LH. Supraglottic larynx and its pathology as studied by whole laryngeal sections. *Laryngoscope.* 1976;86(5):635-48.
275. Suarez C, Rodrigo JP, Herranz J, Diaz C, Fernandez JA. Complications of supraglottic laryngectomy for carcinomas of the supraglottis and the base of the tongue. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21(1):87-90.
276. Bron LP, Soldati D, Monod ML, Megevand C, Brossard E, Monnier P, et al. Horizontal partial laryngectomy for supraglottic squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262(4):302-6.
277. Herranz-Gonzalez J, Gavilan J, Martinez-Vidal J, Gavilan C. Supraglottic laryngectomy: functional and oncologic results. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(1):18-22.
278. Suarez C, Rodrigo JP, Herranz J, Llorente JL, Martinez JA. Supraglottic laryngectomy with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(5):358-63.

279. Grant DG, Salassa JR, Hinni ML, Pearson BW, Hayden RE, Perry WC. Transoral laser microsurgery for carcinoma of the supraglottic larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):900-6.
280. Peretti G, Piazza C, Cattaneo A, De Benedetto L, Martin E, Nicolai P. Comparison of functional outcomes after endoscopic versus open-neck supraglottic laryngectomies. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2006;115(11):827-32.
281. Ambrosch P, Gonzalez-Donate M, Fazel A, Schmalz C, Hedderich J. Transoral Laser Microsurgery for Supraglottic Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:158.
282. Kollisch M, Werner JA, Lippert BM, Rudert H. Functional results following partial supraglottic resection. Comparison of conventional surgery vs. transoral laser microsurgery. *Adv Otorhinolaryngol.* 1995;49:237-40.
283. Park YM, Kim WS, Byeon HK, Lee SY, Kim SH. Surgical techniques and treatment outcomes of transoral robotic supraglottic partial laryngectomy. *Laryngoscope.* 2013;123(3):670-7.
284. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck.* 1996;18(1):24-35.
285. American Society of Clinical O, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3693-704.
286. Brasnu DF. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy in the management of laryngeal carcinoma. *World J Surg.* 2003;27(7):817-23.
287. Farrag TY, Koch WM, Cummings CW, Goldenberg D, Abou-Jaoude PM, Califano JA, et al. Supracricoid laryngectomy outcomes: The Johns Hopkins experience. *Laryngoscope.* 2007;117(1):129-32.
288. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1990;160(4):405-9.
289. Wenig BL, Applebaum EL. The submandibular triangle in squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope.* 1991;101(5):516-8.
290. Brazilian H, Neck Cancer Study G. End results of a prospective trial on elective lateral neck dissection vs type III modified radical neck dissection in the management of supraglottic and transglottic carcinomas. *Head Neck.* 1999;21(8):694-702.
291. Ambrosch P, Kron M, Pradier O, Steiner W. Efficacy of selective neck dissection: a review of 503 cases of elective and therapeutic treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(2):180-7.
292. Gregor RT, Oei SS, Hilgers FJ, Hart AA, Balm AJ, Keus RB. Management of cervical metastases in supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1996;105(11):845-50.
293. Scola B, Fernandez-Vega M, Martinez T, Fernandez-Vega S, Ramirez C. Management of cancer of the supraglottis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;124(2):195-8.
294. Marchiano E, Patel DM, Patel TD, Patel AA, Xue YE, Eloy JA, et al. Subglottic Squamous Cell Carcinoma: A Population-Based Study of 889 Cases. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;154(2):315-21.
295. Coskun H, Mendenhall WM, Rinaldo A, Rodrigo JP, Suarez C, Strojman P, et al. Prognosis of subglottic carcinoma: Is it really worse? *Head Neck.* 2019;41(2):511-21.
296. Succo G, Fantini M, Rizzotto G. Supratracheal partial laryngectomy: indications, oncologic and functional results. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;25(2):127-32.
297. Thakar A, Bahadur S, Toran KC, Mohanti BK, Julka PK. Analysis of oncological and functional failures following near-total laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 2009;123(3):327-32.
298. Lucioni M, D'Ascanio L, De Nardi E, Lionello M, Bertolin A, Rizzotto G. Management of paratracheal lymph nodes in laryngeal cancer with subglottic involvement. *Head Neck.* 2018;40(1):24-33.
299. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study G, Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R, Spaulding M, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(24):1685-90.
300. Strojman P, Hutcheson KA, Eisbruch A, Beitler JJ, Langendijk JA, Lee AWM, et al. Treatment of late sequelae after radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer Treat Rev.* 2017;59:79-92.
301. Nguyen NP, Moltz CC, Frank C, Vos P, Millar C, Smith HJ, et al. Aspiration rate following nonsurgical therapy for laryngeal cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2007;69(2):116-20.
302. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):44-9.
303. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133(12):1270-6.

304. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, Adelstein DJ, Eisbruch A, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1143-69.
305. Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, Wirth LJ, Norris CM, Annino DJ, et al. Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132(5):526-31.
306. Pellitteri PK, Ferlito A, Rinaldo A, Shah JP, Weber RS, Lowry J, et al. Planned neck dissection following chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: is it necessary for all? *Head Neck*. 2006;28(2):166-75.
307. Haapaniemi A, Vaisanen J, Atula T, Alho OP, Makitie A, Koivunen P. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence. *Head Neck*. 2017;39(3):555-63.
308. Greven KM, Williams DW, 3rd, Keyes JW, Jr., McGuirt WF, Harkness BA, Watson NE, Jr., et al. Distinguishing tumor recurrence from irradiation sequelae with positron emission tomography in patients treated for larynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29(4):841-5.
309. de Bree R, van der Putten L, van Tinteren H, Wedman J, Oyen WJ, Janssen LM, et al. Effectiveness of an (18)F-FDG-PET based strategy to optimize the diagnostic trajectory of suspected recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy: The RELAPS multicenter randomized trial. *Radiother Oncol*. 2016;118(2):251-6.
310. Biller HF, Barnhill FR, Jr., Ogura JH, Perez CA. Hemilaryngectomy following radiation failure for carcinoma of the vocal cords. *Laryngoscope*. 1970;80(2):249-53.
311. de Vincentiis M, De Virgilio A, Bussu F, Gallus R, Gallo A, Bastanza G, et al. Oncologic results of the surgical salvage of recurrent laryngeal squamous cell carcinoma in a multicentric retrospective series: emerging role of supracricoid partial laryngectomy. *Head Neck*. 2015;37(1):84-91.
312. De Virgilio A, Pellini R, Mercante G, Cristalli G, Manciocco V, Giannarelli D, et al. Supracricoid partial laryngectomy for radiorecurrent laryngeal cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275(7):1671-80.
313. Scotton WJ, Nixon IJ, Pezier TF, Cobb R, Joshi A, Urbano TG, et al. Time interval between primary radiotherapy and salvage laryngectomy: a predictor of pharyngocutaneous fistula formation. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(8):2277-83.
314. Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, Virk SA, Palme CE, Riffat F. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(1):42-51.
315. Pezier TF, Nixon IJ, Scotton W, Joshi A, Guerrero-Urbano T, Oakley R, et al. Should elective neck dissection be routinely performed in patients undergoing salvage total laryngectomy? *J Laryngol Otol*. 2014;128(3):279-83.
316. Koss SL, Russell MD, Leem TH, Schiff BA, Smith RV. Occult nodal disease in patients with failed laryngeal preservation undergoing surgical salvage. *Laryngoscope*. 2014;124(2):421-8.
317. Birkeland AC, Rosko AJ, Issa MR, Shuman AG, Prince ME, Wolf GT, et al. Occult Nodal Disease Prevalence and Distribution in Recurrent Laryngeal Cancer Requiring Salvage Laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(3):473-9.
318. Stell PM. Prognosis in laryngeal carcinoma: tumour factors. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1990;15(1):69-81.
319. Prim MP, De Diego JI, Hardisson D, Madero R, Nistal M, Gavilan J. Extracapsular spread and desmoplastic pattern in neck lymph nodes: two prognostic factors of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1999;108(7 Pt 1):672-6.
320. Young ER, Diakos E, Khalid-Raja M, Mehanna H. Resection of subsequent pulmonary metastases from treated head and neck squamous cell carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(3):208-18.
321. Reddy SP, Hong RL, Nagda S, Emami B. Effect of tumor bulk on local control and survival of patients with T1 glottic cancer: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;69(5):1389-94.
322. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K, Ohgaki H, Nakasone Y, Fujisawa T, et al. Extracapsular spread of squamous cell carcinoma in neck lymph nodes: prognostic factor of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 1991;101(5):502-6.
323. Wenig BL, Berry BW, Jr. Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(2):172-5.
324. Piccirillo JF, Lacy PD, Basu A, Spitznagel EL. Development of a new head and neck cancer-specific comorbidity index. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(10):1172-9.
325. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3--4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;50(5):1172-80.

326. Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5):479-90.
327. Ritoe SC, Krabbe PF, Kaanders JH, van den Hoogen FJ, Verbeek AL, Marres HA. Value of routine follow-up for patients cured of laryngeal carcinoma. *Cancer*. 2004;101(6):1382-9.
328. Liening DA, Duncan NO, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;103(1):10-3.
329. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;120(6):834-40.
330. Stevens E, Andreasen S, Bjørndal K, Homøe P. Tumors in the parotid are not relatively more often malignant in children than in adults. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(8):1192-5.
331. Lewis AG, Tong T, Maghami E. Diagnosis and Management of Malignant Salivary Gland Tumors of the Parotid Gland. *Otolaryngol Clin North Am*. 2016;49(2):343-80.
332. Namboodiripad PC. A review: Immunological markers for malignant salivary gland tumors. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2014;4(2):127-34.
333. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokunaga M, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 1997;79(8):1465-75.
334. Descamps G, Duray A, Rodriguez A, Chantraine G, Depuydt CE, Delvenne P, et al. Detection and quantification of human papillomavirus in benign and malignant parotid lesions. *Anticancer Res*. 2012;32(9):3929-32.
335. Donaldson CD, Jack RH, Møller H, Luchtenborg M. Oral cavity, pharyngeal and salivary gland cancer: disparities in ethnicity-specific incidence among the London population. *Oral Oncol*. 2012;48(9):799-802.
336. Skalova A, Hycza MD, Leivo I. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol*. 2022;16(1):40-53.
337. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg*. 1986;8(3):177-84.
338. McKean ME, Lee K, McGregor IA. The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland: an anatomical study. *Br J Plast Surg*. 1985;38(1):1-5.
339. Sonmez S, Orhan KS, Kara E, Buyuk M, Aydemir L, Asliyukse H. Determining the number and distribution of intraparotid lymph nodes according to parotidectomy classification of European Salivary Gland Society: Cadaveric study. *Head Neck*. 2020;42(12):3685-92.
340. Som PM, Biller HF. High-grade malignancies of the parotid gland: identification with MR imaging. *Radiology*. 1989;173(3):823-6.
341. Freling NJ, Molenaar WM, Vermey A, Mooyaart EL, Panders AK, Annys AA, et al. Malignant parotid tumors: clinical use of MR imaging and histologic correlation. *Radiology*. 1992;185(3):691-6.
342. Stahl A, Dzewas B, Schwaiger M, Weber WA. Excretion of FDG into saliva and its significance for PET imaging. *Nuklearmedizin*. 2002;41(5):214-6.
343. Fakhry N, Santini L, Lagier A, Dessi P, Giovanni A. Fine needle aspiration cytology and frozen section in the diagnosis of malignant parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(7):802-5.
344. Pusztaszeri M, Baloch Z, Vielh P, Faquin WC. Application of the Milan system for reporting risk stratification in salivary gland cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2018;126(1):69-70.
345. Witt BL, Schmidt RL. Ultrasound-guided core needle biopsy of salivary gland lesions: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124(3):695-700.
346. Westra WH, Kronz JD, Eisele DW. The impact of second opinion surgical pathology on the practice of head and neck surgery: a decade experience at a large referral hospital. *Head Neck*. 2002;24(7):684-93.
347. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-71.
348. de Camargo Cancela M, de Souza DL, Curado MP. International incidence of oropharyngeal cancer: a population-based study. *Oral Oncol*. 2012;48(6):484-90.
349. Ferlito A, Rinaldo A, Silver CE, Gourin CG, Shah JP, Clayman GL, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection. *Oral Oncol*. 2006;42(1):14-25.
350. Gross BC, Olsen SM, Lewis JE, Kasperbauer JL, Moore EJ, Olsen KD, et al. Level IIB lymph node metastasis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2700-5.
351. Olzowy B, Tsalemchuk Y, Schotten KJ, Reichel O, Harreus U. Frequency of bilateral cervical metastases in oropharyngeal squamous cell carcinoma: a retrospective analysis of 352 cases after bilateral neck dissection. *Head Neck*. 2011;33(2):239-43.

352. Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis JS, Jr. HPV-related nonkeratinizing squamous cell carcinoma of the oropharynx: utility of microscopic features in predicting patient outcome. *Head Neck Pathol.* 2009;3(3):186-94.
353. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol.* 2010;2:15.
354. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944-56.
355. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-20.
356. Ashraf M, Biswas J, Jha J, Nayak S, Singh V, Majumdar S, et al. Clinical utility and prospective comparison of ultrasonography and computed tomography imaging in staging of neck metastases in head and neck squamous cell cancer in an Indian setup. *Int J Clin Oncol.* 2011;16(6):686-93.
357. Lewis JS, Jr., Thorstad WL, Chernock RD, Haughey BH, Yip JH, Zhang Q, et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: an entity with a favorable prognosis regardless of tumor HPV status. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8):1088-96.
358. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2013;35(1):123-32.
359. Nagel TH, Hinni ML, Hayden RE, Lott DG. Transoral laser microsurgery for the unknown primary: role for lingual tonsillectomy. *Head Neck.* 2014;36(7):942-6.
360. Mehta V, Johnson P, Tassler A, Kim S, Ferris RL, Nance M, et al. A new paradigm for the diagnosis and management of unknown primary tumors of the head and neck: a role for transoral robotic surgery. *Laryngoscope.* 2013;123(1):146-51.
361. Begum S, Gillison ML, Nicol TL, Westra WH. Detection of human papillomavirus-16 in fine-needle aspirates to determine tumor origin in patients with metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res.* 2007;13(4):1186-91.
362. Perkins SM, Spencer CR, Chernock RD, Haughey BH, Nussenbaum B, Adkins DR, et al. Radiotherapeutic management of cervical lymph node metastases from an unknown primary site. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(7):656-61.
363. Sharkey Ochoa I, O'Regan E, Toner M, Kay E, Faul P, O'Keane C, et al. The Role of HPV in Determining Treatment, Survival, and Prognosis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(17).
364. Geiger JL, Lazim AF, Walsh FJ, Foote RL, Moore EJ, Okuno SH, et al. Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2014;50(4):311-8.
365. Sanguineti G, Sormani MP, Marur S, Gunn GB, Rao N, Cianchetti M, et al. Effect of radiotherapy and chemotherapy on the risk of mucositis during intensity-modulated radiation therapy for oropharyngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):235-42.
366. Chandarana SP, Lee JS, Chanowski EJ, Sacco AG, Bradford CR, Wolf GT, et al. Prevalence and predictive role of p16 and epidermal growth factor receptor in surgically treated oropharyngeal and oral cavity cancer. *Head Neck.* 2013;35(8):1083-90.
367. 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(5):736-47.
368. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, Waldron J, Zhao H, Perez-Ordóñez B, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol.* 2013;31(5):543-50.
369. 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(4):261-9.
370. 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(19):3138-46.
371. Vermorken JB, Psyrri A, Mesia R, Peyrade F, Beier F, de Blas B, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving

- chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol*. 2014;25(4):801-7.
372. 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(12):1683-94.
 373. 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(4):573-80.
 374. Moore EJ, Van Abel KM, Price DL, Lohse CM, Olsen KD, Jackson RS, et al. Transoral robotic surgery for oropharyngeal carcinoma: Surgical margins and oncologic outcomes. *Head Neck*. 2018;40(4):747-55.
 375. Nichols AC, Theurer J, Prisman E, Read N, Berthelet E, Tran E, et al. Randomized Trial of Radiotherapy Versus Transoral Robotic Surgery for Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: Long-Term Results of the ORATOR Trial. *J Clin Oncol*. 2022;40(8):866-75.
 376. Mehanna H, Rischin D, Wong SJ, Gregoire V, Ferris R, Waldron J, et al. De-Escalation After DE-ESCALATE and RTOG 1016: A Head and Neck Cancer InterGroup Framework for Future De-Escalation Studies. *J Clin Oncol*. 2020;38(22):2552-7.
 377. Kirchner JA. Pyriform sinus cancer: a clinical and laboratory study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84(6):793-803.
 378. Spector JG, Sessions DG, Emami B, Simpson J, Haughey B, Fredrickson JM. Squamous cell carcinomas of the aryepiglottic fold: therapeutic results and long-term follow-up. *Laryngoscope*. 1995;105(7 Pt 1):734-46.
 379. Wong YK, Novotny GM. Retropharyngeal space - a review of anatomy, pathology, and clinical presentation. *J Otolaryngol*. 1978;7(6):528-36.
 380. Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Laryngoscope*. 2008;118(8):1362-71.
 381. Cooper JS, Porter K, Mallin K, Hoffman HT, Weber RS, Ang KK, et al. National Cancer Database report on cancer of the head and neck: 10-year update. *Head Neck*. 2009;31(6):748-58.
 382. Hoffman HT, Karnell LH, Shah JP, Ariyan S, Brown GS, Fee WE, et al. Hypopharyngeal cancer patient care evaluation. *Laryngoscope*. 1997;107(8):1005-17.
 383. Joo YH, Lee YS, Cho KJ, Park JO, Nam IC, Kim CS, et al. Characteristics and prognostic implications of high-risk HPV-associated hypopharyngeal cancers. *PLoS One*. 2013;8(11):e78718.
 384. Jones RF. The Paterson-Brown Kelly syndrome. Its relationship to iron deficiency and postcricoid carcinoma. II. *J Laryngol Otol*. 1961;75:544-61.
 385. Becker M. Larynx and hypopharynx. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(5):891-920, vi.
 386. Zbaren P, Becker M, Lang H. Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(9):908-13.
 387. Ho CM, Ng WF, Lam KH, Wei WJ, Yuen AP. Submucosal tumor extension in hypopharyngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(9):959-65.
 388. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890-9.
 389. Ogura JH, Jurema AA, Watson RK. Partial laryngopharyngectomy and neck dissection for pyriform sinus cancer. Conservation surgery with immediate reconstruction. *Laryngoscope*. 1960;70:1399-417.
 390. Laccourreye O, Merite-Drancy A, Brasnu D, Chabardes E, Cauchois R, Menard M, et al. Supracricoid hemilaryngopharyngectomy in selected pyriform sinus carcinoma staged as T2. *Laryngoscope*. 1993;103(12):1373-9.
 391. Kraus DH, Pfister DG, Harrison LB, Spiro RH, Strong EW, Zelefsky M, et al. Salvage laryngectomy for unsuccessful larynx preservation therapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104(12):936-41.
 392. Cracovaner AJ, Chodosh PL. The lateral approach to the larynx and hypopharynx. *AMA Arch Otolaryngol*. 1960;71:8-15.
 393. Dalgliesh GL, Furge K, Greenman C, Chen L, Bignell G, Butler A, et al. Systematic sequencing of renal carcinoma reveals inactivation of histone modifying genes. *Nature*. 2010;463(7279):360-3.
 394. S BM. Epigenetics: Promising journey so far but ways to go in head neck cancer. *Oral Oncol*. 2022;135:106194.
 395. Sharda A, Humphrey TC. The role of histone H3K36me3 writers, readers and erasers in maintaining genome stability. *DNA Repair (Amst)*. 2022;119:103407.
 396. Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(2):115-26.

397. Sun XJ, Wei J, Wu XY, Hu M, Wang L, Wang HH, et al. Identification and characterization of a novel human histone H3 lysine 36-specific methyltransferase. *J Biol Chem*. 2005;280(42):35261-71.
398. Yuan W, Xie J, Long C, Erdjument-Bromage H, Ding X, Zheng Y, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein L is a subunit of human KMT3a/Set2 complex required for H3 Lys-36 trimethylation activity in vivo. *J Biol Chem*. 2009;284(23):15701-7.
399. Chen K, Liu J, Liu S, Xia M, Zhang X, Han D, et al. Methyltransferase SETD2-Mediated Methylation of STAT1 Is Critical for Interferon Antiviral Activity. *Cell*. 2017;170(3):492-506 e14.
400. Seervai RNH, Jangid RK, Karki M, Tripathi DN, Jung SY, Kearns SE, et al. The Huntingtin-interacting protein SETD2/HYPB is an actin lysine methyltransferase. *Sci Adv*. 2020;6(40).
401. Kearns S, Mason FM, Rathmell WK, Park IY, Walker C, Verhey KJ, et al. Molecular determinants for alpha-tubulin methylation by SETD2. *J Biol Chem*. 2021;297(1):100898.
402. Hu M, Sun XJ, Zhang YL, Kuang Y, Hu CQ, Wu WL, et al. Histone H3 lysine 36 methyltransferase Hypb/Setd2 is required for embryonic vascular remodeling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(7):2956-61.
403. Rabin R, Radmanesh A, Glass IA, Dobyns WB, Aldinger KA, Shieh JT, et al. Genotype-phenotype correlation at codon 1740 of SETD2. *Am J Med Genet A*. 2020;182(9):2037-48.
404. Marzin P, Rondeau S, Aldinger KA, Alessandri JL, Isidor B, Heron D, et al. SETD2 related overgrowth syndrome: Presentation of four new patients and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2019;181(4):509-18.
405. Carvalho S, Vitor AC, Sridhara SC, Martins FB, Raposo AC, Desterro JM, et al. SETD2 is required for DNA double-strand break repair and activation of the p53-mediated checkpoint. *Elife*. 2014;3:e02482.
406. Shiga K, Ogawa T, Katagiri K, Yoshida F, Tateda M, Matsuura K, et al. Differences between oral cancer and cancers of the pharynx and larynx on a molecular level. *Oncol Lett*. 2012;3(1):238-43.
407. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma: overview of current understanding of aetiopathogenesis and clinical implications. *Oral Dis*. 2009;15(6):388-99.
408. Wang J, Henry S, Yu T, Yang L, Elashoff D, Oh M, et al. Salivary oral cancer transcriptome biomarkers (SOCTB) for clinical detection. *Cancer Research*. 2006;66(8_Supplement):1048-9.
409. Lui VW, Hedberg ML, Li H, Vangara BS, Pendleton K, Zeng Y, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov*. 2013;3(7):761-9.
410. Nichols AC, Palma DA, Chow W, Tan S, Rajakumar C, Rizzo G, et al. High frequency of activating PIK3CA mutations in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):617-22.
411. Nicholson RI, Gee JM, Harper ME. EGFR and cancer prognosis. *Eur J Cancer*. 2001;37 Suppl 4:S9-15.
412. Alsaahafi E, Begg K, Amelio I, Raulf N, Lucarelli P, Sauter T, et al. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. *Cell Death Dis*. 2019;10(8):540.
413. Mehra R, Cohen RB, Burtneess BA. The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(10):742-50.
414. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1856-67.
415. Seiwert TY, Burtneess B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):956-65.
416. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulieres D, Tahara M, de Castro G, Jr., et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2019;394(10212):1915-28.
417. Jun DW, Hwang M, Kim YH, Kim KT, Kim S, Lee CH. DDRI-9: a novel DNA damage response inhibitor that blocks mitotic progression. *Oncotarget*. 2016;7(14):17699-710.
418. Fang M, Huang W, Mo D, Zhao W, Huang R. Association of Five Snps in Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 and Cancer Susceptibility: Evidence from 67 Studies. *Cell Physiol Biochem*. 2018;47(1):414-27.
419. Niu YM, Du XY, Cai HX, Zhang C, Yuan RX, Zeng XT, et al. Increased risks between Interleukin-10 gene polymorphisms and haplotype and head and neck cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:17149.
420. Wang Y, Yang H, Duan G, Wang H. The association of the CYP1A1 Ile462Val polymorphism with head and neck cancer risk: evidence based on a cumulative meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2016;9:2927-34.
421. Cadoni G, Boccia S, Petrelli L, Di Giannantonio P, Arzani D, Giorgio A, et al. A review of genetic epidemiology of head and neck cancer related to polymorphisms in metabolic genes, cell cycle control and alcohol metabolism. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012;32(1):1-11.

422. Faber A, Barth C, Hormann K, Kassner S, Schultz JD, Sommer U, et al. CD44 as a stem cell marker in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2011;26(2):321-6.
423. Zhang Q, Shi S, Yen Y, Brown J, Ta JQ, Le AD. A subpopulation of CD133(+) cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer Lett.* 2010;289(2):151-60.
424. Yu SS, Cirillo N. The molecular markers of cancer stem cells in head and neck tumors. *J Cell Physiol.* 2020;235(1):65-73.
425. Chen F, Lin L, Yan L, Qiu Y, Cai L, He B. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts the Prognosis of Oral Squamous Cell Carcinoma: A Large-Sample Prospective Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2017;75(6):1275-82.
426. Chen CH, Chuang HC, Huang CC, Fang FM, Huang HY, Tsai HT, et al. Overexpression of Rap-1A indicates a poor prognosis for oral cavity squamous cell carcinoma and promotes tumor cell invasion via Aurora-A modulation. *Am J Pathol.* 2013;182(2):516-28.
427. Reiter R, Gais P, Jutting U, Steuer-Vogt MK, Pickhard A, Bink K, et al. Aurora kinase A messenger RNA overexpression is correlated with tumor progression and shortened survival in head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2006;12(17):5136-41.
428. Melichar B, Adenis A, Lockhart AC, Bennouna J, Dees EC, Kayaleh O, et al. Safety and activity of alisertib, an investigational aurora kinase A inhibitor, in patients with breast cancer, small-cell lung cancer, non-small-cell lung cancer, head and neck squamous-cell carcinoma, and gastro-oesophageal adenocarcinoma: a five-arm phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):395-405.
429. Kim D, Bandyopadhyay S. Aurora kinases shed light on resistance to EGFR inhibition in head and neck cancer. *EBioMedicine.* 2021;65:103257.
430. Hoellein A, Pickhard A, von Keitz F, Schoeffmann S, Piontek G, Rudelius M, et al. Aurora kinase inhibition overcomes cetuximab resistance in squamous cell cancer of the head and neck. *Oncotarget.* 2011;2(8):599-609.
431. Pickhard A, Siegl M, Baumann A, Huhn M, Wirth M, Reiter R, et al. The response of head and neck squamous cell carcinoma to cetuximab treatment depends on Aurora kinase A polymorphism. *Oncotarget.* 2014;5(14):5428-38.
432. Low JL, Lau DP, Zhang X, Kwang XL, Rohatgi N, Chan JV, et al. A chemical genetic screen identifies Aurora kinases as a therapeutic target in EGFR T790M negative, gefitinib-resistant head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *EBioMedicine.* 2021;64:103220.
433. Lek SM, Li K, Tan QX, Shannon NB, Ng WH, Hendrikson J, et al. Pairing a prognostic target with potential therapeutic strategy for head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2020;111:105035.
434. Yan M, Wang C, He B, Yang M, Tong M, Long Z, et al. Aurora-A Kinase: A Potent Oncogene and Target for Cancer Therapy. *Med Res Rev.* 2016;36(6):1036-79.
435. Mehra R, Serebriiskii IG, Burtneess B, Astsaturov I, Golemis EA. Aurora kinases in head and neck cancer. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):e425-35.
436. Lee JW, Parameswaran J, Sandoval-Schaefer T, Eoh KJ, Yang DH, Zhu F, et al. Combined Aurora Kinase A (AURKA) and WEE1 Inhibition Demonstrates Synergistic Antitumor Effect in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res.* 2019;25(11):3430-42.
437. Mazumdar A, Henderson YC, El-Naggar AK, Sen S, Clayman GL. Aurora kinase A inhibition and paclitaxel as targeted combination therapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2009;31(5):625-34.
438. Shaikh MH, Idris A, Johnson NW, Fallaha S, Clarke DTW, Martin D, et al. Aurora kinases are a novel therapeutic target for HPV-positive head and neck cancers. *Oral Oncol.* 2018;86:105-12.
439. Metin ZB, Aydin S, Unur M, Cakmakoglu B, Toptas B, Hafiz G, et al. Oral squamous cell carcinoma and serum paraoxonase 1. *J Laryngol Otol.* 2013;127(12):1208-13.
440. Vlatkovic N, El-Fert A, Devling T, Ray-Sinha A, Gore DM, Rubbi CP, et al. Loss of MTBP expression is associated with reduced survival in a biomarker-defined subset of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2011;117(13):2939-50.
441. Langevin SM, Stone RA, Bunker CH, Lyons-Weiler MA, LaFramboise WA, Kelly L, et al. MicroRNA-137 promoter methylation is associated with poorer overall survival in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2011;117(7):1454-62.
442. Lassig AAD, Joseph AM, Lindgren BR, Yueh B. Association of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancer Biomarkers in Surgical Drain Fluid With Patient Outcomes. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;143(7):670-8.
443. Curry J, Tassone P, Gill K, Tuluc M, BarAd V, Mollaei M, et al. Tumor Metabolism in the Microenvironment of Nodal Metastasis in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017;157(5):798-807.

444. Bisetto S, Whitaker-Menezes D, Wilski NA, Tuluc M, Curry J, Zhan T, et al. Monocarboxylate Transporter 4 (MCT4) Knockout Mice Have Attenuated 4NQO Induced Carcinogenesis; A Role for MCT4 in Driving Oral Squamous Cell Cancer. *Front Oncol.* 2018;8:324.
445. Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ, et al. Exome sequencing of head and neck squamous cell carcinoma reveals inactivating mutations in NOTCH1. *Science.* 2011;333(6046):1154-7.
446. Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope.* 1999;109(10):1544-51.
447. Krikelis D, Kotoula V, Bobos M, Fountzilas E, Markou K, Karasmanis I, et al. Protein and mRNA expression of notch pathway components in operable tumors of patients with laryngeal cancer. *Anticancer Res.* 2014;34(11):6495-503.
448. Massarelli E, Liu DD, Lee JJ, El-Naggar AK, Lo Muzio L, Staibano S, et al. Akt activation correlates with adverse outcome in tongue cancer. *Cancer.* 2005;104(11):2430-6.
449. Jayakar SK, Loudig O, Brandwein-Gensler M, Kim RS, Ow TJ, Ustun B, et al. Apolipoprotein E Promotes Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Am J Pathol.* 2017;187(10):2259-72.
450. Hamada T, Nomura M, Kamikawa Y, Yamada N, Batra SK, Yonezawa S, et al. DF3 epitope expression on MUC1 mucin is associated with tumor aggressiveness, subsequent lymph node metastasis, and poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma. *Cancer.* 2012;118(21):5251-64.
451. Su CW, Huang YW, Chen MK, Su SC, Yang SF, Lin CW. Polymorphisms and Plasma Levels of Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-3: Impact on Genetic Susceptibility and Clinical Outcome of Oral Cancer. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(46):e2092.
452. Munoz-Guerra MF, Marazuela EG, Fernandez-Contreras ME, Gamallo C. P-cadherin expression reduced in squamous cell carcinoma of the oral cavity: an indicator of poor prognosis. *Cancer.* 2005;103(5):960-9.
453. Laimer K, Spizzo G, Obrist P, Gastl G, Brunhuber T, Schafer G, et al. STAT1 activation in squamous cell cancer of the oral cavity: a potential predictive marker of response to adjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2007;110(2):326-33.
454. Liao CT, Chen SJ, Lee LY, Hsueh C, Yang LY, Lin CY, et al. An Ultra-Deep Targeted Sequencing Gene Panel Improves the Prognostic Stratification of Patients With Advanced Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(8):e2751.
455. Noorlag R, Boeve K, Witjes MJ, Koole R, Peeters TL, Schuurin E, et al. Amplification and protein overexpression of cyclin D1: Predictor of occult nodal metastasis in early oral cancer. *Head Neck.* 2017;39(2):326-33.
456. Fillies T, Werkmeister R, Packeisen J, Brandt B, Morin P, Weingart D, et al. Cytokeratin 8/18 expression indicates a poor prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity. *BMC Cancer.* 2006;6:10.
457. Wu Y, Zhang Y, Zheng X, Dai F, Lu Y, Dai L, et al. Circular RNA circCORO1C promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by modulating the let-7c-5p/PBX3 axis. *Mol Cancer.* 2020;19(1):99.
458. Gao W, Guo H, Niu M, Zheng X, Zhang Y, Xue X, et al. circPARD3 drives malignant progression and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma by inhibiting autophagy through the PRKCI-Akt-mTOR pathway. *Mol Cancer.* 2020;19(1):166.
459. Gao W, Zhang Y, Luo H, Niu M, Zheng X, Hu W, et al. Targeting SKA3 suppresses the proliferation and chemoresistance of laryngeal squamous cell carcinoma via impairing PLK1-AKT axis-mediated glycolysis. *Cell Death Dis.* 2020;11(10):919.
460. Guijarro MV, Leal JF, Fominaya J, Blanco-Aparicio C, Alonso S, Leonart M, et al. MAP17 overexpression is a common characteristic of carcinomas. *Carcinogenesis.* 2007;28(8):1646-52.
461. de Miguel-Luken MJ, Chaves-Conde M, Quintana B, Menoyo A, Tirado I, de Miguel-Luken V, et al. Phosphorylation of gH2AX as a novel prognostic biomarker for laryngoesophageal dysfunction-free survival. *Oncotarget.* 2016;7(22):31723-37.
462. Seethala RR. Histologic grading and prognostic biomarkers in salivary gland carcinomas. *Adv Anat Pathol.* 2011;18(1):29-45.
463. Chiosea SI, Dacic S, Nikiforova MN, Seethala RR. Prospective testing of mucoepidermoid carcinoma for the MAML2 translocation: clinical implications. *Laryngoscope.* 2012;122(8):1690-4.
464. Anzick SL, Chen WD, Park Y, Meltzer P, Bell D, El-Naggar AK, et al. Unfavorable prognosis of CRTC1-MAML2 positive mucoepidermoid tumors with CDKN2A deletions. *Genes Chromosomes Cancer.* 2010;49(1):59-69.
465. Nakayama T, Miyabe S, Okabe M, Sakuma H, Ijichi K, Hasegawa Y, et al. Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol.* 2009;22(12):1575-81.

466. Okumura Y, Miyabe S, Nakayama T, Fujiyoshi Y, Hattori H, Shimoizato K, et al. Impact of CRTC1/3-MAML2 fusions on histological classification and prognosis of mucoepidermoid carcinoma. *Histopathology*. 2011;59(1):90-7.
467. Mitani Y, Li J, Rao PH, Zhao YJ, Bell D, Lippman SM, et al. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: Incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4722-31.
468. Persson M, Andersson MK, Mitani Y, Brandwein-Weber MS, Frierson HF, Jr., Moskaluk C, et al. Rearrangements, Expression, and Clinical Significance of MYB and MYBL1 in Adenoid Cystic Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15).
469. Ferrarotto R, Mitani Y, Diao L, Guijarro I, Wang J, Zweidler-McKay P, et al. Activating NOTCH1 Mutations Define a Distinct Subgroup of Patients With Adenoid Cystic Carcinoma Who Have Poor Prognosis, Propensity to Bone and Liver Metastasis, and Potential Responsiveness to Notch1 Inhibitors. *J Clin Oncol*. 2017;35(3):352-60.
470. Ferrarotto R, Mitani Y, McGrail DJ, Li K, Karpinets TV, Bell D, et al. Proteogenomic Analysis of Salivary Adenoid Cystic Carcinomas Defines Molecular Subtypes and Identifies Therapeutic Targets. *Clin Cancer Res*. 2021;27(3):852-64.
471. Haller F, Skalova A, Ihrler S, Markl B, Bieg M, Moskalev EA, et al. Nuclear NR4A3 Immunostaining Is a Specific and Sensitive Novel Marker for Acinic Cell Carcinoma of the Salivary Glands. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(9):1264-72.
472. Wong KS, Marino-Enriquez A, Hornick JL, Jo VY. NR4A3 Immunohistochemistry Reliably Discriminates Acinic Cell Carcinoma from Mimics. *Head Neck Pathol*. 2021;15(2):425-32.
473. Skalova A, Vanecek T, Sima R, Laco J, Weinreb I, Perez-Ordóñez B, et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene: a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol*. 2010;34(5):599-608.
474. Di Villeneuve L, Souza IL, Tolentino FDS, Ferrarotto R, Schvartsman G. Salivary Gland Carcinoma: Novel Targets to Overcome Treatment Resistance in Advanced Disease. *Front Oncol*. 2020;10:580141.
475. Hung YP, Jo VY, Hornick JL. Immunohistochemistry with a pan-TRK antibody distinguishes secretory carcinoma of the salivary gland from acinic cell carcinoma. *Histopathology*. 2019;75(1):54-62.
476. Bishop JA, Weinreb I, Swanson D, Westra WH, Qureshi HS, Sciubba J, et al. Microsecretory Adenocarcinoma: A Novel Salivary Gland Tumor Characterized by a Recurrent MEF2C-SS18 Fusion. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(8):1023-32.
477. Sebastiao APM, Xu B, Lozada JR, Pareja F, Geyer FC, Da Cruz Paula A, et al. Histologic spectrum of polymorphous adenocarcinoma of the salivary gland harbor genetic alterations affecting PRKD genes. *Mod Pathol*. 2020;33(1):65-73.
478. Weinreb I, Piscuoglio S, Martelotto LG, Waggott D, Ng CK, Perez-Ordóñez B, et al. Hotspot activating PRKD1 somatic mutations in polymorphous low-grade adenocarcinomas of the salivary glands. *Nat Genet*. 2014;46(11):1166-9.
479. Rooper LM, Argyris PP, Thompson LDR, Gagan J, Westra WH, Jordan RC, et al. Salivary Mucinous Adenocarcinoma Is a Histologically Diverse Single Entity With Recurrent AKT1 E17K Mutations: Clinicopathologic and Molecular Characterization With Proposal for a Unified Classification. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(10):1337-47.
480. Urano M, Nakaguro M, Yamamoto Y, Hirai H, Tanigawa M, Saigusa N, et al. Diagnostic Significance of HRAS Mutations in Epithelial-Myoepithelial Carcinomas Exhibiting a Broad Histopathologic Spectrum. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(7):984-94.
481. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, Kostic AD, Cibulskis K, Sivachenko A, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science*. 2011;333(6046):1157-60.
482. Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18 E6 proteins with p53. *Science*. 1990;248(4951):76-9.
483. Klingelhutz AJ, Foster SA, McDougall JK. Telomerase activation by the E6 gene product of human papillomavirus type 16. *Nature*. 1996;380(6569):79-82.
484. Cottage A, Dowen S, Roberts I, Pett M, Coleman N, Stanley M. Early genetic events in HPV immortalised keratinocytes. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;30(1):72-9.
485. Bilde A, von Buchwald C, Dabelsteen E, Therkildsen MH, Dabelsteen S. Molecular markers in the surgical margin of oral carcinomas. *J Oral Pathol Med*. 2009;38(1):72-8.
486. Derka S, Vairaktaris E, Papakosta V, Vassiliou S, Acil Y, Vylliotis A, et al. Cell proliferation and apoptosis culminate in early stages of oral oncogenesis. *Oral Oncol*. 2006;42(5):540-50.
487. Luzar B, Poljak M, Marin IJ, Eberlinc A, Klopčic U, Gale N. Human telomerase catalytic subunit gene re-expression is an early event in oral carcinogenesis. *Histopathology*. 2004;45(1):13-9.

488. Li LC, Dahiya R. MethPrimer: designing primers for methylation PCRs. *Bioinformatics*. 2002;18(11):1427-31.
489. Demokan S, Chuang A, Suoglu Y, Ulasan M, Yalniz Z, Califano JA, et al. Promoter methylation and loss of p16(INK4a) gene expression in head and neck cancer. *Head Neck*. 2012;34(10):1470-5.
490. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods*. 2001;25(4):402-8.
491. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1148-59.
492. Rajagopalan KN, Chen X, Weinberg DN, Chen H, Majewski J, Allis CD, et al. Depletion of H3K36me2 recapitulates epigenomic and phenotypic changes induced by the H3.3K36M oncohistone mutation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(9).
493. Papillon-Cavanagh S, Lu C, Gayden T, Mikael LG, Bechet D, Karamboulas C, et al. Impaired H3K36 methylation defines a subset of head and neck squamous cell carcinomas. *Nat Genet*. 2017;49(2):180-5.
494. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature*. 2015;517(7536):576-82.
495. Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, Khattri A, Pedamallu CS, Stricker T, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2015;21(3):632-41.
496. Douglas J, Hanks S, Temple IK, Davies S, Murray A, Upadhyaya M, et al. NSD1 mutations are the major cause of Sotos syndrome and occur in some cases of Weaver syndrome but are rare in other overgrowth phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):132-43.
497. Tonon G, Wong KK, Maulik G, Brennan C, Feng B, Zhang Y, et al. High-resolution genomic profiles of human lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(27):9625-30.
498. Duns G, van den Berg E, van Duivenbode I, Osinga J, Hollema H, Hofstra RM, et al. Histone methyltransferase gene SETD2 is a novel tumor suppressor gene in clear cell renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 2010;70(11):4287-91.
499. Zhu X, He F, Zeng H, Ling S, Chen A, Wang Y, et al. Identification of functional cooperative mutations of SETD2 in human acute leukemia. *Nat Genet*. 2014;46(3):287-93.
500. Chiang YC, Park IY, Terzo EA, Tripathi DN, Mason FM, Fahey CC, et al. SETD2 Haploinsufficiency for Microtubule Methylation Is an Early Driver of Genomic Instability in Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res*. 2018;78(12):3135-46.
501. Lu M, Zhao B, Liu M, Wu L, Li Y, Zhai Y, et al. Pan-cancer analysis of SETD2 mutation and its association with the efficacy of immunotherapy. *NPJ Precis Oncol*. 2021;5(1):51.
502. Siddaway R, Canty L, Pajovic S, Milos S, Coyaoud E, Sbergio SG, et al. Oncohistone interactome profiling uncovers contrasting oncogenic mechanisms and identifies potential therapeutic targets in high grade glioma. *Acta Neuropathol*. 2022;144(5):1027-48.
503. Molenaar TM, Malik M, Silva J, Liu NQ, Haarhuis JHI, Ambrosi C, et al. The histone methyltransferase SETD2 negatively regulates cell size. *J Cell Sci*. 2022;135(19).
504. Ho TH, Park IY, Zhao H, Tong P, Champion MD, Yan H, et al. High-resolution profiling of histone h3 lysine 36 trimethylation in metastatic renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016;35(12):1565-74.
505. Ho TH, Kapur P, Joseph RW, Serie DJ, Eckel-Passow JE, Tong P, et al. Loss of histone H3 lysine 36 trimethylation is associated with an increased risk of renal cell carcinoma-specific death. *Mod Pathol*. 2016;29(1):34-42.
506. Mar BG, Chu SH, Kahn JD, Krivtsov AV, Koche R, Castellano CA, et al. SETD2 alterations impair DNA damage recognition and lead to resistance to chemotherapy in leukemia. *Blood*. 2017;130(24):2631-41.
507. Zeng Z, Zhang J, Li J, Li Y, Huang Z, Han L, et al. SETD2 regulates gene transcription patterns and is associated with radiosensitivity in lung adenocarcinoma. *Front Genet*. 2022;13:935601.
508. He X, Tian F, Guo F, Zhang F, Zhang H, Ji J, et al. Circulating exosomal mRNA signatures for the early diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. *BMC Med*. 2022;20(1):270.
509. Xie Y, Sahin M, Sinha S, Wang Y, Nargund AM, Lyu Y, et al. SETD2 loss perturbs the kidney cancer epigenetic landscape to promote metastasis and engenders actionable dependencies on histone chaperone complexes. *Nat Cancer*. 2022;3(2):188-202.
510. Terzo EA, Lim AR, Chytil A, Chiang YC, Farmer L, Gessner KH, et al. SETD2 loss sensitizes cells to PI3Kbeta and AKT inhibition. *Oncotarget*. 2019;10(6):647-59.
511. Chen Z, Raghoonundun C, Chen W, Zhang Y, Tang W, Fan X, et al. SETD2 indicates favourable prognosis in gastric cancer and suppresses cancer cell proliferation, migration, and invasion. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(3):579-85.

512. Kim IK, McCutcheon JN, Rao G, Liu SV, Pommier Y, Skrzypski M, et al. Acquired SETD2 mutation and impaired CREB1 activation confer cisplatin resistance in metastatic non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2019;38(2):180-93.
513. Li XJ, Li QL, Ju LG, Zhao C, Zhao LS, Du JW, et al. Deficiency of Histone Methyltransferase SET Domain-Containing 2 in Liver Leads to Abnormal Lipid Metabolism and HCC. *Hepatology*. 2021;73(5):1797-815.
514. Fontebasso AM, Schwartzentruber J, Khuong-Quang DA, Liu XY, Sturm D, Korshunov A, et al. Mutations in SETD2 and genes affecting histone H3K36 methylation target hemispheric high-grade gliomas. *Acta Neuropathol*. 2013;125(5):659-69.
515. Schwartzentruber J, Korshunov A, Liu XY, Jones DT, Pfaff E, Jacob K, et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature*. 2012;482(7384):226-31.
516. Jones DT, Jager N, Kool M, Zichner T, Hutter B, Sultan M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*. 2012;488(7409):100-5.
517. Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, Scheipl S, Pillay N, Van Loo P, et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet*. 2013;45(12):1479-82.
518. Rosin MP, Cheng X, Poh C, Lam WL, Huang Y, Lovas J, et al. Use of allelic loss to predict malignant risk for low-grade oral epithelial dysplasia. *Clin Cancer Res*. 2000;6(2):357-62.

VIII. EKLER

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Bu bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu İstanbul Üniversitesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'na baş boyun kanser tanısı ile başvuran bireyleri "Baş Kanserlerinin Anatomik Alt Gruplarında *SET-Domain Containing 2* Geninin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" araştırmasına davet etmek üzere hazırlanmıştır.

- Sorumlu Araştırmacının adı, soyadı: Doç.Dr. Murat Uluhan
- Araştırmayı yürütecek kuruluşun adı: İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Temel Onkoloji Anabilim Dalı
- Destekleyici kuruluş: İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (İÜ-BAP)
- Araştırmacının adı ve varsa versiyon numarası: Baş Kanserlerinin Anatomik Alt Gruplarında *SET-Domain Containing 2* Geninin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi

Birinci Bölüm: Araştırma Hakkında Bilgi

Giriş

"Baş Kanserlerinin Anatomik Alt Gruplarında *SET-Domain Containing 2* Geninin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" adını verdiğimiz çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla ve nasıl yapılacağını anlamanız ve katılıp katılmama doğrultusundaki kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Araştırma hakkında sözlü olarak size aktaracağım bilgiler yazılı olarak da size bir sonraki bölümde sunulacaktır. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz. Bu belgedeki son bölüm onay işlemleri ile ilgilidir. Araştırmaya katılmayı kabul ederseniz lütfen bu bölümü imzalayınız. Okuma ve yazma konusunda engelleriniz olduğu takdirde bir tanığın gözetiminde bu belgeyi onaylamanız istenecek ve gerektiğinde parmak iziniz alınacaktır.

Araştırma Hakkında Bilgi

Projemizin amacı aday olarak belirlenen *SETD2* geninin, baş boyun bölgesinde malin lezyonları gözlenen hastalar ile sağlıklı kişilerden alından doku ve kan örnekleri arasında moleküler olarak karşılaştırılması amaçlanmaktadır. Çalışmanın sonunda aday olarak belirlenen bu genin baş boyun bölgesinin skuamöz hücreli karsinomda erken tanı ve taramada biyobelirteç olarak kullanılabilecek potansiyelleri belirlenmiş olacaktır.

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları'na başvuran baş boyun bölgesinde kanser tanısı almış 100 kişiden ve kendisinde ve ailesinde benign/malign lezyon tanısı olmayan herhangi bir sebeple cerrahi işlem uygulanacak 30 adet sağlıklı bireyden, çalışma hakkında bilgilendirilip onayı

alındıktan sonra ameliyat öncesinde periferik kan (7-10 cc.) ve tükürük (15 ml) örnekleri alınacaktır. Ayrıca ameliyat sırasında, ameliyat planı içerisinde çıkarılan 0,5 cm çapındaki eşlenik normal ve tümör dokusu kullanılacaktır.

Kanser dokusu üzerinden 0,5 cm çapındaki parça lokal anestezi altında ufak bir kesi ile çıkarılacaktır. Kan alma sırasında kan alınan bölgede ağrı, morarma, ödem meydana gelebilir, fakat bu güçlüklerin en aza indirilmesi için gereken önlemler (dikkatli ve gönüllünün kendisini hazır hissettiği anda müdahale, ağrı - ödem - morluk gelişmesini engellemek için buz aküleri ile kolun kalp seviyesinden yüksekte tutularak kompresyonu vd.) alınacaktır. İşlem sonrası bahsedilen istenmeyen durumlar gelişen gönüllüler için ise ek olarak işlem yerinde ortaya çıkabilecek olası enfeksiyonlardan korunmak için gerekiyorsa uygun görülen ilaçlar reçete edilecektir.

İkinci Bölüm: Katılımcının Beyanı

“Doç Dr. Murat Ulsan ve Dr. Seyfettin Aslan tarafından İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları AD’ de “Baş Kanserlerinin Anatomik Alt Gruplarında *SET-Domain Containing 2* Geninin Ekspresyon Düzeylerinin İncelenmesi ve Klinikopatolojik Parametreler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi” konusunda bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilendirmeden sonra böyle bir araştırmaya “gönüllü” olarak katılmak üzere davet edildim. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin, gizlilik içinde, bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile korunacağı güvencesi verildi. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında da kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Tarafıma bir ücret ödenmeyecektir. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle olabilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak parasal bir yük altına da girmeyeceğim. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Vatan Yerleşkesi Göz, KBB ve Cerrahi Hastanesi Kulak Burun Boğaz AD 0212 414 20 00/38111 nolu (Doç.Dr. Murat Ulsan veya Dr. Seyfettin Aslan) telefon numaralarından ve adresten ulaşabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde **gönüllü** olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. İmzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun bir örneğinin bana verileceğini de biliyorum.”

İmza ve ulaşım bilgileri

Gönüllünün Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Araştırma ekibinde yer alan ve yetkin bir araştırmacının
Adı-soyadı/ İmzası/ Tarih

Gerekliyse olur işlemine tanık olan kişinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)

Gerekliyse yasal temsilcisinin Adı-soyadı/ İmzası/Tarih/ Adresi (varsa telefon no., faks no,...)