



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BAŞ VE BOYUN MUKOZAL TÜMÖR OLGULARINDA
EGFR MUTASYONLARININ VE P53 DOKU
BELİRTECİNİN PREDİKTİF VE PROGNOSTİK
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Şafak ESER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Melek KÖKSAL ERKİŞİ**

ADANA-2015

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimin süresince bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, tezimin seçimi ve yürütülmesinin her türlü aşamasında desteğini, zamanını, güler yüzünü esirgemeyen tez hocam Prof. Dr. Melek KÖKSAL ERKİŞİ'ye, immünohistokimyasal değerlendirmede sonsuz desteğini gördüğüm Prof. Dr. Aysun UĞUZ'a, Uzm. Bio. Demet ARAS ve Kezban BOSTANER'e, istatistiksel analizi yapan Yrd. Doç. Dr. İlker ÜNAL'a uzmanlık eğitimi boyunca bilgilerinden ve deneyimlerinden yararlandığım tüm hocalarıma ve beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve iç hastalıkları çalışanlarına, tüm eğitimim boyunca maddi manevi desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme, manevi desteği kadar yoğun emeğiyle de tezime katkıda bulunan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Cengiz ESER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Şafak ESER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Baş ve Boyun Kanseri	2
2.1.1. Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Etiyoloji.....	2
2.1.2.1. Sigara ve Alkol	2
2.1.2.2. Virüsler	3
2.1.2.3. Radyasyon Maruziyeti	3
2.1.2.4. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler	4
2.1.2.5. Diyet.....	4
2.2. Baş ve Boyun Anatomisi	5
2.2.1. Oral Kavite.....	5
2.2.2. Orofarenks	5
2.2.3. Hipofarenks.....	6
2.2.4. Larenks.....	6
2.2.5. Nazofarenks	6
2.2.6. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler	6
2.2.7. Tükürük Bezleri	6
2.2.8. Baş Boyun Lenfatikleri	7
2.3. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri (BBSK) Semptomları	7
2.4. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri (BBSK) Patoloji	8
2.5. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri (BBSK) Tanı	9
2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)	10
2.5.2. Ultrasonografi (USG)	10
2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	10
2.5.4. Manyetik Rezonans (MR).....	11
2.5.5. Pozitron Emülsiyon Tomografisi (PET-CT).....	11
2.6. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanseri Evreleme	11
2.6.1. TNM Evreleme Sistemi	11
2.6.1.1. Primer Tümör Evresi (T)	12
2.6.1.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)*	15
2.6.1.3. Uzak Metastaz (M)*	16
2.7. Prognostik Faktörler	17
2.8. Tedavi	17
2.8.1. Cerrahi	18
2.8.2. Radyoterapi	19
2.8.2.1. Preoperatif Radyoterapi	19
2.8.2.2. Postoperatif Radyoterapi.....	19

2.8.3. Kemoterapi.....	19
2.8.3.1. İndüksiyon (Neoadjuvan) Kemoterapi.....	20
2.8.3.2. Eş Zamanlı Kemoradyoterapi	20
2.8.3.3 Adjuvan Kemoterapi	21
2.8.3.4. Rekürren veya Metastatik Hastalıkta Kemoterapi	22
2.9. Biyomoleküler Markerlar	23
2.9.1. Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR)	23
2.9.2. Cetuksimab	26
2.9.3. P53	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1. İstatistiksel Analiz.....	29
3.2. Yöntemler	29
3.2.1. Real-Time PCR Yöntemi.....	29
3.2.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Lokal/ Bölgesel Nüksü Etkileyen Faktörler.....	43
4.2. Progresyon Zamanı (Time to Progression)	44
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	55
7. KAYNAKLAR	56
8. ÖZGEÇMİŞ	66
9. EKLER.....	67
Ek 1. EGFR Mutasyon Analiz Raporu	67

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Baş boyun kanserlerinde (Nazofarinks hariç) TNM sınıflaması	16
Tablo 2. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri	33
Tablo 3. Parametrelerin mortalite arasındaki ilişkisi.....	36
Tablo 4. Hastaların p53 boyanma özellikleri.....	36
Tablo 5. Exitus olan hastaların p53 boyanma özellikleri	37
Tablo 6. P53 protein ekspresyon düzeyinin diğer parametrelerle ilişkisi	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. ErbB Reseptör ailesi ve Ligandları	24
Şekil 2. Cobas z 480 cihazı.....	30
Şekil 3. Tanı anı evre ile sağkalım arasındaki ilişki	34
Şekil 4. Tanı ve takipte metastazı olan hastaların sağkalım arasındaki ilişki	35
Şekil 5. p53 ile ‘+’(% 0) boyanma x100.....	37
Şekil 6. p53 ile ‘+’(% 0) boyanma x200.....	38
Şekil 7. p53 ile ‘+’(% 20) boyanma x100.....	38
Şekil 8. p53 ile ‘+’(% 20) boyanma x200.....	39
Şekil 9. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x40	39
Şekil 10. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x100	40
Şekil 11. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x200	40
Şekil 12. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x40	41
Şekil 13. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x100	41
Şekil 14. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x200	42
Şekil 15. Olguların nüks ile sağkalım arasındaki ilişki.....	44

KISALTMALAR LİSTESİ

5-FU	: 5-fluorourasil
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Alkol Dehidrojenaz
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
ALDH	: Aldehit Dehidrojenaz
BBK	: Baş ve Boyun Kanserleri
BBSK	: Baş ve Boyun Skuamöz Hücreli Karsinom
BD	: Boyun Diseksiyonları
BPDE	: Benzo[A]Pirendiol Epoksitin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virus
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	: Epidermal Growth Faktör Reseptörü
EORTC	: European Organization for Research and Treatment of Cancer
HPV	: Human Papilloma Virus
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip I
IgG	: İmmunoglobulin-G
İİAB	: İnce iğne Aspirasyon Biyopsisi
JAK	: Janus Kinase
kDa	: Kilodalton
KRT	: Kemoradyoterapi
KT	: Kemoterapi
M	: Metastaz
MAPK	: Mitojen ile Aktive Protein Kinaz
MR	: Manyetik Rezonans
N	: Lenf Nodu
PET-CT	: Pozitron Emülsiyon Tomografisi
PI3K	: Phosphatidylinositol-3-kinase
RNA	: Ribonükleik asit

RT	: Radyoterapi
RTOG	: Radiation Oncology Therapy Group's
SHK	: Skuamöz Hücreli Karsinom
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
T	: Tümör Evresi
TGF	: Transforming Growth Faktör
USG	: Ultrasonografi

ÖZET

Baş ve Boyun Mukozal Tümör Olgularında EGFR Mutasyonlarının ve P53 Doku Belirtecinin Prediktif ve Prognostik İlişkisinin Araştırılması

Amaç: Baş ve boyun kanserleri paranazal sinüsler, nazal ve oral kavite, farinks ve larinksten köken alan maligniteleri içermektedir. Baş boyun kanserleri tüm kanserlerin yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır ve tanı anında olguların % 60'ı lokal ileri evrededir. Erken evre olguların % 60-95'inde yalnız lokal tedaviyle kür elde edilebilirken, ileri evre olguların tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombine olarak kullanılabilir. Baş ve boyun kanseri tedavisinde tedaviye direnç, yüksek lokal rekürrens ve uzak metastaz oranları nedeniyle prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu çalışmada lokal ileri ve nüks/metastatik ileri evre baş ve boyun mukozal tümör olgularında prediktif biyobelirteç olarak EGFR gen mutasyonlarının (ekson18-19-20-21) ve P53 protein ekspresyon düzeyinin tümör dokusunda araştırılarak prognostik etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 2007-2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Onkoloji Kliniğine başvuran lokal ileri ve nüks/metastatik baş boyun skuamoz hücreli karsinom tanısıyla izlenen 56 hasta dahil edildi. Olguların parafin blok doku örneklerinden *Real Time PCR* yöntemi ile bakılan EGFR mutasyonları (ekson 18, ekson 19, ekson 20, ekson 21) ve immunhistokimyasal olarak p53 ekspresyonu düzeyi Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki patolog tarafından değerlendirildi. Hastalar lokal ileri (evre III), ileri evre (evre IVA-IVB) ve metastatik (evre IVC) hastalığı olan hastalar olarak gruplandırıldı. EGFR (ekson 18, 19, 20, 21) mutasyonları ile p53 ekspresyon düzeyi, diğer prognostik, histopatolojik markerlar ve klinik sonuçlar ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Real Time PCR yöntemi ile bakılan EGFR mutasyonları (ekson 18-19-20-21) incelendiğinde 56 (% 100) olguda da mutasyon saptanmadı. Bu nedenle istatistiksel değerlendirme yapılamadı. p53 protein ekspresyon düzeyi ile sağkalım, nüks, tümörün evresi, tümör lokalizasyonu, tümörün differansiyasyon derecesi, lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunamaz iken ($p=0,384$, $p=0,774$, $p=0,18$, $p=0,343$, $p=0,782$, $p=0,229$), p53 protein ekspresyon düzeyi ile metastaz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0,048$). Tümörlü hücrelerde, p53 protein ekspresyon düzeyi arttıkça metastaz oranının arttığı saptanmıştır. Ayrıca sigara alışkanlığı olan olgularda ağırlıklı olarak p53 protein ekspresyon düzeyi $> \% 20$ olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,034$).

Sonuç: Çalışmamızdaki tüm hastalarda EGFR mutasyonlarına (ekson 18-19-20-21) rastlanmadığından bu negatif verinin literatüre önemli katkı sağlayabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca P53 protein ekspresyon düzeyi ile hastalığın evresi, lenf nodu pozitifliği, tümör lokalizasyonu, tümörün differansiyasyon derecesi, sağkalım ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığından aynı grup ve daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalarla daha ileri istatistiksel değerlendirme yapılabilir.

Anahtar Sözcükler: Baş ve boyun kanserleri, EGFR mutasyonları, P53

ABSTRACT

Investigation of Predictive and Prognostic Relationships of EGFR Mutations and P53 Tissue Markers In Head and Neck Mucousal Tumors

Aim: Head and neck cancers are the malignancies which originates from paranasal sinuses, nasal and oral cavity, pharynx, and larynx. Head and neck cancers accounts for approximately 5% of all cancers, and 60% of patients diagnosed with locally advanced stage during initial diagnosis. Although, the local treatment is a proper management for 60-95% of early stages, the surgery, chemotherapy and radiotherapy combination may be required for later stages. Due to high treatment resistance and high local recurrence and distant metastasis rates, prognostic factors should be determined in the head and neck cancer treatment. In this study, we aimed that the investigation of prognostic effects of EGFR gene mutations (exon18-19-20 and 21) and P53 protein expression levels in tumoral tissues as a predictive biomarkers in locally advanced stage and recurrent/metastatic advanced stage head and neck mucousal tumors.

Materials and Methods: The study included 56 patients who admitted to Çukurova University Medical Faculty Adult Oncology Department with diagnosed and treated for locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell ca between the years of 2007-2015. The EGFR mutations (exon 18, exon 19, exon20, and exon 21) detected by Real Time PCR method and P53 expression levels from paraffin blocked tissues were assessed by a pathologist at Cukurova University Faculty of Medicine. Patients were divided according to stages as locally advanced (stage III), advanced stage (stage IVA-IVB) and metastatic (stage IVC). EGFR (exon 18,19,20 and 21) mutations and p53 expression levels were compared with prognostic factors, histopathologic markers and clinical outcomes.

Results: When evaluating of EGFR mutations (exon 18-19-20-21) analyzed by Real Time PCR, all patients (n=56) had no detectable mutations and therefore, the statistical evaluation could not be made. While there were no statistical relationship between P53 protien expression levels, and survival, recurrence, tumor stage, tumor location, differantiation grade and lymph node positivity ($p=0.384$, $p=0.774$, $p=0.18$, $p=0.343$, $p=0.782$, $p=0.229$),a significant association was found between p53 protein expression levels and metastasis ($p=0.048$). It is observed that there was an increased rate of metastasis while the p53 protein expression level increased in tumoral cells. Additionally, in cigarette smokers, predominantly p53 protein expression level has been identified as $> 20\%$ and it was observed that statistically significant ($p=0.034$).

Conclusions: Since the EGFR (exon 18, 19, 20 and 21) mutations could not be determined in all patients, this negative result add an important contribution to the literature. Because of there were no statistical relationship between P53 protien expression levels, and survival, recurrence, tumor stage, tumor location, differantiation grade and lymph node positivity, advanced statistical evaluations may be done with larger patient cohort studies.

Keywords: Head and neck cancers, EGFR mutations, P53.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Baş-boyun kanserleri (BBK) paranazal sinüsler, nazal ve oral kavite, farinks (orofarinks, nazofarinks ve hipofarinks) ve larinksten köken alan maligniteleri içermektedir. Baş-boyun kanserlerinin büyük bölümü mukozadan köken almaktadır. Mukozal tümörler içerisinde ise en sık skuamöz hücreli karsinom histolojik alt tipi görülmektedir. BBK tüm kanserlerin yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır ve tanı anında olguların % 60'ı lokal ileri evrededir.^{1,2} Lokal ileri evre baş boyun kanserlerinde, rezektabl tümörlerin tedavisi cerrahi ve radyoterapi (RT) veya kemoradyoterapi (KRT) iken, anrezektabl tümörlerin tedavisi küratif KRT'dir.

Erken evre BBK (EI, EII) olgularının % 60-95'inde yalnız lokal tedaviyle kür elde edilebilirken ileri evre hastalıkta kombinasyon tedavilerine rağmen olguların 2 yıllık lokal yineleme veya metastaz oranı % 35-% 55 arasındadır.¹

Erken evre baş ve boyun kanserinde tümör kitlesinin radikal rezeksiyonlarla tamamen çıkarılması sonrasında bile yeniden lokal yada bölgesel rekürrens riski tamamen ortadan kaldırılamamaktadır. İleri evre, rekürrens ve metastatik baş boyun kanserlerinde prognoz genellikle kötüdür.

Aynı bölgeden köken alan, aynı evre ve histopatolojik özelliklere sahip tümörlerde, aynı tedavi uygulanmasına karşın farklı sonuçlar alınabilir. Bu nedenle sadece TNM (Tümör evresi, Lenf nodu, Uzak metastaz) sınıflaması ve histopatolojik değerlendirmeye dayalı tedavi seçimi bazı durumlarda yetersiz kalabilir. Bunun nedeni, aynı kategorideki tümörlerin içinde radyoterapi ve medikal tedaviye direnç gösteren ve henüz tanımlanmamış mekanizmaların varlığı olabilir. BBK'de etkin tedavi stratejilerini belirleme ve prognozu saptamada başta Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR) gen mutasyonları olmak üzere birtakım laboratuvar parametrelerine ihtiyaç duyulabilmektedir.^{3,4}

Bu çalışmada; lokal ileri ve nüks/metastatik ileri evre baş ve boyun mukozal tümör olgularında prediktif biyobelirteç olarak EGFR gen mutasyonlarının (ekson18-19-20-21) ve P53 protein ekspresyon düzeyinin tümör dokusunda araştırılarak lokal kontrol, genel sağkalım üzerinde ve prognoza etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Baş ve Boyun Kanserleri

2.1.1. Epidemiyoloji

BBK'den skuamöz hücreli karsinomlar, dünya çapında en yaygın görülen kanserler arasında altıncı sıradadır.⁵ Her yıl dünyada yaklaşık 550.000 kişi baş boyun skuamöz hücreli karsinom (BBSK) tanısı almaktadır.⁵ Baş boyun kanseri insidansı kadınlara kıyasla erkeklerde yaklaşık üç kat (2 ile 4 katı arasında değişen oranlarda) yüksektir.⁶ BBK'nin görülme insidansı orta yaşlarda artar. Ortalama tanı yaşı 6.dekattır.⁷

Dünyada BBK'leri bazı bölgelerde daha sık gözlenmektedir. Fransa, Hong-Kong, Hindistan yarımadası, Orta ve Doğu Avrupa, İspanya, İtalya, Brezilya ve Amerikadaki Afroamerikan erkeklerin yaşadığı bölgelerde BBK görülme sıklığı 20/100.000'dir. Dil ve oral kavite kanserleri Hindistan Yarımadası'nda, nazofarinks kanseri Hong-Kong'da, faringeal ve/veya laringeal kanserler diğer popülasyonlarda daha yaygın görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) görülen tüm malignensilerin % 3'ünü BBK oluşturmaktadır. ABD'de her yıl yaklaşık 55.070 yeni baş ve boyun kanseri vakası tanı almakta ve bu kansere bağlı her yıl yaklaşık 12.000 kişi yaşamını yitirmektedir.⁸ ABD'de 2010 yılında 49.260 yeni BBSK (oral kavite, larenks ve hipofarenks) vakası görülmüş ve bu kansere bağlı 11.480 kişi yaşamını yitirmiştir.⁹

2.1.2. Etyoloji

BBK'nin etyolojisinde başlıca; sigara içmek, alkol tüketimi, güneş maruziyeti, Human Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu, Epstein Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu, immünsüpresyon, herediter faktörler ve diyetel faktörler yer almaktadır.¹⁰

2.1.2.1. Sigara ve Alkol

Sigara ve diğer tütün ürünleri (puro, pipo vb.) BBK gelişiminde önemli risk faktörleridir.¹¹ Sigara ve puro içimi oral kavite, larenks, farenks kanserleri ile, pipo içimi ise özellikle dudak kanserleri ilişkilidir. Betel (Doğu Hindistan'da fındığa benzer yemiş) yemişi ve yapraklarından elde edilen Betel tütünü ve lime (İhlamur ağacı) tütünü çiğnenmesi de risk faktörleridir. Bu maddelerin kullanımında maksimum kontağın

olduğu dudak mukozasında kanser gelişebilir. Yapılan çalışmalarda günde bir paket sigara içen kişide BBK görülme riski, içmeyen kişiye göre 13 kat artmaktadır.¹² Uruguay’da 1992 ile 1996 yılları arası yapılan vaka-kontrol çalışmasında 10 gr/gün’den az ile 50 gr/gün’den fazla alkol tüketiminin karşılaştırılması yapılmış. BBK gelişiminde 5 - 6 kat artmış risk görülmüştür. Bu risk faktörü göreceli olarak doz bağımlı gibi değerlendirilmiştir.¹³ Hepatositlerde, alkol metabolizmasında yer alan Alkol Dehidrojenaz (ADH) ile Aldehit Dehidrojenaz (ALDH) enzimlerinin genetik polimorfizminin bu risk faktörünün etkilerine katkısı olabilir.¹⁴

2.1.2.2. Virüsler

EBV, nazofarengeal karsinom patogeneğinde birincil etyolojik ajan olarak yer almaktadır.¹⁵ Etiyolojik faktörlerden bir diğeri de HPV olup pozitifliği (özellikle de subtipleri 16 (en sık) 18-31’in pozitifliği) kanser gelişiminde önemli risk faktörleri arasında gösterilmektedir. Baş boyun kanserleri içinde; orofarenks yerleşimli özellikle de tonsil kanserlerinin yaklaşık % 60’ında HPV DNA’sı (Deoksiribonükleik asit) tespit edilmiştir. HPV pozitifliğinin tonsil kanserlerinde en fazla, orofarenks ve oral kavite kanserlerinde orta derecede, larenks kanserlerinde ise en az birliktelik gösterdiği saptanmıştır.^{16,17} HPV’nin geçişi ve orofarenks kanseri özellikle cinsel alışkanlıklarla ilişkili bulunmuştur.¹⁸ Bu da, özellikle gelişmiş ülkelerdeki orofarenks kanserlerindeki artışı muhtemel açıklaması olabilir. HPV’nin pozitif olduğu hastalar genellikle alkol alan, immünsuprese olmayan hastalar olup patolojik olarak ise genelde iyi differansiyedirler.¹⁹ Yapılan serolojik çalışmalarda oral skuamöz hücreli kanserli hastalarda, kontrol grubuna göre HSV-1’e ait (Herpes Simpleks Virüs Tip I) IgM antikorları daha yüksek seviyede tespit edilmiş. Bu da HSV-1’in bu kanserlerin gelişiminde mutajen olarak rol oynayabileceğini göstermiştir.²⁰

2.1.2.3. Radyasyon Maruziyeti

Daha önceki benign ya da malign bir hastalık için alınan radyasyonun ileriki yıllarda BBK gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir.²¹

2.1.2.4. Mesleki ve Çevresel Maruziyetler

Mesleki ve çevresel toksinlerin yapılan çeşitli çalışmalarda BBK gelişiminde etkileri araştırılmış. Kuru temizleme de çalışanlarda dil kanseri ve supraglottic larenks kanseri görülme olasılığının arttığı görülmüştür.²² Biyoyakıtların yakılmasında yan ürün olarak ortaya çıkan polisiklik aromatik hidrokarbonların ve çimento tozunun larengeal kanser riskini arttırdığı görülmüştür.^{23,24} Ağaç işleri ve deri sanayi çalışanlarında paranazal sinüs kanserlerinin daha sık görüldüğü bilinmektedir.²⁵ Formaldehit nazofarenks ve paranasal sinüs kanserleri ile ilişkisi nedeniyle 2004 yılında kanserojen olarak değerlendirilmiştir.²⁶

2.1.2.5. Diyet

Epidemiyolojik çalışmalarda beta karoten ve A vitaminin epitelyal tümörlere karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Çeşitli çalışmalarda meyve ve sebze (özellikle karotenden zengin) ağırlıklı beslenmenin (günde 5 porsiyon meyve-sebze tüketenlerde, günde 1 porsiyon tüketenlere göre % 29 oranında risk azalmakta) koruyucu olduğu gösterilmiştir.^{27,28} Retinolün metaboliti olan beta karoten, DNA'ya hasar veren hücre içi oksidatif reaksiyonlara karşı koruyucudur. Bu yüzden A vitamini ve başka bir antioksidan olan C vitaminin yetersiz alınmasının kanser oluşumuna neden olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yüksek derecede nitrit içeren et ağırlıklı beslenmede nazofaringeal karsinom görülme riskinin arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur.²⁹

2.1.2.6. Genetik Faktörler

Çevresel ve viral kanserojen etkenler ana etyolojik faktörler olsada, genetik yatkınlığın olması olmayanlara göre riski oransal olarak arttırabilir.³⁰

Mutajen duyarlılığı: BBK'li hastalarda belirli karsinojenlere karşı mutajen duyarlılığı tespit edilmiştir. Tütün ile ilişkili kanser mutajeni benzo[a]pirendiol epoksitin (BPDE) indüklediği mutajen duyarlılığı BBK için risk faktörüdür.³¹

DNA Tamir Kapasitesi: DNA tamir kapasitesi kalıtım, çevresel faktörler ve fiziksel faktörler sonucu bireyler arasında değişkenlik gösterir. Bazı bireylerde defektif DNA tamir mekanizması nedeniyle kansere yatkınlık artabilir. Tütün ve alkol tüketimi olan hastalarda x-ray repair cross complementing protein 1 (XRCC1) gen

polimorfizmlerinin BBSK riskinin artmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³² BPDE karsinojenine maruziyet sonrası bu hastalarda, DNA tamir kapasitesinin zarar gördüğü tespit edilmiştir.³³ DNA tamir kapasitesi aynı zamanda mutajen duyarlılığı ile koreledir.

Metabolik Enzim Polimorfizmleri: Hepatositlerde, alkolü metabolize eden enzimlerde (ADH ile ALDH gibi) genetik polimorfizmlerinin de BBSK için genetik yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁴

Bazı sendromlarda (Plummer Wilson sendromu, Herediter Non Polipozis Coli, Li Fraumeni, Ataxia Telenjektazi, Fanconi anemisi) risk yüksekliği gözlenmiştir.^{34,35} P53 gen mutasyonları, mikrozomal epoksit hidrolaz, glutatyon-S-transferaz ve üridin 5'-difosfat-glukronil transferaz enzimlerindeki polimorfizmlerinin de BBSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁶

2.2. Baş ve Boyun Anatomisi

2.2.1. Oral Kavite

Oral kavite, önde vermillion hattından (alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattından) arkada isthmus faucium'a kadar uzanan, alttan ağız tabanı, üstten sert damak ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı bir anatomik boşluktur. Oral kaviteyi oluşturan normal anatomik yapılar: Alt ve üst dudak mukozası, yanak mukozası, diş etleri ve dişler, sert damak, yumuşak damağın bir kısmı, dil korpusu (2/3 ön), ağız tabanı, retromolar trigon'dur. Ağız kapalı iken üst ve alt diş arkuları oral kaviteyi iki bölüme ayırır. Ön bölüm vestibulum oris, arka bölüm cavum oris propriadır. Ağız kapalı iken; bu iki boşluğu birbirine bağlayan bölge mandibula ramusu ile son molar diş arasında kalan retromolar trigondur.

2.2.2. Orofarenks

Orofarenksin girişi anterior tonsiller pillar tarafından çevrelenir, yukarıda uvulaya uzanır ve aşağıda dil tabanının karşısına uzanır. Orofarenksin duvarı farengeal konstrüktör kaslar tarafından yapılır. Üst sınırı yumuşak damak yapar ve bu da nazofarenksi orofarinksten ayırır. Orofarenksin altı dil kökünü, yumuşak damak, tonsiller alan ve posterior farengeal duvarı içerir.

2.2.3. Hipofarenks

Hipofarenks yukarıda orofarenksle başlayıp aşağıda özafagusla devam etmektedir. Üst sınırını hyoid kemik ve alt sınırını krikoid kıkırdak oluşturur. Üç bölüme ayrılmaktadır; bunlar bilateral piriform sinüsler, postkrikoid bölge ve posterior faringeal duvardır.

2.2.4. Larenks

Larenks tiroid kıkırdak üst kenarı ile krikoid kıkırdak alt kenarı arasında yerleşmiştir ve 3 bölüme ayrılır (Supraglottik, glottik ve subglottik larenks). Supraglottik larenks; epiglot, yalancı vokal kordlar, ventriküller, aritenoidler ve ariepiglottik foldlardan oluşurken glottik larenks; vokal kordlar ve ön komissürden oluşur. Subglottis larenks ise vokal kordların 5 mm altından başlayıp krikoid kartilajın inferior sınırına kadar olan bölümü oluşturmaktadır.

2.2.5. Nazofarenks

Nazofarenks kabaca küp şeklinde olup önde posterior konka, üstte sfenoid kemik gövdesi, arkada klivus, ilk iki servikal vertebra, yanda östaki ostiumları, tubal tonsiller ve altta da yumuşak damakla sınırlanmıştır. Kafa tabanında, içinden birçok yapının geçtiği foramen ve fissürler mevcuttur. Bunların bazıları da nazofarengeal karsinomun potansiyel yayılım yollarıdır.

2.2.6. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüsler

Paranasal sinüsler; frontal sinüs, maksiller sinüs, ethmoid sinüs, sfenoid sinüslerden oluşmaktadır. Nazal kavitede; alt arkada yumuşak damak, alt önde maxiller kemik (os palatinum), üst önde burun kemikleri (os nasale), üst lateral kıkırdak, üst arkada lamina cribrosa (ethmoid), üst yanda lamina papricea bulunur.

2.2.7. Tükrük Bezleri

Major tükrük bezleri birer çift parotis, submandibular ve sublingual bezlerdir. Minör tükrük bezleri oral kavite, farinks ve paranasal sinüslerde yerleşmiştir. Parotis bezleri mandibula ramusunun ve masseter kasın lateralinde yerleşmiştir. Fasial sinir, parotis bezini yüzeysel ve derin olmak üzere ikiye loba ayırır. Parotis bezi oral kaviteye

üst ikinci molar diş düzeyinde Stensen kanalı ile boşalır. Submandibular bez horizontal mandibula ramusunun altında yerleşmiştir. Sublingual bez, mylohyoid kasın üzerinde ve müköz membranın derininde yerleşmiştir.

2.2.8. Baş Boyun Lenfatikleri

Level Ia: Submental lenfatikler Ib: Submandibuler lenfatikler

Level II: Üst juguler lenf nodları

Level III: Orta juguler lenf nodları

Level IV: Alt juguler lenf nodları

Level V: Posterior boyun üçgeninde bulunan lenf nodları (spinoaksesuar zincir lenf nodları)

Level VI: Boynun anterior kompartmanındaki lenf nodları (prelarengeal, pretrakeal, paratrakeal lenf nodları)

Level VII: Süperior mediastinal lenf nodu grubudur.

2.3. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanserlerde (BBSK) Semptomlar

BBSK’de erken evrelerde primer tümör bölgesinde semptomlar ve fiziksel bulgular minimal düzeydedir. Nazofaringeal kanserlerde semptomlar nadiren nazofarenksin kendisi ile ilişkilidir. Daha çok lokal ve lenf nodu yayılımından kaynaklanır. Tümörün kendisi ile ilgili semptomlar; nazal tıkanıklık, ağrı, kulak çınlaması, iletim tipi işitme kaybı (seröz otit ile ilişkili), kranial sinir tutulumlarıdır. Hastaların % 80’inde özellikle posterior servikal üçgende servikal lenf nodları palpe edilir.³⁷

Oral kavite kanserlerinde tanıda inspeksiyon ve palpasyon çok önemlidir. Ağrı, iyileşmeyen ağız ülseri, odinofaji, disfaji, kanama, kilo kaybı görülebilir. Lezyonlar infiltratif yada egzofitikdir. Erken dönemde küçük ağrısız ülserler şeklinde olup dil kaslarını yavaş yavaş invaze eder. Bu dönemde lenf nodu metastaz yapma oranları yüksek olduğundan hastaların ilk başvuru nedeni boyunda kitle (lenf nodu) olabilmektedir. Ağrı ve dizarti gelişebilir. Dizartisi gelişmiş ise tümör ileri evrede olup derin kas tutulumu olmuştur. Dudak kanseri lezyonları da genelde alt dudakta olup ülseratif yada egzofitik lezyonlar görülür. Ayrıca nervus mentalis tutulumuna bağlı çenede uyuşma görülebilir.³⁸

Orofaringeal kanserlerde, hastalar boğaz ağrısı, disfaji, odinofaji, otalji, obstruktif uyku apnesi, horlama, kanama ya da boyunda kitle şikâyeti ile başvururlar.³⁷ Lenfatik ağ bakımından zengin bir bölge olduğu için lenf nodu tutulum oranı yüksektir ve hastalar tanı anında boyunda kitle ile gelebilirler. Genellikle subdigastrik (jugulodigastrik) bölge lenf nodları tutulmaktadır.

Hipofarenks kanserlerinde erken evrede uzun süre asemptomatik seyreder. Bu nedenle hastalık daha çok ileri evrede tanı alır. Disfaji, odinofaji, otalji, kilo kaybı, dispne, hemoptizi ve boyunda kitle ile başvururlar. Otalji ile başvuran hasta olası baş ve boyun malignite değerlendirmesinde “kırmızı bayrak” olarak kabul edilir.³⁸

Larenks kanserleri ile ilgili belirtiler tümörün lokalizasyonu ile ilişkilidir. Glottik kanserlerde erken evrede düzelmeyen ses kısıklığı, ileri evrede ise disfaji, otalji, kronik öksürük, hemoptizi ve stridor görülür. Supraglottik kanserler geç belirti verir. Hava yolu obstruksiyonu ve palpabl metastatik lenf nodu ile belirti verebilir. Subglottik tümör nadir görülür ve genelde geç dönemde tanı alırlar. Hastalar stridor veya dispne şikayeti ile başvururlar.³⁸

Nazal kavite ve paranasal sinüs tümörlerinde sinüzit, epistaksis ya da tek taraflı nazal tıkanıklık başvuru semptomları arasındadır. Nazal kavite kanseri belirgin bir büyüklüğe ulaşana kadar tanı almazlar.^{37,38} Sinüs tümörlerinde ileri evrede sinirlerde ve kemikte tümör infiltrasyonuna bağlı yüz ve /veya baş ağrısı görülür.³⁸

2.4. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanserlerde (BBSK) Patoloji

BBK’i tipik olarak mukozal yüzeylerden kaynaklanır ve ekzofitik veya ülseratif olabilirler. Mikroskopide % 90’ı mukozal yüzeylerden kaynaklanan skuamöz karsinomlardır. Diferansiyasyonuna göre; % 75 ve fazla keratinizasyon varsa iyi, % 25- % 75 keratinizasyon orta, % 25’den az keratinizasyon varsa kötü diferansiye şeklinde kategorize edilmiştir. Skuamöz hücreli kanserin prekürsör lezyonları: eritroplaki, lökoplaki, lökoeritroplaki, skuamöz hiperplazi ve skuamöz displazidir. Ciddi displazi veya karsinoma in situ da % 15-30 maligniteye progresyon gösterir.³⁹

Oral kavite, dil ve larinx lezyonlarının % 90-95’i skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşturmaktadır. Diğer nadir görülen patolojiler (SHK varyantları) lenfoepitelyoma, spindle cell karsinom verruköz karsinoma ve andiferansiye karsinomdur. Lenfoepitelyoma nazofarinks, tonsiller fossa, dil kökü ve tükürük bezinde

ortaya çıkar. Spindle cell varyantı, üst aerodigestif traktta görülen malignitelerin % 2-5'ini oluşturur. SHK'in yüksek gradeli formudur ve diğer yüksek gradeli SHK'ler gibi tedavi edilir. Verruköz karsinom düşük gradeli SHK olup sıklıkla oral kavite, gingiva ve bukkal mukozada görülür. Ağrısız büyüme paternine sahip olup, kronik olarak tütün çiğneme ile ilişkilidir. Granüler cell myeloblastom benign tümör olup, orjini belirsizdir. Dilin dorsumunda görülür. Histolojik olarak karsinom ile karışabilir. Bukkal mukozada görülen SHK sıklıkla düşük gradelidir. Lökoplaki veya liken planus zemininde görülür. Tüm larinks kanserleri yüzey epitelinden köken alır ve SHK'dir. Vokal kordda görülenler genelde iyi yada orta differansiyedir. Bazen (SHK'lerin % 1-2'si) spindle cell ve verruköz karsinom görülebilir. Supraglottik SHK'ler az diferansiyedir ve verruköz karsinom nadir görülür.³⁹

2.5. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanserlerde (BBSK) Tanı

Primer tümörün başlangıç değerlendirmesinde ayrıntılı anamnez ile birlikte detaylı fizik muayene önemli yer tutar. Ayna ile indirek yada laringoskop ile direk muayene yapılmalıdır. Fizik muayenede nazal kavite, oral kavite, tonsiller, gingiva, dil ön yüzü, dil kökü, sert damak, bukkal mukoza, posterior faringeal duvar, larinks muayenesi ve ayrıca boyun ve kranial sinir muayenesi yapılmalıdır.⁴⁰

Yeni tanı BBK de özellikle bölgesel lenf nodu varlığı araştırılır. Lokal ileri tümör varlığında ise uzak metastaz varlığı (özellikle akciğer) araştırılır. Yoğun sigara ve alkol kullanımı olan ve ailede kanser öyküsü olan hastanın şiddetli displazisi ya da carsinoma in-situ lezyonu var ise metastaz ya da ikincil primer tümör açısından geniş değerlendirme yapılmalıdır.³⁸

Anestezi altında laringoskopi, ösefagoskopi ve bronkoskopi yapılmalıdır. Amaç tanıyı desteklemek, tümör yayılımını değerlendirmek, ikinci primer odak varlığını araştırmak, premalign lezyonların varlığını tespit etmek ve doku tanısı için biyopsilerin alınmasıdır. Bu yöntem laringeal ve hipofaringeal tümör tanısı için yararlıdır. Bu yöntemle ikincil primer tümörü, üst hava ve sindirim (alt hava yolu hariç) yolunda % 2,4 - % 4,5 oranında ortaya çıkarılır.⁴¹

2.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB)

İnce iğne aspirasyon biyopsisi, boyunda kitle (metastatik servikal lenf nodu) ile başvuran hastada ilk doku tanısını koymak için sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bu tekniğin tanısal doğruluğu % 89-98 olup, sensitivitesi ve spesifitesi yüksektir. Tanısal olmayan aspirasyonlar % 5-16 oranında olup HPV ilişkili orofaringeal karsinomlarda sıklıkla görülebilen kistik yapıda kitleden kaynaklanabilir.³⁸ İİAB komplikasyonların sık rastlanmaması, kolay uygulanabilir olması sebebiyle tercih edilebilecek bir tanı yöntemidir.

BBK'da radyolojik görüntüleme, evreleme, tedavi planlama ve tedavi sonrası takipte önemli bir yer tutar. Özellikle mukozal lezyonlardan görüntülemekten beklenen, lezyonun submukozal derinliği ve çevre dokularla ilişkisinin ortaya konması, bölgesel ve uzak metastazın belirlenmesidir. BBK'de tedavi öncesi ve sonrası değerlendirmede çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır.⁴²

2.5.2. Ultrasonografi (USG)

Yüksek uzaysal rezolüsyonlu, iyonizan radyasyon içermeyen ve oldukça düşük maliyetli bir tekniktir. Boyundaki kitlenin solid ya da kistik yapıda olup olmadığını ve lenf nodlarının durumunu değerlendirmede faydalıdır. Büyümüş lenf nodlarını tesbit etmekte doğruluk oranı bilgisayarlı tomografi (BT) kadar yüksektir. İİAB için kılavuz olarak kullanılır.

2.5.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

En sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. manyetik rezonans (MR)'a göre avantajları yüksek uzaysal çözünürlük, kısa inceleme süresi ve artmış hasta toleransı ve sınırlı hareket artefaktı, düşük maliyet, kemik yapıların ve kalsifikasyonların daha net değerlendirilmesidir. Gerekğinde toraks veya intrakraniyal yapılar kolaylıkla tetkike dahil edilebilir ve özellikle multi dedektör cihazlar ile multiplanar ve üç boyutlu görüntü elde edilebilmektedir. Fizik muayene tespit edilemeyen bölgesel ve derin tümör infiltrasyonunu belirlemede, evrelemede yararlıdır. BT tümörün preepiglottik, paraglottik, larengeal kartilaj invazyonunu ve subglottik tümör yayılımı hakkında bilgi verebilir. Üst mediastinal, parafaringeal, retrofaringeal ve paratrakeal lenf nodlarını

değerlendirmede yardımcıdır. Evre 4 için kriter olan kemik ve kırıkta invazyonu varsa kolayca tespit eder.³⁸

2.5.4. Manyetik Rezonans (MR)

En önemli avantajı daha iyi yumuşak doku rezolusyonunu sağlamasıdır.⁴³ BT için tamamlayıcı bilgiler sağlar. Uzun tarama zamanı nedeniyle oluşan solunum ve hareket artefaktları baş ve boyun bölgesinde MR'ın kullanımını sınırlar. Yüzeysel tümörlere daha duyarlı ve tümörün tanımını daha iyi yapar. Kemikleşmemiş kartilaj invazyonunu daha iyi gösterir. Tümör dokusunun, sekresyonlardan ve çevre yumuşak dokudan ayırmada BT'den üstündür. MR nazofarenks ve sinonazal kanserlerinde seçilmesi gereken görüntüleme yöntemidir. Tükürük bezi tümörlerinde de giderek artan sıklıkla tercih edilmektedir. MR perinöral yayılımın değerlendirilmesinde, kafa tabanını tutan ve olası intrakranial uzanım gösterebilen kitlelerin değerlendirilmesinde tercih edilecek görüntüleme yöntemidir.³⁸

2.5.5. Pozitron Emülsiyon Tomografisi (PET-CT)

PET-CT, primeri bilinmeyen metastatik hastalıkta, tedavi öncesi evrelemede ve tedavi sonrası görüntülemede giderek ilk tercih edilen yöntem olmaktadır. Ayrıca tedavi öncesi RT planlamada da kullanılabilir. Sıklıkla ajan olarak 18-F-fluorodeoksiglukoz (FDG) kullanılır. Yapılan çalışmalarda PET-CT primer BBK'de en az BT ve MR kadar duyarlı ve spesifik bir yöntem gibi görünmektedir. Tedavi sonrası oluşan değişikliklerde görülen inflamasyonda yanlış pozitif sonuçlara neden olabilmektedir. PET-CT ile görüntülemenin diğer dezavantajları; düşük uzaysal rezolüsyon ve bazı neoplazmların düşük tutulum göstermesiyle meydana gelen yanlış negatif sonuçlar ve yüksek maliyetidir.^{38,44}

2.6. Baş Boyun Skuamöz Hücreli Kanserlerde Evreleme

2.6.1. TNM Evreleme Sistemi

American Joint Committee on Cancer (AJCC)'in 2010 yılında yayınlanan yedinci baskısında BBSK evrelemesi kullanılmaktadır. AJCC'de TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır.⁴⁵

2.6.1.1. Primer Tümör Evresi (T)

Dudak ve Oral kavite kanserinde;

TX: Primer tümör değerlendirilemiyor. }
T0: Primer tümöre ait kanıt yok. ortak }
Tis: Karsinoma in situ.

T1: Tümör boyutu 2 cm ya da daha küçük boyut.

T2: Tümör boyutu 2 cm'den büyük ancak 4cm' den küçük.

T3: Tümör boyutu 4 cm'den büyük.

T4a (dudak): Tümör kortikal kemiğe, inferior alveolar sinire, ağıztabanı, çene veya burun derisine uzanmış

T4a (oral kavite): Tümör komşu yapılara invaze (mandibula\maksillanın kortikal kemik), dilin derin kaslarını, maksiler sinüs, yüz derisini tutmuş.

T4b: Tümör pterigoid plate veya kafa tabanını ve\veya karotid arter kılıfını tutmuş

Nazofarinks kanserinde;

T1: Tümör nazofarinkste sınırlı veya orofarenkse uzanmış ve/veya parafarengeal uzanımı olmaksızın nazal kaviteye uzanmış.

T2: Tümör parafarengeal uzanım yapmış.

T3: Tümör kafa tabanının kemik yapılarını ve/veya paranasal sinüsleri invaze etmiş.

T4: Tümör intrakranial uzanım yapmış ve/veya kafa çifti, infratemporal fossa, hipofarinks, orbita ya da mastikator boşluk invazyonu yapmış.

Orofarenks Kanserinde;

T1: Tümör 2 cm ve altındadır.

T2: Tümör 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçüktür.

T3: Tümör 4 cm'den büyüktür. Yada epiglottisin üzerinde dil yüzeyine uzanmıştır.

T4a: Tümör larenks, derin/ekstremsel dil kaslarını, medial pterigoidi, sert damağı ya da mandibulayı invaze etmiştir.

T4b: Tümör lateral pterigoid kası, pterigoid plateleri, lateral nazofarinksi, kafa tabanını invaze etmiş ya da karotisi çepeçevre infiltrate etmiştir.

Larinks ve Hipofarinks Kanserinde;

Supraglottik:

T1: Tümör supraglottisin bir alt bölgesine sınırlıdır ve vokal kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör birden fazla supraglottis ya da glottis alt bölgesindedir ya da supraglottisin dışındadır (örneğin; dil kökü mukozası, vallekula, piriformsinüs medial duvarı) larinks fiksasyonu yoktur.

T3: Tümör larinkse sınırlı ancak vokal kord fiskebilir ve/veya aşağıdakilerden birini infiltre etmiştir: postkrikoid alan, preepiglottik dokular, paraglottik boşluk ve/veya minör tiroid kıkırdak erozyonu.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları (örneğin; trakea, dilin derin ekstrinsek kasları, strap kaslar, tiroid ya da özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) invaze etmiştir.

T4b: Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.

Glottik:

T1: Tümör vokal kordlara sınırlıdır (ön ve arka komissür tutulumu olabilir).

Kord hareketleri normaldir.

T1a: Tümör bir korda sınırlı

T1b: Tümör her iki kordu tutmuş.

T2: Tümör supraglottis ve/veya subglottise uzanmış ve/veya vokal kord hareket kısıtlılığı

T3: Tümör larinkse sınırlı, kord fiksasyonu ve/veya paraglottik boşluk invazyonu ve/veya tiroid kıkırdak korteks iç kısım erozyonu.

T4a: Tümör tiroid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları (örneğin; trakea, derin ekstrinsek kasları, strap kaslar, tiroid ya da özofagusu içeren boynun yumuşak dokuları) invaze etmiştir.

T4b: Tümör prevertebral boşluğu, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.

Subglottik:

T1: Tümör subglottise sınırlıdır.

T2: Tümör vokal kordlara uzanır ya da kord hareket kısıtlılığı yapar.

T3: Tümör larinkse sınırlıdır ve kord fiksasyonu vardır.

T4a: Tümör tiroid ya da krikoid kıkırdağı ve/veya larinksin ötesindeki dokuları invaze etmiştir.

Hipofarinks

T1: Tümör hipofarinksin bir alt yerindedir ve en büyük çapı 2 cm ya da altındadır.

T2: Tümör hipofarinksin bir alt yerinden fazlasında ya da komşu bir yerdedir ya da ölçüleri 2-4 cm arasındır, hemilarinks fiksasyonu yoktur.

T3: Tümör en büyük çapı 4 cm üzerindedir ya da hemilarinks fiksasyonu vardır.

T4a: Tümör tiroid/krikoid kıkırdağa, hyoid, tiroid, özofagus, yumuşak dokuların santral kısmını invaze etmiştir.

T4b: Tümör prevertebral fasiayı, mediastinal yapıları invaze etmiş ya da karotisi çevrelemiştir.

Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserleri;

Maksiller Sinüs

T1: Tümör maksiller sinüs mukozasına sınırlı, kemik destrüksiyonu ya da erozyonu yok.

T2: Tümör kemik erozyon ya da destrüksiyonuna yol açmış, sert damağa ve/veya orta nazal meatusa uzanmıştır. Maksiller sinüs posterior duvarınave pterigoid platelere uzanmamıştır.

T3: Tümör herhangi birini invaze etmiştir: Maksiller sinüsün posterior duvarı, subkutanöz dokular, orbitanın medial duvarı veya tabanı, pterigoid fossa, etmoid sinüsler.

T4a: Orta düzeyde ilerlemiş lokal hastalık. Anterior orbital yapılar, yanak derisi, pterigoid plateler, infratemporal fossa, kribriform plate, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze eder.

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiş: orbital apeks, dura, beyin, orta kranial fossa, trigeminal sinirin maksiler dalı (V2) hariç kafa çifti invazyonu, nazofarinks veya klivus.

Nazal Kavite ve Ethmoid Sinüs

T1: Tümör kemik invazyonu yaparak/yapmadan sadece bir alt yere sınırlıdır.

T2: Tümör kemik invazyonu yaparak/yapmadan bir bölgedeki iki alt yeri invaze etmiş ya da nazoethmoidal kompleks içindeki komşu bir bölgeyi invaze etmiştir.

T3: Tümör orbita medial duvarı/tabanı, maksiller sinüsü, damağı ya dakribriiform düzlemi invaze etmiştir.

T4a: Orta düzeyde ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiştir: ön orbita yapıları, burun/yanak cildi, ön kranial fossaya minimal uzanım, pterigoid plateletleri, sfenoid veya frontal sinüsleri invaze etmiştir.

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık. Tümör herhangi birini invaze etmiştir: Orbita apeksi, dura, beyin, orta kranial fossa, V2 hariç kafa çiftleri, nazofarinks veya klivus.

Tükrük Bezi Kanserleri;

T1: Tümörün en büyük boyutu 2 cm ya da daha azdır ve parenkim dışı uzanım yoktur.

T2: Tümör en büyük boyutu 2 cm ile 4 cm arasındadır ve parenkim dışı uzanım yoktur.

T3: Tümör 4 cm'den büyük ve/veya parenkim dışı uzanım vardır.

T4a: Tümör cildi, mandibulayı, kulak kanalını ve/veya fasial siniri invaze etmiştir.

T4b: Tümör kafa tabanı ve/veya pterigoid plateleri invaze etmiş ve/veya karotisi çevrelemiştir.

2.6.1.2. Bölgesel Lenf Nodları (N)*

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nod metastazı yok.

N1: Tek taraflı tek lenf nodunda metastaz, en büyük çapı 3 cm veya altındadır.

N2a: Tek taraflı tek lenf nodunda metastaz, en büyük çapı 3-6 cm arasındadır.

N2b: Tek taraflı birden çok lenf nodunda metastaz, hiçbir 6 cm'in üzerinde değil.

N2c: Bilateral metastaz ya da karşı taraf lenf nodlarında metastaz, hiçbir 6 cm üzerinde değil.

N3: Bir lenf nodunda 6 cm'den büyük metastaz olması.

Nazofarinks kanserinde N evrelemesi:

N1: Tek taraflı servikal lenf nodlarında metastaz, en büyük çapı 6 cm veya altındadır, supraklavikular fossa üzerinde ve/veya unilateral, bilateral, retrofarengeal lenf nodları, en büyük çapı 6 cm veya altındadır.

N2: Bilateral servikal lenf nodlarına metastaz, en büyük çapı 6 cm veya altındadır, supraklavikular fossa üzerinde.

N3: Lenf nodlarına metastaz > 6 cm ve/veya supraklavikuler fossa

N3a: 6 cm'den büyük çaplı lenf nodları tutulumu.

N3b: Supraklavikuler fossa uzanımı.

2.6.1.3. Uzak Metastaz (M)*

MX: Uzak metastaz değerlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

*orafarenks, dudak ve oral kavite, larenks, hipofarenks, tükürük bezi, nazal kavite ve paranasal sinüs, kanserlerinin bölgesel lenf nodu ve uzak metastaz evrelemesi

Tablo 1. Baş boyun kanserlerinde (Nazofarinks hariç) TNM sınıflaması

Evre	T	N	M
Evre 0	Tis	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
	T1-3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Evre IVB	T4b	N1-3	M0
	T1-4	N3	M0
Evre IVC	T1-4	N1-3	M1

2.7. Prognostik Faktörler

BBSK'li hastalarda prognostik faktörler; hastaya ait faktörler, patolojik evreye ait faktörler, tedavi modalitesine ait faktörler ve moleküler faktörler olarak gruplanabilir. Hastaya ait prognostik faktörler: Yaş, cinsiyet, ırk, alkol ve sigara öyküsü, komorbid hastalık varlığı, beslenme durumu ve hemoglobin düzeyi.⁴⁶ Patolojik prognostik faktörler arasında en önemlisi tanı anındaki tümör evresidir. Tümör boyutu, cerrahi marjın durumu, grade, perinöral invazyon ve vasküler invazyon gibi primer tümörle ilişkili faktörler, pozitif lenf nodu sayısı, ekstrakapsüler invazyon, nod lokalizasyonu, nod büyüklüğü gibi servikal lenf nodları ile ilişkili faktörler.⁴⁶ Nazofarenks kanserinde prognozu en iyi olan grup keratinize SHK'dır. Hipofarenks kanserinde postkrikoid ve posterior farenks duvarı yerleşimli olanlar, piriform sinüs ve aryepiglottik fold tümörlerine göre daha kötü prognoz gösterirler. Larenks kanserinde ise yerleşim yerine göre glottik bölge tümörlerinde 5 yıllık sağkalım % 80, supraglottik için % 65, transglottik için % 50, subglottik için % 40 olarak saptanmıştır. Primer olarak cerrahi ile tedavi edilen hastalarda ise lokorejyonel kontrolde T ve lenf nodu (N) evresi, cerrahi sınır durumu (pozitif/yakın cerrahi sınır), tümör grade ve ekstrakapsüler yayılım varlığı önemli prognostik faktörlerdendir.⁴⁷ Moleküler prognostik faktörler arasında p53 mutasyonu, angiogenezis ile ilişkili markerlar, cyclin D1, EGFR ve Transforming Growth Faktör- α (TGF- α) bulunmaktadır.⁴⁶ BBSK gelişiminde tümör supresör genlerin inaktivasyonu, protoonkogenlerin aktivasyonu rol oynamaktadır. BBSK'li hastaların yaklaşık % 50'sinde p53 inaktivedir. p53 mutasyonları mevcut olması premalign lezyonların invaziv hastalığa progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir.⁴⁸ BBSK'lı % 30-50 hastada siklin D1 overekspresyonu mevcut olup, hastalığın daha hızlı ilerlemesine, erken rekürrense ve kısa genel sağkalıma yol açabilmektedir.⁴⁹ Vasküler endotelial growth factor (VEGF), TGF- α ve EGFR de hücre siklus regülasyonunda rol oynayan diğer moleküler prognostik faktörler arasındadır.

2.8. Tedavi

Tedavi seçimi; tümörün yerine, evresine, patolojik alttipe, performans durumuna, komorbiditeye, hastanın isteğine, fonksiyonel ve kozmetik sonuçlara ve sağkalıma göre değerlendirilerek yapılır. BBK lokal ve bölgesel olarak yayılmaya eğilimlidir. Bu yüzden tedavide en önemli amaç; tümörün primer odağının ve bölgesel yayılımının

kontrolüdür. Tedavide kür sağlamak için radikal yaklaşımlar uygulandığı zaman bu bölgedeki organ ve dokulara daha fazla zarar verilebilir. Sonrasında organda fonksiyonel ve kozmetik kayıplar görülebilir. Konservatif yaklaşımda ise aşırıya gidilirse tedavinin küratif olma olasılığı azalmaktadır. Bu yüzden BBK’de, hastanın en az zararla en uygun tedavinin uygulanması açısından multidisipliner yaklaşım gereklidir.⁴³

2.8.1. Cerrahi

Tümörün cerrahi rezeksiyonu sağlam cerrahi sınırlar sağlanacak kadar geniş, olabildiğince az fonksiyonel ve kozmetik defekt oluşturacak kadar sınırlı olmalıdır. Fonksiyonel yada kozmetik defekt oluşturma endişesi ile onkolojik prensiplerden ödün verilmesi de söz konusu değildir. Cerrahi sınırların negatif olmasının prognoza olumlu etkisi vardır. Fonksiyonel ve kozmetik sorun oluşturacak geniş doku (epitel ve kemik) defektlerinin onarımı rekonstrüktif yöntemler ile sağlanabilmektedir.⁵⁰

BBK hastaların yaklaşık % 30-% 40’ı erken evrede (EI-EII) tanı alır. Genel olarak tedavi yaklaşımı cerrahi veya küratif radyoterapidir. In situ karsinomalarda cerrahi tedavi uygulanır.⁵¹ İleri evre (EIII-EIV) tümörlerin tedavisinde cerrahi, KT ve RT kombine olarak kullanılır. Cerrahinin uygulanamadığı olgularda yüksek doz RT veya KRT uygulanabilir.⁵⁰ BBK’de lenfatik metastazın prognozu ve sağkalımı belirleyen en önemli faktörlerden biri olması nedeniyle, BBK’lerin büyük çoğunluğunda boyunun da tedavisi endikedir. Bu tedavi seçeneklerinden biri de boyun diseksiyonlarıdır (BD)⁵⁰. BD’ları amaca göre elektif BD ve terapötik BD olarak ikiye ayrılır. Elektif BD klinik ve radyolojik olarak lenfadenopati saptanmayan (N0) olgularda uygulanır. Terapötik BD lenfadenopati saptanan (N+) olgulara uygulanır. BD’ları ayrıca yapılış şekline göre kapsamlı BD ve selektif BD olarak ikiye ayrılır. Kapsamlı BD’larından radikal boyun diseksiyonlarında Level I-V lenf nodları ile beraber spinal aksesuar sinir, internal juguler ven, sternomastoidin çıkarılmasıdır. Modifiye radikal diseksiyonlarda ise bu yapılardan bir veya daha fazlası korunmuştur.⁴³ Selektif boyun diseksiyonunda spesifik lenfatik drenaj esas alınarak primer bölgeden yalnızca belirli lenf nodu seviyeleri çıkarılmaktadır.⁵²

BBK’de cerrahide ikinci amaç kurtarma tedavisidir. Daha önceden RT ve/veya KT alıp, persistan veya nüks tümörü olan vakalarda cerrahi, kurtarma tedavisi olarak da

uygulanabilir. Bu amaçla uygulanan cerrahi tedavilerin başarı şansı primer cerrahi tedavi kadar yüksek olmamakla beraber morbiditesi, hatta mortalitesi yüksektir.

2.8.2. Radyoterapi

RT BBK'larının tedavisinde uzun yıllardır kullanılan lokal tedavi yöntemidir. Küratif RT'nin dışında cerrahi ile kombine olarak verilen RT preoperatif veya postoperatif olarak kullanılabilir.

2.8.2.1. Preoperatif Radyoterapi

Preoperatif RT yapılmasındaki temel amaç hastalığın cerrahi sınırlarda tekrarlama olasılığının en aza indirilmesi, cerrahi girişim sırasında tümör ekiliminin önüne geçilmesi, lokal ve bölgesel subklinik hastalığın kontrol edilmesi ve teknik olarak cerrahi rezeksiyon şansı olmayan hastalığın cerrahi girişim uygulanabilir aşamaya getirilebilmesidir. Cerrahi girişimler, preoperatif RT tamamlandıktan sonra hastaliksız dokularda oluşacak olan radyasyon hasarının düzelmesinin ardından, mümkünse üç ile dört hafta içinde uygulanmalıdır.⁵³

2.8.2.2. Postoperatif Radyoterapi

BBK de postoperatif RT endikasyonları: Primer tümörle ilgili faktörler cerrahi sınırın pozitif olması, yakın cerrahi sınır (<5mm), kötü differansiye tümörler, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, T3 ve T4 hastalık, kartilaj kemik ve yumuşak doku invazyonu, rezeksiyon sınırında karsinoma in situ veya displazi, multisentrik primerdir. Lenf nodu ile ilgili faktörler ise ekstrakapsüler yayılım, >1'den fazla lenf nodu tutulumu, >3 cm olan tek lenf nodu olmasıdır.⁴³

Postoperatif RT ameliyat sonrası başarısızlık riski yüksek olan hastalarda hem hastalığın lokal kontrolünü sağlamada hemde yaşam süresini uzatmada yararlı olduğu görülmektedir. Postoperatif RT lokorejyonel hastalık riskini azaltır, fakat uzak metastaz riskini azaltmaz.⁵³

2.8.3. Kemoterapi

KT kombine tedavi modalitesinin bir parçası olarak lokal-bölgesel tedaviden önce (indüksiyon), RT ile eş zamanlı veya adjuvan olabilir.

BBSK'lerde indüksiyon yada eş zamanlı kemoterapi rejimleri içinde etkinliği kanıtlanmış en yaygın kullanılan platinium analogları (cisplatin, carboplatin), 5-fluorourasil, taksanlar (dosetaksel, paklitaksel)'dir.

2.8.3.1. İndüksiyon (Neoadjuvan) Kemoterapi

Neoadjuvan KT'nin rasyoneli, iyi vaskülarize tedavi edilmemiş tümörlerde ilaç geçişinin daha iyi olması, tedavi duyarlı hastaların tedavi toksisitesini daha iyi tolere etmesi ve mikroskopik metastatik hastalığın eradikasyonuna dayanır. Çalışmalar neoadjuvan KT'nin cerrahi ve RT ile beraber kullanıldığında lokal kontrolü arttırdığını, bazı çalışmalarda ise sağkalımı uzattığını göstermiştir.⁴³ Ayrıca uygulanacak RT alanını küçülterek RT'nin yan etkilerini azaltmaktır. Çalışmalarda indüksiyon KT'si için tercih edilen tedavi yaklaşımı cisplatin, 5-fluorourasil (5-FU) artı olarak taksan grubu kombinasyonudur. Cisplatin ve 5-FU (cisplatin 100 mg/m², 5-FU 1000 mg/m²/gün, 120 saat infüzyon) her 3 haftada bir indüksiyon KT'si olarak verildiğinde diğer kombinasyonlar (cisplatin ve bleomicin bazlı ve cisplatin- kısa süreli 5FU (96 saat infüzyon)) ile karşılaştırıldığında tam yanıt daha yüksek oranda alınmıştır.⁵⁴ Güncel faz III çalışmalar (TAX324 çalışma grubu) göstermiştir ki cisplatin-5FU indüksiyon KT'sine dosetaksel eklenmesi tek başına cisplatin-5FU'den daha az toksisite, progresyonsuz yaşam süresi ve 5 yıllık sağkalımda belirgin düzelmeye yol açtığı bulunmuştur.⁵⁵

2.8.3.2. Eş Zamanlı Kemoradyoterapi

Postoperatif yüksek risk faktörlerinin varlığında, inoperabl hastalıkta ve organ koruyucu tedavinin planlandığı lokal ileri evre BBK tedavisinde eşzamanlı KRT giderek önem kazanan bir tedavi şeklidir.⁵⁶ KT'nin RT ile eş zamanlı verilmesi toplam tedavi süresini uzatmaz, radyasyonun sitotoksik etkisini güçlendirerek radyo duyarlılığı, mikrometastazların kontrolü ile lokal, bölgesel ve sistemik etkinliği artırır. Bu tedavi şekli performans durumu iyi ve komorbiditesi az olan hastalarda düşünülmelidir. Çünkü tedavi genelde ciddi toksisiteyi (hematolojik yan etki, mukozit, bulantı, kusma, disfaji, odinofaji) de beraberinde getirir.⁴³

63 randomize çalışmanın incelendiği 10.000'den fazla hastayı kapsayan bir meta-analizde KT ile 5 yılda % 4 sağkalım avantajı olduğu bildirilmiştir. Konkomitant KRT ile bu avantaj % 8'e kadar yükselmiştir.⁵⁷

Genellikle RT ile eşzamanlı kullanılan cisplatin (performans durumu iyi ECOG 0-1 olan hastalar için) 100 mg/m² her 3 haftada bir şeklindedir. Hastanın tolerans durumuna göre alternatif cisplatin dozları: 30 - 40 mg/m² haftalık, 6 mg/m²/gün, 20 mg/m²/haftada 5 gün.⁵⁸ Carboplatin, cisplatine göre daha fazla myelosüpresif etkisi vardır. Bunun yanında daha az bulantı, kusma nefrotoksikite ve nörotoksikitesi vardır. Cisplatin kadar direkt etkili antitümör değildir.⁵⁸

Cisplatin, carboplatin, 5-fluorourasil, dosetaksel ve cetuksimab RT ile eş zamanlı kullanılabilen ajanlardır.

2.8.3.3 Adjuvan Kemoterapi

Cerrahi ve postoperatif radyoterapinin kullanılmasına rağmen yüksek riskli skuamöz karsinomlarda lokal rekürrensler siktir.⁴³

Lokal ileri BBK'de adjuvan KT uzak metastaz riskini azaltır. Adjuvan KT cerrahi sınır yakınlığı veya pozitifliği, iki ve üzerinde lenf nodu tutulumu olan, ekstrakapsüler nodal yayılım, perinöral lenfatik vasküler invazyon bulunan olgularda sağkalıma katkı sağlayabilir. KT'nin tümörün RT ile küçülmesi sonrası verilmesi ile daha iyi ilaç dağılımı sağlanabilir.

Ancak RT'ye bağlı gelişecek fibrozis ve vasküler hasar nedeniyle dolaşım ve etkinlikte azalma, geride dirençli klonların kalması, tedavi toleransının düşmesi gibi nedenler adjuvan KT için dezavantaj oluşturabilir.⁵⁹ Günümüzde lokal ileri BBK'lerinde sıklıkla uygulanan şema, Intergroup çalışmasındaki cisplatin 100 mg/m², 1., 22. ve 43. günlerde şeklindedir.⁶⁰

Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ve European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)'in 2004 yılında yayınlanan randomize çalışmalarında (RTOG 95-01, EORTC 22931 çalışması) lokal ileri evre BBK'lerinde cerrahi sonrası yüksek riskli hasta gruplarında adjuvan KRT'nin lokoregional kontrol ve hastalıksız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttırdığı gösterilmiştir. RTOG 95-01 çalışmasında 2 yıllık lokoregional kontrol yalnız RT ile tedavi edilenlere göre adjuvan KRT ile tedavi edilenlerde belirgin artmıştır (% 72'ye karşı % 82). Hastalıksız

sağkalım uzamıştır. Ancak genel sağkalım etkilenmemiştir. Tedaviye bağlı akut (Grade 3 veya üstü) yan etki görülme oranı kombine tedavide (% 34'e karşı % 77) artmıştır.⁶¹ EORTC 22931 faz 3 çalışmasında RT alan hasta gruplarına göre, KRT alan hasta gruplarında lokal ve bölgesel kontrolü arttırdığı, 5 yıllık lokal ve bölgesel nüks etme oranı (% 31'e karşı % 18) azaldığı, progresyonsuz ve 5 yıllık genel sağkalımda (% 40 karşı % 53) düzelme gösterilmiştir. Tedaviye bağlı şiddetli (grade 3 veya üstü) yan etki görülme oranı kombine tedavide (% 21'e karşı % 41) artmıştır.⁶²

2.8.3.4. Rekürren veya Metastatik Hastalıkta Kemoterapi

Rekürren veya metastatik BBK olan ve sadece KT ile tedavi edilen hastalarda ortalama sağkalım 6-9 ay olup, 1 yıllık sağkalım oranı % 20-40 arasındır.⁶³

Rezektabl rekürrens veya persistant lokorejyonel hastalık için önce cerrahi önerilir. Eğer rekürrens unrezektabl ise ve öncesinde RT almadıysa, KRT önerilir. Küratif amaçlı radyasyon veya cerrahiye cevap vermeyen rekürrensliler hastalar için tedavi yaklaşımı metastatik hastalardaki tedavi ile aynıdır.⁶⁴

Tek ajanlar: En yaygın olarak methotrexat, sisplatin, carboplatin, 5-fluoruracil, paklitaksel, dosetaksel, Cetuksimab kullanılır.

Methotreksat eskiden beri standart kullanılan ilaçlardan biri olup 40mg/m²/haftalık iv verilir. Toksisiteye göre dikkat ederek 60mg/m²/haftaya kadar verilebilir. Olumlu yan etki profili ve uygulama kolaylığı ile komorbiditesi olan ileri yaş hasta grubunda kullanımı uygun hale getirir. Yapılan çalışmalarda yüksek doz ile standart doz karşılaştırılmış ve yüksek dozda toksisite artışı görülmüş ve genel sağkalımda önemli bir iyileşme sağlanmamıştır.⁶³

Cisplatin BBK'de tedavinin temel ilacıdır. 75mg/m²-100mg/m² 3-4 haftada bir uygulanır. Renal (creatinin yüksekliği, elektrolit anormallliği), otolojik (işitme kaybı, çınlama), nörolojik (periferik nöropati), gastrointestinal (bulantı, kusma) yan etkileri vardır.⁶³

Paklitaksel 135-225mg/m² iv 3 saat boyunca 3 haftada bir yada 80-100mg/m²/hafta uygulanır. Yan etkileri: myelosupresyon, alopesi, aritmi, alerjik reaksiyon, duyuşsal nöropati. Dosetaksel, paklitakselde daha az nöropatik yan etkisi olup sıvı retansiyon ve hematolojik yan etkileri daha fazladır. 60mg/m²-100mg/m² iv 1 saat boyunca verilir. Yüksek doz için hastanın performans durumunun iyi olması

gerekir. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda % 21 ile 42 arasında değişen yanıt oranları görülmüş. Çok merkezli bir çalışmada da düşük dozdaki en büyük yanıt oranı % 22 görülmüştür.⁶³

5-FU, 1000mg/m²/96-120 saat iv şeklinde uygulanır. En sık yan etkisi mukozit ve diareidir.⁶³

Cetuximab monoklonal antikor olup EGFR hedef alır (400 mg/m² başlangıç dozu, 250 mg/m²/haftalık doz). Metastatik ve rekürrens BBK'lı 442 hastaya yapılan faz III randomize (EXTREME) çalışmasında yalnız platinium tabanlı KT ile Cetuximabla birlikte kombinasyon kıyaslandığında ortalama sağkalım 7.4 aya karşılık 10.1 ay, 1 yıllık sağkalım oranı ise % 31'e karşılık % 39 bulunmuştur.⁶⁵

Kombine tedavi:

Platinum analogu (sisplatin/karboplatin) + 5-fluorourasil,

Platinum analogu + taksan (paklitaksel/dosetaksel),

Platinum analogu + taksan + 5-fluorourasil (lökoverinli/lökoverinsiz) kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır.⁶⁶

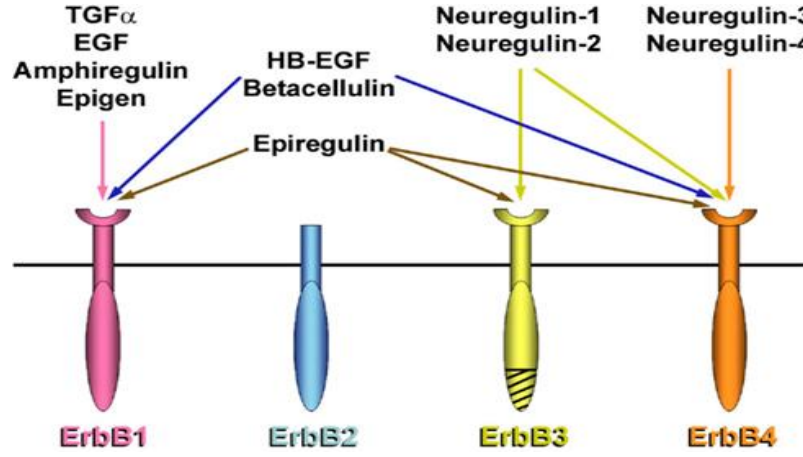
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) faz 3 çalışmasında lokal ileri, rekürrens ve metastatik BBK 218 hastada cisplatin-5FU ile cisplatin-paklitaksel alanlar genel sağkalım, yanıt oranları ve toksisiteyi karşılaştırılmış. 3 haftada bir, progresyona/minimum 6 siklus tam yanıt alınana kadar devam edilmiş. Genel sağkalım ve yanıt oranında anlamlı farklılık saptanmamıştır (ortalama sağkalım 8.7 ay-8.1 ay, tam/kısmi yanıt oranı % 27'ye % 26). Toksisite olarak cisplatin-5FU grubunda hematolojik ve gastrointestinal yan etkilere daha sık rastlanmıştır.⁶⁷

2.9. Biyomoleküler Belirteçler

2.9.1. Epidermal Growth Factor Reseptörü (EGFR)

EGFR, 170 kilodalton (kDa) ağırlığında hücresel büyüme, diferansiyasyon ve proliferasyonu etkileyen çeşitli sinyal ileti sistemlerini içeren bir glikoproteindir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yapısal olarak birbirine benzeyen, ancak fonksiyonel olarak farklı erbB1 (HER1: EGFR), erbB2 (HER2/neu), erbB3 (HER3) erbB4 (HER4) adı verilen 4 adet reseptörden oluşan reseptör Tirozin Kinaz ailesinin ilk üyesidir. Tüm bu transmembran reseptörleri modifiye tirozin rezidüleri tarafından aktive edilen intrinsek kinaz aktivitesi içerirler.⁶⁸ Büyüme faktörlerinin reseptöre

bağlanmasıyla kinaz aktivitesi uyarılır. Farklı farklı ligandlar bu reseptörlerle etkileşebilmektedir.



Şekil 1. ErbB Reseptör ailesi ve Ligandları⁶⁹

Bu ligandlardan TGF-alfa insanlarda en yaygın olarak eksprese edilendir. TGF-alfa spesifik olarak EGFR ile etkileşmektedir. Ligandın indüklediği EGFR aktivasyonu, gen ekspresyonunu aktive eden, hücre siklusunun progresyonunu ve diferansiyasyonunu sağlayan hücresel cevabın indüklenmesine yol açan sinyal kaskadını başlatır. Mitojenik sinyal kaskadının aktivasyonu başlıca Ras-Raf-MAPK (Mitojenile aktive protein kinaz), PI3K-Akt (Fosfotidil inozitol 3 fosfat-Protein Kinaz B), Jak/STAT ve Fosfolipaz-c gama gibi çeşitli yollarla sağlanır.⁷⁰

Ras-Raf-MAPK kinaz yolağının aktiflenmesi ile mitojen aktive protein kinazlar (ERK1-ERK2) aktive olur. Bunun sonucunda da hücre proliferasyonunu, sağkalımını ve transformasyonunu düzenleyen moleküller aktive olup onların düzenlenmesini sağlar. PI3K yolağının aktivasyonu ile hücrelerin motilitesi, proliferasyonu, büyümesi ve sağkalımları düzenlenir. Protein kinaz C ve Janus kinaz (JAK)/STAT yolağının aktivasyonu hücre proliferasyonu ve apoptozisin inhibisyonu gerçekleşmektedir.

Ligand bağlanması ile reseptör over ekspresyonu ve transaktivasyonu ile reseptör dimerizasyonu gerçekleşir. Ligand bağlanmasının ardından reseptörün intrasellüler kısmının otofosforilasyonu sonrası, tirozin kinaz aktive olur ve intrasellüler bir dizi olay zinciri başlar. Bu da nükleustaki genleri aktive ederek hücresel cevabı indükler. Normal hücrelerde bu sinyal hücresel bölünme, migrasyon ve diferansiyasyona yol açmaktadır. EGFR ile yönlendirilen sinyaller, hücre proliferasyonu dışında anjiyogenez, invazyon,

metastaz ve apoptozisin inhibisyonu da dahil olmak üzere kanser progresyonunda önemli diğer olaylarda da rol almaktadırlar.⁷¹

Yapılan çalışmalarda artmış EGFR ekspresyonu ile tümörögenenezis arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Deri, oral kavite, özofagus, kolon ve akciğerin skuamöz hücreli karsinomlarında, baş ve boyun kanserlerinde artmış EGFR düzeyleri gösterilmiştir. Ayrıca meme, mesane, serviks, renal, overde de artmış EGFR ekspresyonu saptanmıştır. EGFR aşırı ekspresyonuna yol açan ana mekanizma EGFR gen amplifikasyonudur ve belli tümörlerde her hücrede 15'den fazla gen kopyası rapor edilmiştir. EGFR gen amplifikasyonu tüm skuamöz hücreli karsinomların % 60'ında saptanmıştır.⁷² EGFR overekspresyonu baş boyun kanserli hastalarda % 80-90 oranında gözlenmektedir.⁷¹ EGFR ekspresyonunun displazi aşamasında artmaya başladığı ve karsinom aşamasında belirli bir seviyeye ulaştığı saptanmıştır. Grandis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada BBSK hastalarda tümöre komşu normal mukozada da EGFR m ribonükleik asit (RNA)'nın yaklaşık 30 kat arttığı gözlenmiştir.^{73,74} BBSK'li hastalarda EGFR aşırı ekspresyonunun EGFR gen amplifikasyonundaki artıştan çok mRNA EGFR aşırı üretiminden kaynaklandığı bildirilmektedir.⁷³

Diğer mekanizmada, mutasyonlar aracılığıyla EGFR aktivitesinde meydana gelen tümörojenik değişiklikler sonucunda ligand bağlanmaksızın kendiliğinden aktive olmasıdır. İnsan kanserlerinde çok sayıda EGFR delesyonu gösterilmiş olup, bu mutasyonlar reseptörün ekstrasellüler ligand bağlayan bölgesinin ekspresyonunu değiştirir. Yapılan çalışmada BBSK'li hastaların % 42'sinde genin yeniden düzenlenmesine veya alternatif mRNA bağlanmasına yol açan EGFR variant III (EGFRvIII) mutasyonu saptanmıştır.⁷⁵ Başka bir çalışmada ise EGFRvIII mutasyonu taşıyan BBK'li olguların cetuksimab ve docetaksel kombinasyon tedavilerinden daha az fayda gördükleri belirtilmiştir.⁷⁶ Bu yüzden EGFR gen polimorfizmlerinin KRT direnciyle ilişkisi ve tedavi sonuçlarını nasıl etkilediği henüz netliğe kavuşmamıştır. EGFR ekspresyonunun kötü prognoz, azalmış sağkalım ve artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmişken, prediktif açıdan bakıldığında farklı sonuçlarla araştırılmaya açık bir konu olmaya devam etmektedir.⁷⁷ RT'ye rezistan olan tümörlerin sıklıkla artmış EGFR fosforilasyonu ve sinyalizasyonuna bağlı ilişki saptanmış. RT'nin indüklediği DNA hasarını artmış EGFR ekspresyonu ve aktivitesi tamir ederek RT'ye dirençte rol oynadığı görülmüştür.⁶⁸ EGFR yolunu hedefleyen

tedavi yaklaşımlarından en sık kullanılanlar tirozin kinaz inhibitörleri (gefitinib, erlotinib) ve *anti EGFR* monoklonal antikor (cetuksimab)'dur. Bunların kemoterapotik ilaçlarla uygulandığında aditif etki sağladıkları; RT ile uygulandığında ise akselere repopulasyonu engellemek suretiyle radyo duyarlaştırıcı etki yaparak DNA hasarının onarımını inhibe eder. Lokal kontrol ve genel sağkalımı artırabilir.⁶⁸

2.9.2. Cetuksimab

Cetuksimab, tüm SCC'lerde bulunan EGFR ekstraselüler ligandına kompetitif olarak bağlanan immunoglobulin-G (IgG) monoklonal antikorudur. BBK tümör hücrelerinde EGFR monoklonal antikorlarının doza bağımlı olarak hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁴³ Kemoterapotik ilaçlarla uygulandığında aditif etki sağladıkları, RT ile uygulandığında ise akselere repopulasyonu engellemek suretiyle radyoduyarlaştırıcı etki gösterdiği belirtilmektedir.⁶⁸ BBK'de EGFR inhibitörleriyle yapılan çalışmalar çelişkili ve farklı sonuçlar vermektedir. Yapılan bir çalışmada 211 hastanın olduğu haftalık Cetuksimab ile uygulanan RT grubunun, 213 hastanın olduğu tek başına uygulanan küratif RT grubuna göre lokal kontrol ve genel sağkalım da artma gözlenmiştir.⁷⁸ RTOG 0522 Faz III çalışmasında 2011 erken sonuçlarına göre RT (akselere) + cisplatin + Cetuksimab ile tedavi edilen BBK'li olguların sadece RT (akselere) + cisplatin alan olgular ile karşılaştırıldığında progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarında anlamlı bir artış raporlanmamıştır.

2.9.3. P53

p53 geni 53kDa ağırlığında olup 17. kromozomun kısa kolunda (17p13.1) yerleşen tümör supresör genidir. G1 fazında hücre büyümesini frenlemek, apoptozis yoluyla hücre ölümünü sağlamak, hücre diferansiyasyonunu indüklemek gibi hücre siklusunda önemli fonksiyonları vardır.⁷⁹ Fizyolojik koşullarda p53 proteininin kısa yarı ömrü (6-20 dakika) vardır ve normal hücre bölünmesi için gerekli değildir.

Hücre kimyasal madde, radyasyon gibi mutajenik ajanlarla karşılaştığında DNA'da hasar olursa, p53 proteininde değişiklikler olur ve p53 proteini stabilize olarak hücre nukleusunda birikir. DNA hasarı olduğunda aktifleşen bazı kinazlar tarafından fosforillenir ve bağlı olduğu Mdm2 proteininden ayrılarak aktif formuna dönüşür.

Tetramer oluşturarak DNA ya bağlanan bir transkripsiyon faktörüdür.⁸⁰ Biriken normal p53, DNA'da spesifik bölgelere bağlanır ve hücre siklusunun G1 fazında duraklamasını sağlayarak DNA'nın onarılması için hücreye zaman tanımış olur. Eğer bu süre içinde DNA onarımı yapılamazsa p53 DNA hasarı içeren bu hücrelerin proliferasyonunu engelleyerek hücre ölümüne neden olur ve bu şekilde genetik hasarın yeni nesil hücrelere aktarılmasını engeller.⁸¹ p53'ün hücre siklus regülasyonu, apoptozis, gelişim, farklılaşma, gen amplifikasyonu, DNA rekombinasyonu, kromozomal ayrışma ve hücre yaşlanma gibi olaylarda rolü olduğu gösterilmiştir.⁸⁰ p53 genindeki fonksiyon kaybı nokta mutasyonu, delesyon, viral veya hücre onkogenler aracılığı ile olabilir. Nokta mutasyon sonucunda konformasyon değişikliği olan ve stabilitesi artan p53 proteininin yarı ömrü 3-6 saate kadar uzar. Bu nedenle normal p53'ten farklı olarak immunhistokimyasal yöntemle saptanabilir. Mutant p53 DNA'ya bağlanamaz ve DNA hasarını takiben hücre siklusunun G1 fazında duraklamaya neden olamaz. p53 gen mutasyonları insan kanserlerinde izlenen en sık genetik değişikliktir.⁸²

Meme, kolorektal, gastrik, endometrial karsinomlar, lenfomalar, lösemiler gibi kanser türlerinde p53'ün aşırı ekspresyonunun prognostik önemi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁸⁰ Sigara ve alkol alan kişilerin büyük çoğunluğunda p53 mutasyonları mevcuttur.⁸³

BBSK'larda % 39-80 oranında p53 mutasyonu bildirilmektedir. Premalign larinks lezyonlarında % 40-80 oranında p53 ile boyanma izlenmiştir.⁸⁴ p53 aşırı ekspresyonunun prekanseröz ve malign larinks lezyonlarında proliferatif aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte larinksin prekanseröz lezyonlarında rölatif olarak yüksek frekansta p53 proteini saptayan gruplar da bildirilmiştir.⁸⁵

Antikanser ajanlara maruz bırakılmadan sonra tümör hücrelerinde p53 ekspresyonunun artması bu ilaçlara karşı hücresel yanıtları tetiklemede p53'ün rolü olduğunu destekler. Tümör hücrelerinde p53 fonksiyon kaybı KT'ye direnç ile ilişkilidir ve mutant p53, hücrelerin sitotoksik ajanlarla indüklenen apoptozise gidişini engeller.⁸⁶

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya 2007-2015 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Dahiliye Onkoloji Kliniğine başvuran lokal ileri ve nüks/metastatik BBSK tanısıyla izlenen 56 hasta alındı. Hastalara ait demografik, klinik ve histopatolojik veriler, hasta dosya ve hastane kayıtları incelenerek elde edildi. Çalışmaya KT ve/veya KRT uygulanan olgular dahil edildi.

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 04.04.2014 ve 10 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

ÇÜTF Patoloji Anabilim Dalı arşivinden parafin bloklar seçilerek çıkarıldı. Parafin bloklardan elde edilen dokular Real Time PCR yöntemi ile bakılan EGFR mutasyonları (exon 18, exon 19, exon20, exon 21) ve immunhistokimyasal olarak p53 ekspresyonu düzeyi ÇÜTF'ndeki patolog tarafından değerlendirildi.

Hastalar TNM sınıflama sistemine göre lokal ileri (evre III), ileri evre (evre IVA-IVB) ve metastatik (evre IVC) hastalığı olan hastalar olarak gruplandırıldı. Hastalarda EGFR (exon 18, 19, 20, 21) mutasyonları ve p53 ekspresyon düzeyi diğer prognostik, histopatolojik markerlar ve klinik sonuçlar ile karşılaştırıldı. Hastaların demografik faktörleri, tümör yerleşim yeri, tümör dokusunun histopatolojisi, diferansiyasyon derecesi, metastaz varlığı/varsayın yerleşim yeri, nüks durumu, lenf nodu tutulumu, hastaların sağkalım durumu ve bulgular kayıt edildi. Tedaviye ait özelliklerden ise neoadjuvan, adjuvan ve eşzamanlı KT alıp almaması, aldığı kemoterapi rejimleri, cerrahi uygulanıp/ uygulanmadığı bilgileri kayıt edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgulardan elde edilen dokular cerrahi yada biyopsi sırasında alınarak, histolojik ve patolojik özellikleri değerlendirilmiş ve parafine gömülü olarak arşivlenmiş olan tümör doku örneklerinden Real Time PCR yöntemi ile EGFRgen mutasyonu (exon 18-19-20-21) ve immünhistokimyasal yöntem ile p53 ekspresyon düzeyleri araştırıldı. P53 protein ekspresyon düzeyi için % 0-20 arası (+1) zayıf boyanma, % 21-50 arası (+2) orta derecede boyanma ve % 51-100 arası (+3) kuvvetli boyanma olarak değerlendirildi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 20 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümleri mortalite durumuna göre karşılaştırmada Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Mortalite durumuna göre sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Mortaliteye etki eden değişkenlerin belirlenmesinde Lojistik Regresyon kullanıldı. Yaşam süresine etki eden değişkenleri incelemede Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank testi yapıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

3.2. Yöntemler

3.2.1. Real-Time PCR Yöntemi

1. Aşama: DNA İzolasyonu (Roche COBAS DNA izolasyonu ile) yapımı

A-Parafinden Uzaklaştırma: 5 µm'lik FFPET kesiti 500µl ksilen, 10 saniye boyunca iyice karıştırıldı. Tüpü 15°C ile 30°C arasında 5 dakika boyunca bekletildi. Üzerine saf etanol 500µl konulup, 10 saniye boyunca iyice karıştırıldı. Tüpü 15°C ile 30°C arasında 5 dakika boyunca bekletildi. 16.000 x g ile 20.000 x g arasında 2 dakika boyunca santrifüjlendi ve pelleti yerinden oynatmadan süpernatantı ayrıldı. Süpernatantı kimyasal atıklara atıldı. 1 mL saf etanol ekletilip ve 10 saniye boyunca vortekslendi. 16.000 x g ile 20.000 x g arasında 2 dakika boyunca santrifüjlenip, pelleti yerinden oynatmadan süpernatantı ayrıldı. Süpernatantı kimyasal atıklara atıldı. Doku pelletini 10 dakika boyunca 56°C'de tüpün kapağı açıkken bir ısı bloğunun içinde kurutuldu.

B-DNA İzolasyonu: Doku pelletini 180 µL DNA Doku Lizis Tamponunda (DNA TLB) tekrar süspansiyon haline getirildi. 70 µL hazırlanmış Proteinaz K eklendi. Ependorftüpü 30 saniye boyunca vortekslendi. Ependorftüpü 56°C'deki kuru ısı bloğuna yerleştirildi ve 60 dakika boyunca inkübe edildi. Ependorftüpü 10 saniye boyunca vortekslendi. Ependorftüpü 90°C'deki kuru ısı bloğuna yerleştirildi ve 60 dakika boyunca inkübe edildi. Ependorftüpü 15°C ile 30°C arasına 10 dak. soğumaya bırakıldı. Soğumadan sonra kapaktan sıvıyı toplamak için tüpü darbeli santrifüjlendi.

200 µL DNA PBB ekleyin; aşağı ve yukarı yönde 3 kere pipetleyerek karıştırıldı. Ependorftüpü 15°C ile 30°C arasında 10 dakika boyunca inkübe edildi. Her bir tüpe 100 µL izopropanol eklenip, lizatu aşağı ve yukarı yönde 3 kere pipetleyerek karıştırıldı. Tüm lizatu filtreli tüpe (FT) aktar ve 8.000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. FT'ye 500 µL çalışma WB I eklendi ve 8.000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. FT'ye 500 µL çalışma WB II eklendi ve 8.000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. Filtre membranlarını kurutmak için 16.000 x g ile 20.000 x g arasında 1 dakika boyunca santrifüjlendi. Önceden etiketlenmiş 1,5 mL mikrosantrifüj tüpü kapağına açarak Filtre membranlı içine konulur. Bu filtreli tüpleri her birinin kapağını açarak filtrenin ortasına pipet ucu değmeden 100 µL Elution buffer eklendi. Elüsyon tüpü ile FT'yi 15°C ile 30°C arasında 5 dakika boyunca inkübe edildi. Elüsyon tüpü ile FT'yi elüsyon tüpüne toplamak için 8.000 x g'de 1 dakika boyunca santrifüj yapılarak DNA elde edildi.

2. Aşama: DNA Miktarı ve Kalitesi Ölçümü:

İnvitrogen qubit2.0 fluorometer cihazında yapılır. Elde edilen DNA miktarı ng/µL. cinsinden değerine bakıldı. Bulunan bu değlere göre örneklerin DNA dilüsyon yapılır.

3. Aşama: EGFR Real-Time PCR:

Cobas EGFR Mutation kiti kullanılıp, cobas z 480 cihazı ile çalışma yapılmıştır. Cihazın örnek raporu Ek 1'de verilmiştir.



Şekil 2. Cobas z 480 cihazı

3.2.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

Çalışma grubuna alınan olguların parafin bloklarından hazırlanan 5 mikronluk kesitlere Ventana Marka BenchMark XT model otomatik immünohistokimya boyama cihazında BASIC AEC Detection kit (Ventana 5266041-760-020) ile p53 Monoclonal Mouse Anti-Human (Dako, Clone DO-07) Ready-to-use uygulandı. Işık mikroskopunda değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 52 (% 92,9) erkek, 4 (% 7,1) kadın; ortalama yaşı 56,25 (22-79) olmak üzere toplam 56 hasta dahil edildi. Primer tümör 11 (% 19,6) hastada dil, 45 (% 80,4) hastada larinks yerleşimliydi. Histopatolojik olarak 56 (% 100) hasta skuamöz hücreli karsinom tanılıydı. Olguların 18'i (% 32,1) iyi differansiye, 25'i (% 44,6) orta derecede differansiye, 13'ü (% 23,2) az differansiye idi. Hastalar AJCC TNM evreleme sistemine göre bakıldığında, olguların tanı anında 2'si (% 3,6) evre II, 30'u (% 53,6) evre III, 17'si (% 30,4) evre IVA, 3'ü (% 5,4) evre IVB, 4'ü (% 7,1) evre IVC idi. Tanı anı değerlendirmesinde 52 (% 92,9) hastada lenf nodu pozitif, 4 (% 7,1) hastada negatifti. 36 (% 64,3) hastada uzak organ metastazı saptanmazken, 20 (% 35,7) hastada metastazı mevcuttu. 10 (% 17,9) hastada akciğer, 5 (% 8,9) hastada kemik, 1 (% 1,8) hastada karaciğer, 4 (% 7,1) hastada akciğer ve kemik metastazı birlikte mevcuttu. Takiplerde 29 (% 51,8) hastada nüks saptanmakla beraber 27 (% 48,2) hastada nüks yoktu. 13 hastada ise sadece lokal/bölgesel nüks gelişti. 4 hastada uzak metastaz tanı anında var iken, sonradan gelişen uzak metastazlar 16 hastada lokal/bölgesel nüks ile beraberdi.

Olguların aldığı tedavi rejimlerinde; 38 (% 67,9) hastaya onkolojik prensipler doğrultusunda cerrahi uygulanmış olup 18 (% 32,1) hastaya cerrahi uygulanmamıştır. Cerrahi uygulanmayan olguların 3 (% 5,4)'ü evre IVB ve 4 (% 7,1)'ü evre IVC hastalar olup inoperabl kabul edilmiş, ayrıca 6 (% 10,7) hasta evre III ve 5 (% 8,9) hasta evre IVA olup cerrahi kabul etmemiştir.

Cerrahi uygulanmayan 18 (% 32,1) olguya eş zamanlı KRT (cisplatin, docetaksel -cisplatin-5FU, cisplatin-5FU, cisplatin-5FU-Cetuksimab) uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan 38 (% 67,9) olgudan 7 sine, cerrahi öncesi neoadjuvan KT (cisplatin, docetaksel -cisplatin-5-Fluorouracil, cisplatin -5fu) tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan 38 (% 67,9) hastaya postoperatif adjuvan tedavi (cisplatin, docetaksel-cisplatin-5FU, cisplatin-5FU içeren rejimler) uygulanmıştır.

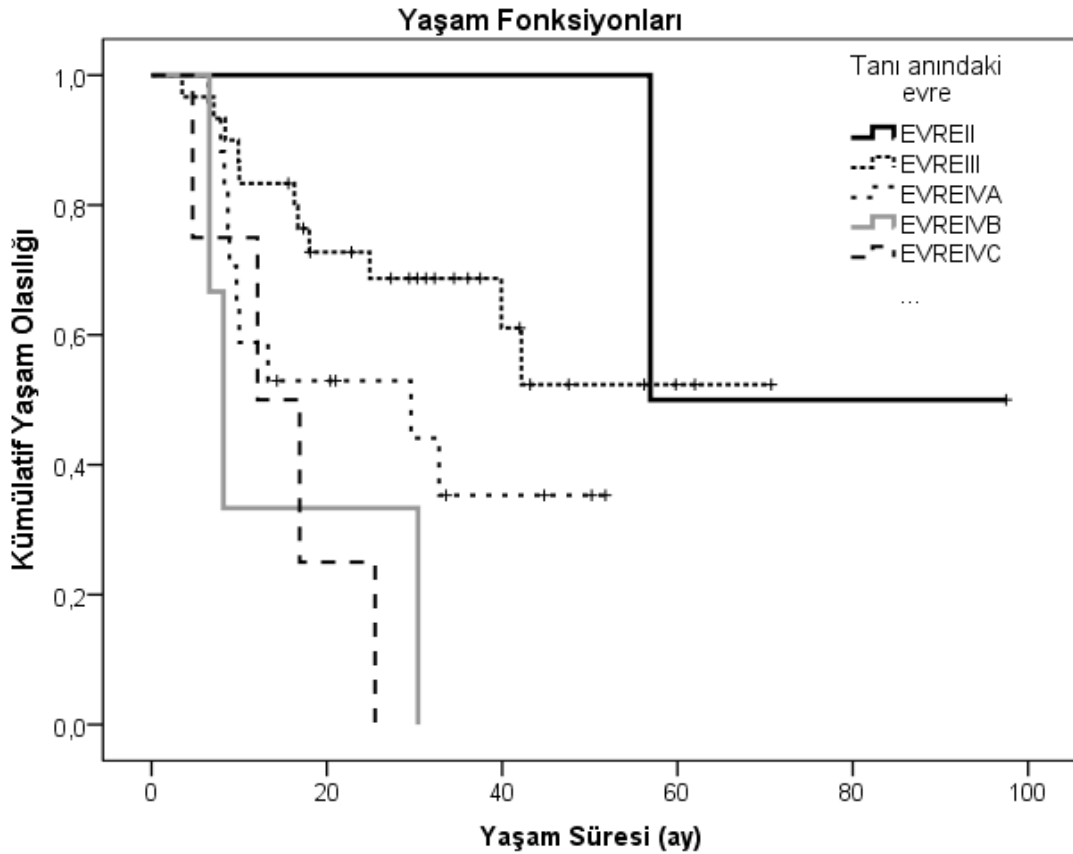
Aldığı tedavilere dirençli, lokal nüks ve uzak organ metastazı gelişen 8 (% 14,3) olguya cisplatin (100 mg/m² 3 haftada bir)-5FU (1000 mg/m² 96 saat infüzyon)-Cetuksimab (400 mg/m² başlangıç doz, 250 mg/m² haftada bir) içeren KT uygulanmıştır.

Tablo 2. Olguların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

Özellik		Sayı	(% değer)	Özellik		Sayı	(% değer)
Cinsiyet	Kadın	4	7,1	Cerrahi	Uygulandı	38	67,9
	Erkek	52	92,9		Uygulanmadı	18	32,1
					Kabul etmedi	11	19,6
Primer tümör bölgesi	Dil	11	19,6	Neoadjuvan Kemoterapi (cerrahi olan)	Aldı	7	3,9
	Larenks	45	80,4		Almadı	31	17,4
Histopatolojik	SCC	56	100,0	Adjuvan Kemoterapi (cerrahi olan)	Aldı	38	67,9
	Diğer	0	0		Almadı	0	0
Grade	İyi differansiye	18	32,1	Metastaz yeri	Akciğer	10	17,9
	Orta differansiye	25	44,6		Kemik	5	8,9
	Az differansiye	13	23,2		Karaciğer	1	1,8
TNM evresi (tanı anında)	Evre II	2	3,6		Akciğer+kemik	4	7,1
	Evre III	30	53,6	İkinci primer ca	Yok	53	94,6
	Evre IVA	17	30,4		Prostat ca	1	1,8
	Evre IVB	3	5,4		KLL	1	1,8
	Evre IVC (uzak metastazlı)	4	7,1		Ampulla vateri ca	1	1,8
Sigara Öyküsü	Yok	4	7,1	Nüks	Yok	27	48,2
	Var	52	92,9		Var	29	51,8
Lenf nodu pozitifliği	Yok	4	7,1	Uzak metastaz (tanı ve takipte gelişen)	Yok	36	64,3
	Var	52	92,9		Var	20	35,7
				Ortalama ±S.S. Medyan(minimum-maximum)			
Yaş				56,25 ±11,5 56(22,0-79,0)			
Sigara (paket/yıl)				32,57 ±18,3 30(0-100)			

Değerlendirmenin yapıldığı Şubat 2015'te olgulardan 27'sinin (% 48,2) sağ ve 29'unun (% 51,8) eksitus olduğu saptandı. Çalışmaya alınan 56 hastanın takip sürelerinden hareketle, hastaların ortalama yaşam süresi 48,4±6,18 ay iken 5 yıllık sağkalım oranı % 34 idi. Hastaların ilk tanı anındaki evrelerine göre ortalama yaşam süresi değişmektedir (p=0,007). Buna göre tanı anında evre II olan olguların ortalama

yaşam süresi 77,2 ay (% 95 güven aralığı 49-105,3 ay), evre III olan olguların 47,8 ay (% 95 güven aralığı 37,3-58,3 ay), evre IVa olan olguların 28,1 ay (% 95 güven aralığı 18,6-37,6 ay), evre IVb olan olguların 15,1 ay (% 95 güven aralığı 7-30,1 ay) evre IVc olan olguların ise 14,8 ay (% 95 güven aralığı 6,2-23,3 ay) olduğu tespit edildi.



Şekil 3. Tanı anı evre ile sağkalım arasındaki ilişki

Yapılan istatistiklerde değerlendirilen prognostik faktörlerden yaşın genel sağkalıma ($p=0,760$) etkisi gözlenmedi. Cinsiyet faktörü genel sağkalımda etkili bulunmadı ($p=1$).

Tümörün yerleşimi (dil ve larinx) ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0,322$). Ancak tümörün yerleşim yerine göre dil kanseri hastalarının ortalama yaşam süresi 64,7 ay, larinks kanseri hastalarının ise 35,2 ay olarak saptandı.

Tümörün differansiyasyonunun derecesi ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmadı ($p=0,353$). Ancak iyi differansiye tümürlü olguların mortalite oranı % 39,

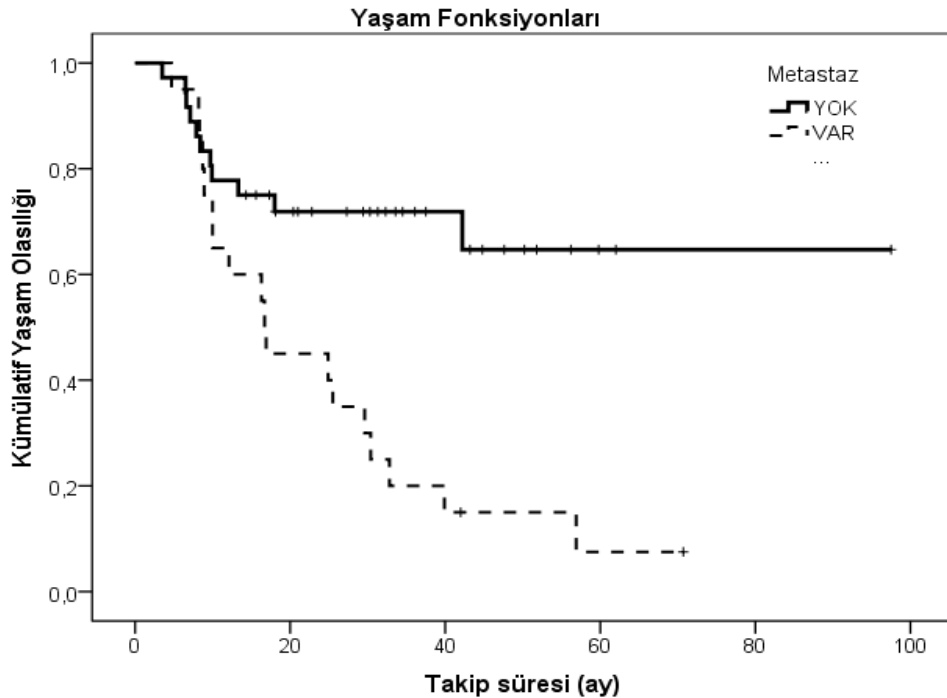
orta derecede differansiye tümörlü olguların mortalite oranı % 60, az differansiye tümörlü olguların ki ise % 53,8'dir.

Hastalar TNM evresine göre bakıldığında; tanı anı evresinin genel sağkalım üzerine etkili olduğu görülmüştür ($p=0,004$). Evrenin artması olumsuz prognostik faktör olarak gözlenmiştir.

Prognostik faktörlerden lenf nodu pozitifliğinin genel sağkalım üzerine etkisi saptanmamıştır ($p=0,343$).

Metastaz varlığının genel sağkalım üzerine etkisi olduğu gözlendi ($p=0,001$). Buna göre metastaz olanlarda mortalite oranı % 90 iken, metastaz olmayanlarda % 31 olarak tespit edildi. Bu sonuca göre metastaz varlığı, yokluğuna göre mortalite riskini 24,92 kat artmaktadır (% 95 Güven aralığı 4,36-142,58).

Tanı ve takipte metastazı olan hastaların ortalama yaşam süresi $24,7 \pm 4,2$ ay olup metastazı olmayan hastaların ortalama yaşam süresi $68,7 \pm 7,3$ ay olarak tespit edildi. Hastaların uzak metastaz olduktan sonraki ortalama yaşam süresi 10,5 (3,4-15,5) ay olarak tespit edildi.



Şekil 4. Tanı ve takipte metastazı olan hastaların sağkalım arasındaki ilişki

52 (% 92,9) hastanın sigara içme öyküsü olup, 4 (% 7,1) hastada sigara öyküsü yoktu. Ancak sigara içmeyen vaka sayısı az olduğundan sigara alışkanlığı ile mortalite arasında ilişki saptanamadı (p=0,612).

Çalışmamızdaki olguların üçünde 2. primer tümör olarak prostat, ampulla vateri ve hematolojik malignensi (Kronik lenfositik lösemi, nonhodgkin lenfoma CD 20 (+)) mevcuttu.

Tablo 3. Parametrelerin mortalite arasındaki ilişkisi

Değişkenler		Mortalite n(%)				P değeri
		Sağ Ex				
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	2	50	2	50	1
	Erkek	25	48,1	27	51,9	
Pr. Tümör bölgesi	Dil	7	63,6	4	36,4	0.322
	Larinks	20	44,4	25	55,6	
Diferansiyasyon	İyi	11	61,1	7	38,9	0.353
	Orta	10	40,0	15	60,0	
	Kötü	6	46,2	7	53,8	
TNM Evresi(tanı anındaki)	Evre II	1	50,0	1	50	0.004
	Evre III	19	63,3	11	36,7	
	Evre IVA	7	41,2	10	58,8	
	Evre IVB	0	0	3	100,0	
	Evre IVC	0	0	4	100,0	
Sigara kullanımı	Var	26	50,0	26	50,0	0.612
	Yok	1	25,0	3	75,0	
Lenf Nodu	Pozitif	24	46,2	28	53,8	0.343
	Negatif	3	75,0	1	25,0	
Uzak Metastaz (tanı ve takipte gelişen)	Var	2	10,0	18	90,0	<0.001
	Yok	25	69,4	11	30,6	
P53	(0-% 20) zayıf	14	56,0	11	44,0	0.384
	(% 21-50)Orta	3	37,5	5	62,5	
	(>% 50)kuvvetli	10	43,5	13	56,5	

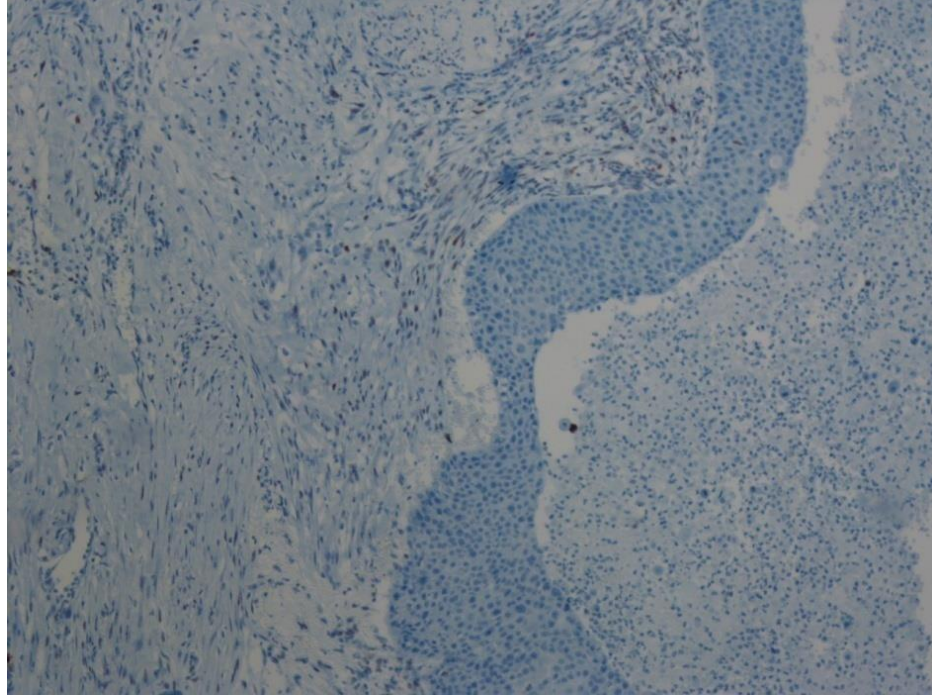
P53 protein ekspresyonu 25 (% 44,6) olguda +1 zayıf boyanma, 8 (% 14,3) olguda +2 orta derecede boyanma ve 23 (% 41,1) olguda +3 kuvvetli boyanma saptanmış olup boyanma paternlerinin genel sağkalım üzerine etkisi gözlenmemiştir (p=0,384).

Tablo 4. Hastaların p53 boyanma özellikleri

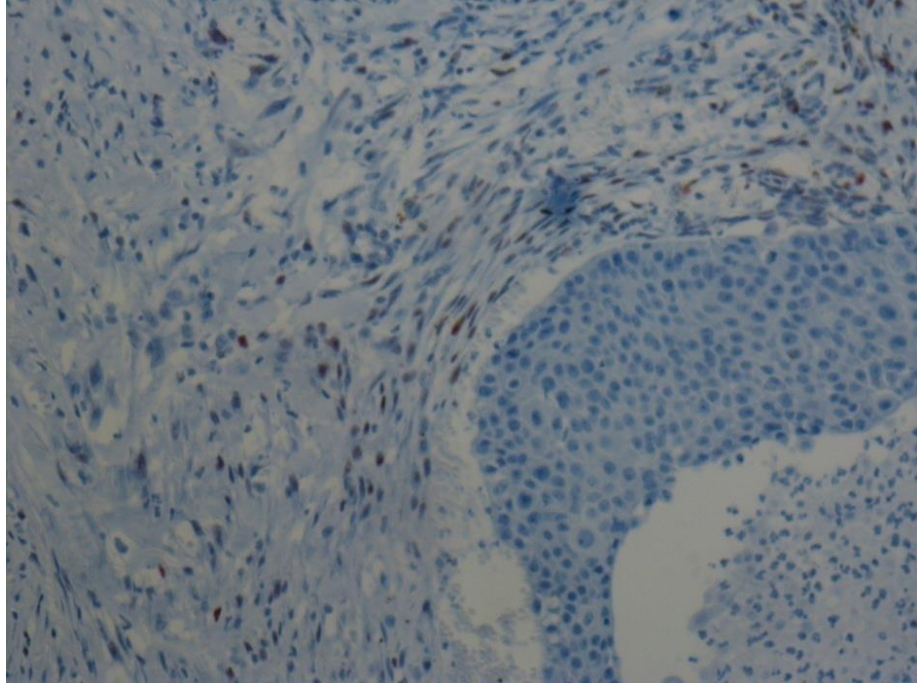
İmmunhistokimyasal Boyanma	P53 sayı (% değer)
+1 (zayıf) 0-% 20	25 (% 44,6)
+2 (orta şiddetli) 21-% 50	8 (% 14,3)
+3 (kuvvetli) >50	23 (% 41,1)

Tablo 5. Exitus olan hastaların p53 boyanma özellikleri

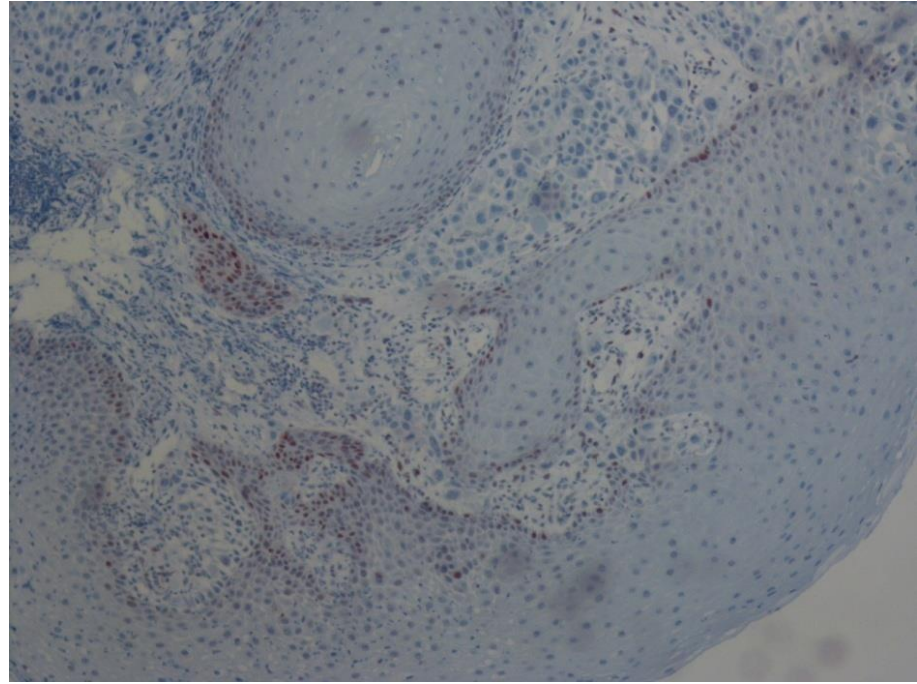
Exitus olan	P53	TOPLAM
Dil	+1 (zayıf) 2 +2 (orta şiddetli) 1 +3 (kuvvetli) 1	4 (% 7,1)
Larinks	+1 (zayıf) 8 +2 (orta şiddetli) 5 +3 (kuvvetli) 12	25 (% 44,7)
Toplam		29 (% 51,8)



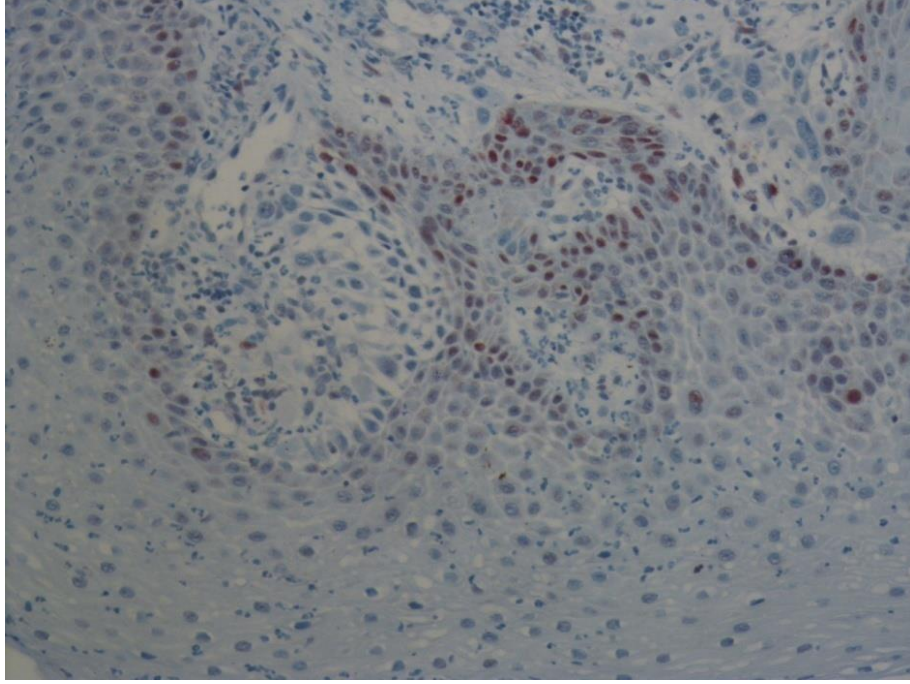
Şekil 5. p53 ile '+'(% 0) boyanma x100



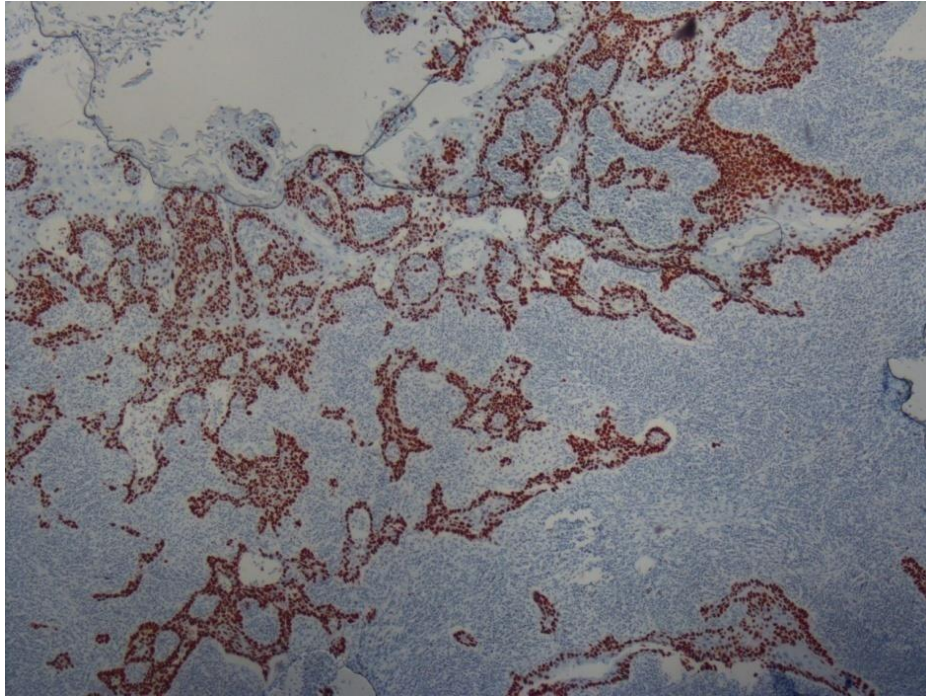
Şekil 6. p53 ile '+'(% 0) boyanma x200



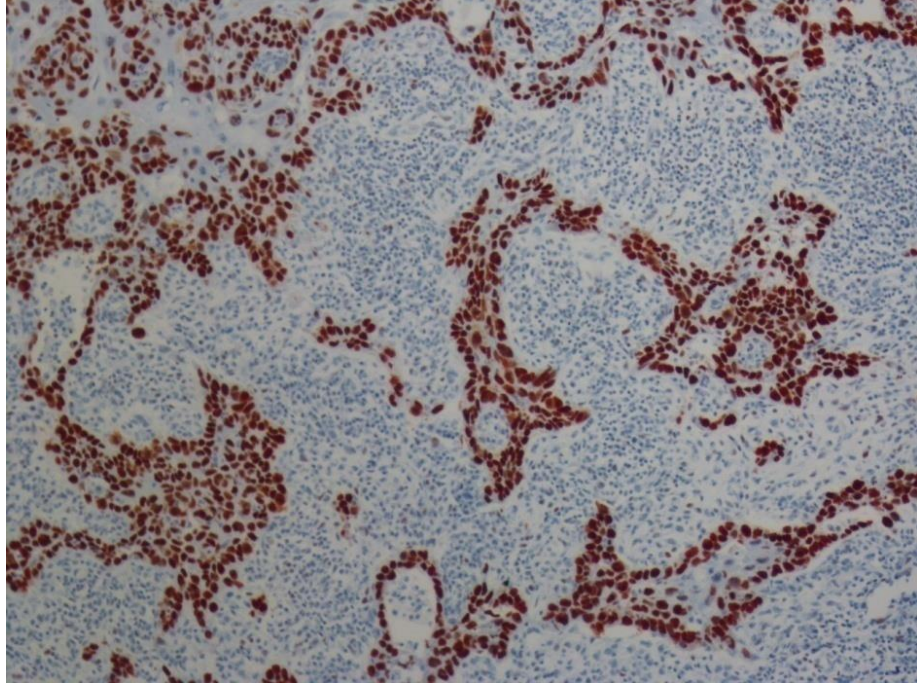
Şekil 7. p53 ile '+'(% 20) boyanma x100



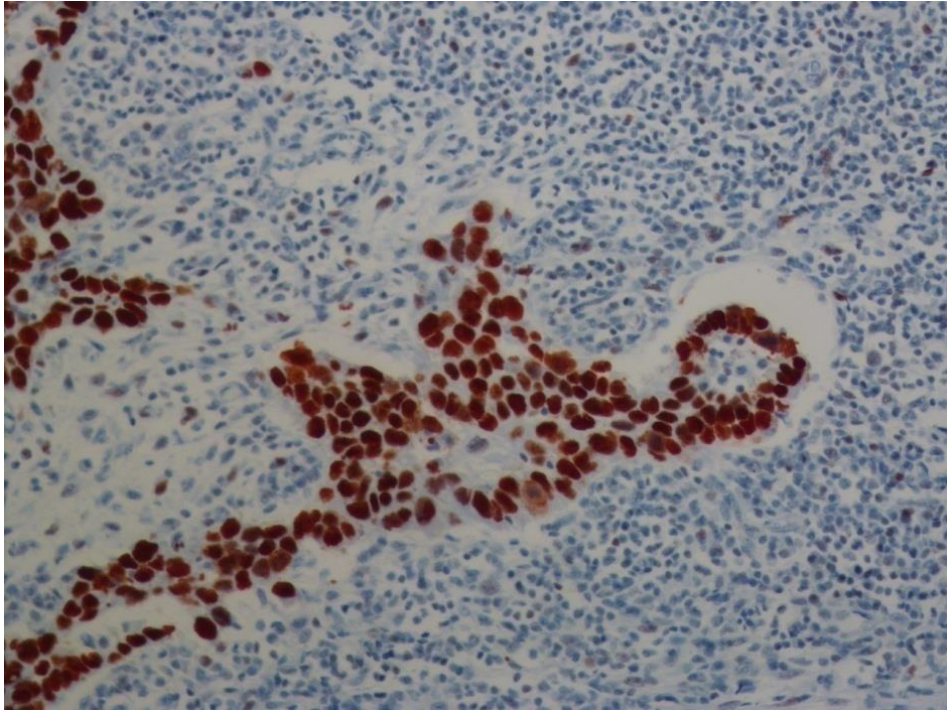
Şekil 8. p53 ile ‘+’(% 20) boyanma x200



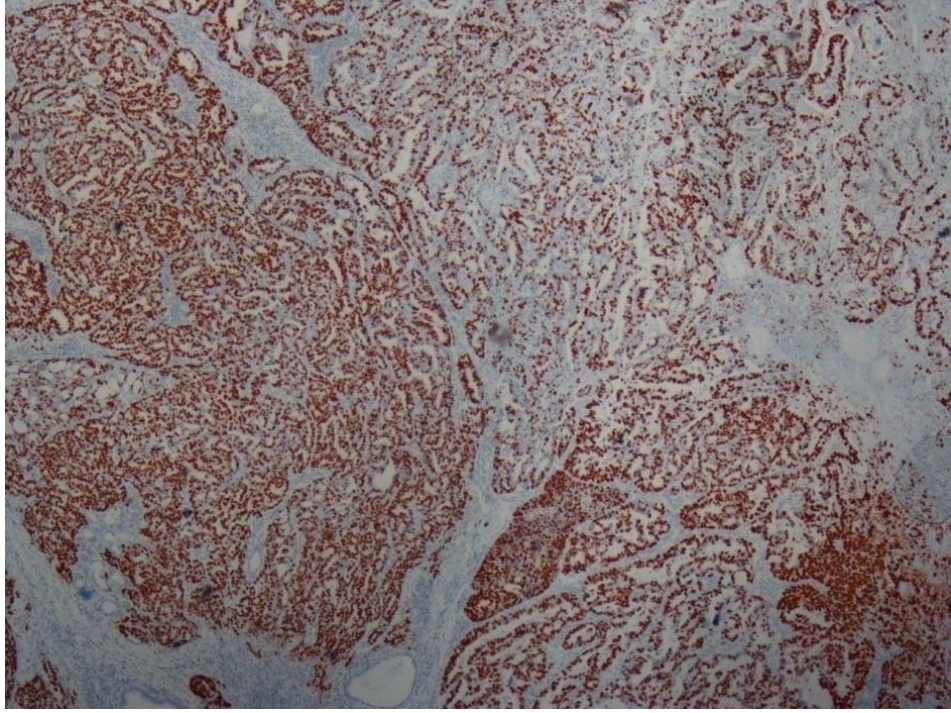
Şekil 9. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x40



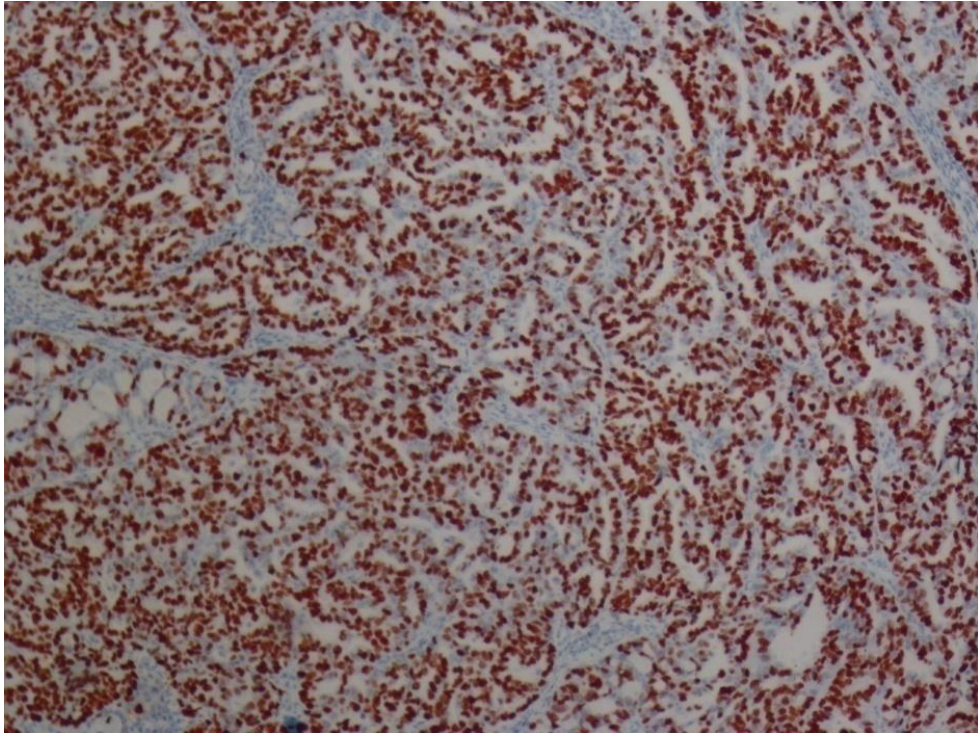
Şekil 10. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x100



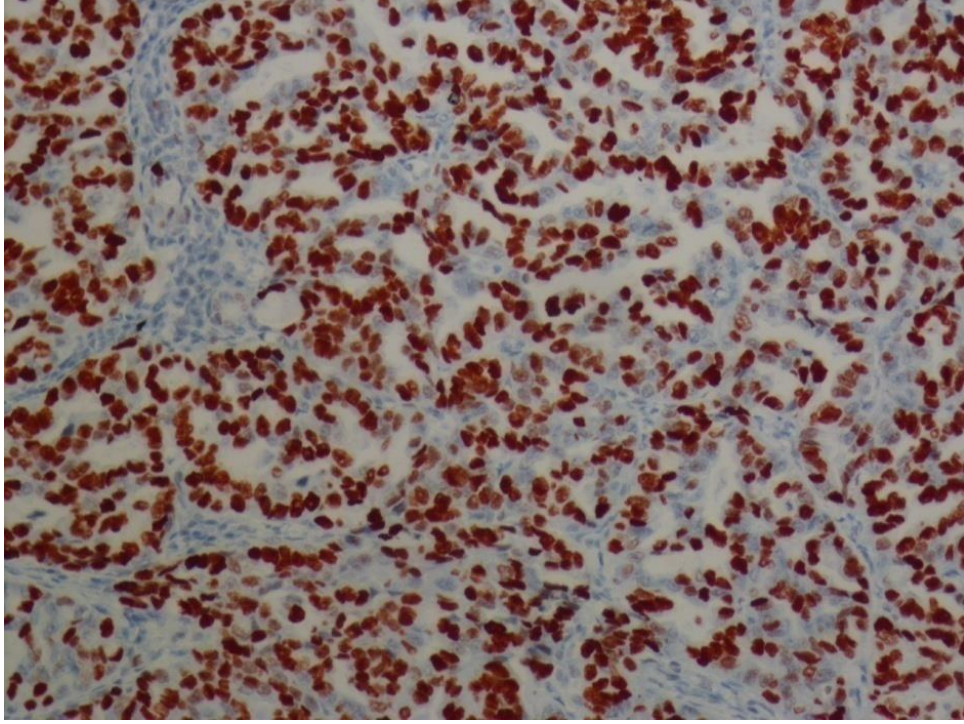
Şekil 11. p53 ile ‘++’(% 30) boyanma x200



Şekil 12. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x40



Şekil 13. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x100



Şekil 14. p53 ile ‘+++’(% 100) boyanma x200

Real Time PCR yöntemi ile bakılan EGFR mutasyonları incelendiğinde (exon 18-9-20-21) 56 (% 100) olguda da mutasyon saptanmadı. Bu nedenle istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

p53 ekspresyon düzeyi ile sigara alışkanlığı, tümörün evresi, tümörün diferansiyasyon derecesi, tümör lokalizasyonu, lenf nodu pozitifliği ve metastaz arasındaki ilişki incelendiğinde, p değerleri sırasıyla $p=0,034$, $p=0,18$, $p=0,782$ $p=0,343$, $p=0,229$, $p=0,048$ olarak bulundu.

p53 protein ekspresyon düzeyi ile sigara alışkanlığı arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,034$).

Sigara alışkanlığı olan 52 hastadan 31 (% 59,6)’inde p53 protein ekspresyon düzeyi $> \% 20$ (orta ve kuvvetli derecede boyanma) görülürken, sigara alışkanlığı olmayan 4 (% 100) hastada p53 protein ekspresyon düzeyi 0-% 20 (zayıf derecede boyanma) olarak saptandı.

p53 protein ekspresyon düzeyi ile metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,048$) . Zayıf boyanma gösteren (0-% 20) vakaların % 20’sinde metastaz gelişirken orta ve kuvvetli boyanma gösteren ($> \% 20$) hastaların % 48,4’ünde metastaz gelişmiştir.

Tablo 6. P53 protein ekspresyon düzeyinin diğer parametrelerle ilişkisi

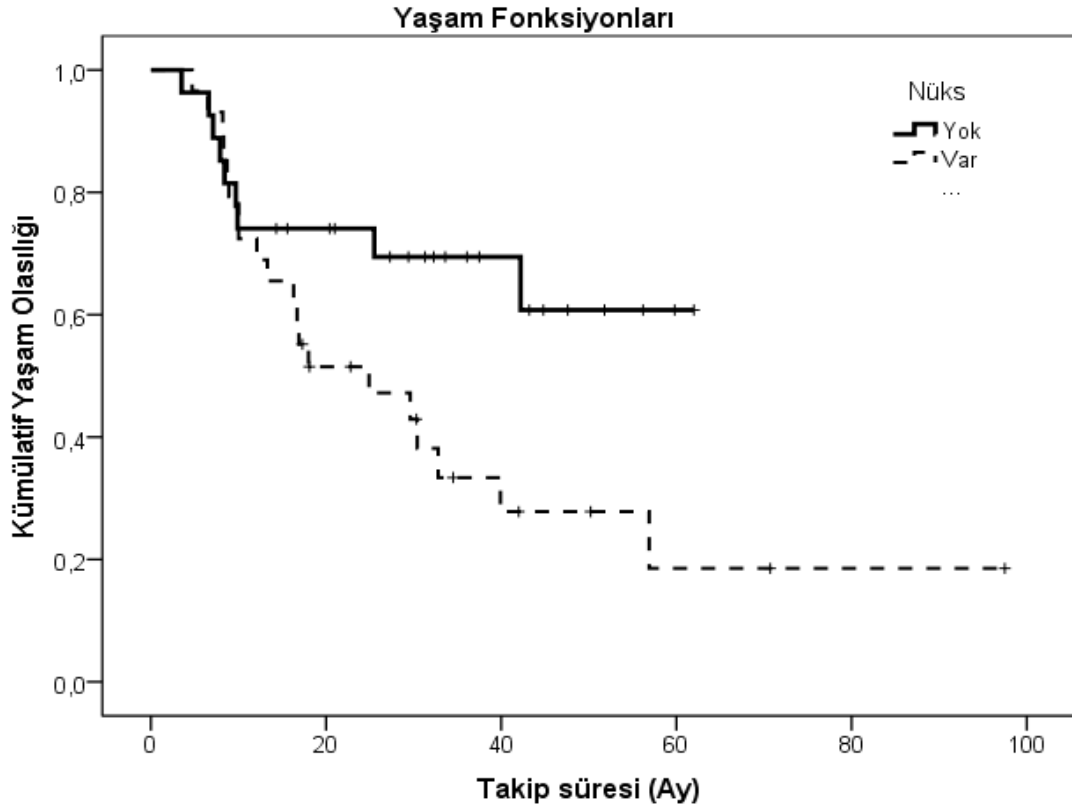
Değişkenler		P53 n(%) (0- % 20) (> % 20)				P
		n	%	n	%	
Sigara kullanımı	Var	21	40,4	31	59,6	0.034
	Yok	4	100	0	0,0	
Tanı anı evre	Evre II	2	8,0	0	0,0	0.18
	Evre III	14	56,0	16	51,6	
	Evre IVA	8	32,0	9	29,0	
	Evre IVB	1	4,0	2	6,5	
	Evre IVC	0	0,0	4	12,9	
Lenf Nodu	Pozitif	22	88,0	30	96,8	0.229
	Negatif	3	12,0	1	3,2	
Diferansiyasyon	İyi	7	28,0	11	35,5	0.782
	Orta	14	56,0	11	35,5	
	Kötü	4	16,0	9	29,0	
Lokalizasyon	Dil	6	24,0	5	16,1	0.343
	Larinks	19	76,0	26	83,9	
Metastaz	Var	5	20,0	15	48,4	0.048
	Yok	20	80,0	16	51,6	

4.1. Lokal/ Bölgesel Nüksü Etkileyen Faktörler

Lokal/bölgesel nüks ile cinsiyet, primer tümör yerleşim bölgesi, tümörün diferansiyasyon derecesi, lenf nodu pozitifliği ve p53 ekspresyon düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p değerleri sırasıyla 0,667, 0,742, 0,385, 1, 0,774).

Ancak metastaz ile nüks arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p<0,01). Metastatik hastalık ile başvuran, radikal lokal tedavi yapılmayan tümörlerde nüks oranı daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda nüks olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 60,8, nüks olanlarda ise % 18,5 olarak saptandı.



Şekil 15. Olguların nüks ile sağkalım arasındaki ilişki

4.2. Progresyon Zamanı (Time to Progression)

Progresyon zamanı, kanser terminolojisinde, hastalığın tanı tarihi veya bir hastalık için tedaviye başlangıcından itibaren hastalığın yayılmasına/ilerlemesine kadar geçen süre olarak bilinmektedir. Bizim çalışmamızda hastalığın tanı tarihinden itibaren progresyona kadar geçen zaman üzerine etki eden faktörlerden; cinsiyet, sigara kullanımı, tümör yerleşim bölgesi, tümörün evresi, diferansiyasyon derecesi, lenf nodu pozitifliği ve p53 ekspresyon düzeyi anlamlı bulunamamıştır (p değerleri sırasıyla 0,53, 0,22, 0,508, 0,152, 0,48, 0,58, 0,64).

Ancak tanı alınan evre ilerledikçe progresyona kadar geçen zaman kısalmaktadır. Buna göre evre II olan olgularda ortalama progresyona kadar geçen süre 46,7 ay, evre III olan olgularda 37,8 ay, evre IVA olan olgularda 27,4 ay, evre IVB olan olgularda 15 ay evre IVC olan olgularda 12,2 ay olarak saptandı. Hasta sayısı az olduğundan evre ile progresyona kadar geçen zaman arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,152).

Lenf nodu (LN) pozitif olanların ortalama progresyona kadar geçen süresi 32,7 ay, LN negatif olanların 48 ay olarak tespit edildi.

İyi differansiye tümörlü olgularda ortalama progresyona kadar geçen süre 63,2 ay, orta derecede differansiye tümörlü olgularda 20, az differansiye tümörlü olguların 14 aydı.

P53 protein ekspresyonu zayıf boyanma gösteren (0 - % 20) vakalarda ortalama 35,7 ay, orta ve kuvvetli boyanma gösteren (> % 20) vakalarda ise ortalama 31 ay sonra progresyon geliştiği görüldü.

5. TARTIŞMA

Baş ve boyun tümörleri, akciğer kanseri ile benzer şekilde sigara içenlerde daha sık görülen üst solunum yolu epiteli kaynaklı tümör grubudur. BBK tüm kanserlerin yaklaşık % 5'ini oluşturmaktadır ve tanı anında olguların % 60'ı lokal ileri evrededir.^{1,2} İleri evre (III-IV) tümörlerin tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kombine olarak kullanılabilir. Cerrahinin uygulanamadığı olgularda yüksek doz RT veya KRT tedavi seçenekleri arasındadır.⁵⁰ Tedavi yaklaşımı tümörün yerine, evresine, patolojik alttıpe, performans durumuna, komorbiditeye, hastanın tercihinine ve sağkalıma göre değerlendirilerek yapılır. Baş boyun kanseri tedavisinde; tedaviye direnç, yüksek lokal rekürrens ve uzak metastaz oranları nedeniyle prognostik faktörlerin belirlenmesine ihtiyaç vardır. Bu prognostik faktörler klinik ve moleküler faktörler olarak ele alınabilir. EGFR overekspresyonu baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerde % 80-90 oranında gözlenmektedir.⁷¹ Epidermal büyüme faktörlerini hedefleyen tedavilerin etkili olduğu, yapılan çalışmalarla gösterilmiş olup tedavi kılavuzlarında EGFR'ye yönelik ajanların lokal ileri/ileri evre hastalıkta tedaviye entegrasyonu önerilmektedir.^{66,68} Literatürde en sık araştırılan ve görülen EGFR somatik mutasyonları ekson 18-19-20-21 olup bu çalışmada sözü geçen eksonlar değerlendirmeye alındı.⁶⁸ Biz bu çalışmada yöremizde yaşayan hastalarda görülen bu tümör grubunda, karsinogeneizde epidermal büyüme faktörünün rolünü belirlemek için tümörlerdeki EGFR mutasyonlarını araştırıp prognostik ve prediktif önemini ortaya koymayı hedefledik. Ayrıca diğer moleküler parametrelerden p53 overekspresyonu ile klinik parametreleri de prognostik açıdan değerlendirmeye aldık.

Genel popülasyonda baş ve boyun kanseri insidansı kadınlara kıyasla erkeklerde yaklaşık 3 kat daha yüksektir.⁷ Baş ve boyun kanserinde erkeklerde kadınlara göre genel sağkalımın daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.⁸⁷ Çalışmamızda olgularımızın 52'si erkek, 4'ü kadın olup yapılan istatistiklerde cinsiyet faktörünün genel sağkalımda etkisi bulunamadı (p=1).

Baş ve boyun kanserlerinin görülme insidansı orta yaşlarda artmakta olup ortalama tanı yaşı 6. dekattır.⁷ Çalışma grubumuzda da literatürle uyumlu olarak ortanca yaş 56 (22,0-79,0) olarak saptanmıştır.

801 vakalık çok merkezli bir çalışmada baş ve boyun tümörlü ileri yaştaki hastalarda sağkalımın azaldığı gösterilmiştir.⁸⁸ Bizim çalışmamızda yaşın genel sağkalım üzerine etkisi gözlenmedi ($p=0,760$). Çalışmamızda hasta sayısının az olması hasta dağılımında doğru sonuçları ortaya koyamayabileceğinden dolayı istatistiksel ilişki oluşturulamadı.

Sigara ve diğer tütün ürünleri(puro, pipo vb.) BBK gelişiminde önemli risk faktörleridir.¹¹ Andre ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında günde bir paket sigara içen kişide BBK görülme riski, içmeyen kişiye göre 13 kat artmış olduğu tespit edilmiştir.¹² Sharp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral kavite, nazofaringeal ve laringeal kanserli hastalar tanı anında sigara alışkanlığı olan ve olmayanlar olarak ayrılıp 5 yıl takip edilmiş. Sigara alışkanlığı olan hastalarda sağkalımın belirgin derecede azaldığı görülmüştür.⁸⁹ Bizim çalışmamızda 52 (% 92,9) hastanın sigara içme öyküsü olup, 4 (% 7,1) hastada sigara öyküsü yoktu. Ancak sigara içmeyen vaka sayısı az olduğundan sigara alışkanlığı ile genel sağkalım arasında ilişki elde edilemedi ($p=0,612$).

Patolojik prognostik faktörler arasında en önemlisi tanı anındaki tümör evresi ve lenfatik metastazdır. Tümör evresi ve volümü, hastalara uygulanacak tedavi yaklaşımının belirlenmesinde önemli rol oynamaktadır.⁴⁶ Erken evre BBK (EI, EII) olgularının % 60-95'inde yalnız lokal tedaviyle kür elde edilebilirken ileri evre hastalıkta kombinasyon tedavilerine rağmen olguların 2 yıllık lokal rekürrens veya metastaz oranı % 35 - % 55 arasında değişmektedir.¹ Baş ve boyun kanserli hastalarda prognozun teşhis sırasında evreyle doğrudan ilişkili olduğu birçok çalışmada bildirilmektedir. Erken evre (I-II) hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı % 70-90 arasında iken ileri evre (III-IV) hastalarda bu oran % 10-40 arasında değişmektedir.⁹⁰ Rades ve ark'ın yaptığı çalışmada en önemli prognostik faktörlerden birinin tümörün evresi olduğu belirtmiş olup bu çalışmaya göre T1-2 tümör evresine sahip hastaların 2 yıllık sağkalımları % 86, T3-4 tümörlü hastaların ise % 68 olduğu belirtilmiştir ($p=0,016$). Aynı çalışmada evre I-III hastalarda 2 yıllık sağkalım % 86, evre IV hastalarda ise % 68 olduğu belirtilmiştir ($p=0,037$). N0-2a nodal evresine sahip hastalarda % 83, N2b-3 nodal evresine sahip hastalarda ise 2 yıllık sağkalımın % 67 olduğu bildirilmiştir ($p=0,06$).⁹¹ Bizim çalışmamızda hastaların ilk tanı anındaki evrelere göre ortalama yaşam süresi değişmektedir ($p=0,007$). Buna göre tanı anındaki evre II olan olguların

ortalama yaşam süresi 77,2 ay, evre III olan olguların 47,8 ay, evre IVa olan olguların 28.1 ay, evre IVb olan olguların 15.1 ay, evre IVc olan olguların ise 14.8 aydır. Buna göre tanı anı evresinin artması ile hastaların ortalama yaşam süresi kısalmış ve bunun sonucunda genel sağkalım üzerine etkisi gözlenmiştir ($p=0,004$). Çalışmamızda lenf nodu (No/N+) pozitifliğinin ile genel sağkalım ve nüks arasında ilişki saptanmamıştır ($p=0,343$, $p=1$). Bunun nedeni ise hasta grubunda lenf nodu tutulumu olmayan (No) vaka sayısının az olmasıdır.

Baş ve boyun kanserlerinin % 90-95'ini skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Diğer nadir görülen SHK varyantları; lenfoepitelyoma, spindle cell karsinom, verruköz karsinoma ve undiferansiye karsinomdur.³⁹ SHK'a göre daha agresif bir tümör olan (daha yüksek oranda lokal nüks oranı) spindle cell karsinom varyantı kötü differansiye SHK şekli olup en sık oral kavite ve larinkste görülmüştür. Bu tümör bifazik olup SHK komponentinden alınan biyopsiler patologu yanıltabilmektedir.⁹² Su ve ark'ın yaptığı 18 spindle cell karsinomlu vaka çalışmasında ileri evreli olguların 1 yıllık sağkalım oranı % 9; 3 yıllık sağkalım oranı % 0 olarak bulunmuştur.⁹³ Bizim hasta grubumuzda 56 olgudan 11 olgu dil kanseri, 45 olgu larinks kanseri olup olguların tümü histopatolojik olarak skuamöz cell karsinom tanılıydı. Tüm olgular aynı histopatolojik tip olduğundan prognoz ile arasında bir ilişki saptanamadı.

Baş ve boyun skuamöz hücreli kanserleri; diferansiyasyonuna göre; % 75 ve fazla keratinizasyon varsa iyi, % 25-% 75 keratinizasyon orta, % 25den az keratinizasyon varsa kötü differansiye şeklinde kategorize edilmiştir. BBK'de tümörün diferansiyasyon derecesi prognostik önem taşımaktadır. Az differansiye tümörler, iyi differansiye olan tümörlere göre daha yüksek oranda rekürrens göstermektedir.⁹⁴ Jin ve ark.'ın yaptığı 100 vakalık dil kanseri çalışmasında diferansiyasyon derecesinin boyun metastazı ile ilişkisi olduğu ve diferansiyasyon düzeyi azaldıkça boyun lenf nodu tutulumunun arttığı ve dolayısıyla da hastalığın prognozunu kötüleştirdiği düşünülmüştür.⁹⁵ Soo ve ark'ı yaptığı çalışmada tümör diferansiyasyonunun larinks kanserinde sağkalımı etkilemediğini belirtilmektedir.⁹⁶ Bizim çalışmamızda ise tümörün diferansiyasyon derecesi ile genel sağkalım ve nüks arasında istatistiksel anlamda ilişki bulunmadı ($p=0,353$, $p=0,385$). Ancak iyi differansiye tümörlü olguların mortalite oranı % 39, orta derecede differansiye tümörlü olgularda % 60, az differansiye tümörlü olgularda ise % 53,8 olarak saptandı. Ayrıca çalışmamızda tümörün diferansiyasyon derecesi

azaldıkça hastalığın başlangıcından progresyona kadar geçen sürenin azaldığı görülmüştür. İyi differansiye tümörlü olgularda hastalığın ortalama progresyona kadar geçen süresi 63,2 ay, orta derecede differansiye tümörlü olgularda 20 ay, az differansiye tümörlü olgularda 14 ay olarak tespit edildi. İstatiksel anlamda ilişki bulunamamasına rağmen rakamsal olarak farklılık görüldü. Hasta sayısının arttırılması ile bu farklılığın istatiksel anlamı güvenle ortaya konabilir.

Baş ve boyun kanserleri tümörün yerleşim yerine göre de farklı prognoz gösterebilmektedir. Leonici ve ark'ın İtalya'da yaptığı çok merkezli baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomlu 801 vakalık bir çalışmada tümörün anatomik yerleşim yerlerine göre 5 yıllık sağkalım ve ortanca yaşam süreleri istatiksel olarak incelenmiş. 5 yıllık sağkalım oranları oral kavite tümörlerinde % 55, orofarinks tümörlerinde % 53, hipofarinks tümörlerinde % 41 ve larinks tümörlerinde % 71 olarak saptanmıştır. Larinks kanserli olguların ortanca yaşam süresi 63 ay olup diğerlerine göre daha yüksek görülmüştür. Oral kavite kanserlerinde ortanca yaşam süresi 53 ay, orofarinks kanserlerinde 49 ay, hipofarinks kanserlerinde ise 50 ay olarak bulunmuştur.⁸⁸ Rennemo ve ark'larının yaptığı 2063 vakalık prospektif çalışmada ise BBSK li olguların 5 yıllık sağkalımları istatiksel olarak değerlendirilmiş; oral kavite kanserli olgularda % 54 orofarinks kanserli olgularda % 52 hipofarinks kanserli olgularda % 32 larinks kanserli olgularda % 77 olarak bulunup bir önceki bahsettiğimiz çalışma ile benzer değerler tespit edilmiştir.⁹⁷

Bizim çalışmamızda 56 olgunun 11'i dil kanseri 45'i larinks kanseri idi. Çalışmamızda tümörün yerleşim yerine göre dil kanseri hastalarının ortalama yaşam süresi 64,7 ay, larinks kanseri hastalarının ise 35,2 ay olarak saptandı. Her iki grupta hastaların çoğu hayatta olduğu için istatistiksel olarak sağlıklı bir yaşam analizi değerlendirmesi yapmak mümkün olmadı.

BBSK ile takip edilen, sigara ve alkol kullanımı olan olgularda en fazla % 20 oranında ikinci primer kanser görüldüğü bildirilmiştir. Bu vakalar genel olarak kötü prognoza sahip olup ortalama genel sağkalım süreleri yaklaşık 12 aydır.⁹⁰ Morris ve ark'larının yaptığı 1975-2006 yılları arasında takip edilmiş olan 75.087 vakanın olduğu popülasyon çalışmasında özellikle son 20 yılda orofaringeal tümörü olan olgularda ikinci primer kanser görülme insidansı net bir şekilde düşüş gösterdiği görülmüş. Bunun nedeni etyolojide orofaringeal kanserinin sigara-alkol yerine onkojenik virüs olan

HPV16'nın artan insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HPV ilişkili orofaringeal kanserli hastalarda ikinci primer malignite görülme riskinin daha düşük olduğu görülmüştür.⁹⁸ Literatürde BBSK'ne eşlik eden sekonder primer kanser oranının en fazla % 20'ye kadar olduğu çalışmalar mevcuttur.^{90,97} Çalışmamızda olguların % 5,4'ünde ikinci primer tümör görülmüş olup iki olguda tanıdan sonra prostat ca ve ampulla vater ca, bir olguda tanıdan önce hematolojik malignensi (Kronik lenfositik lösemi) tespit edilmiştir. Vakalarımızın 54 (% 92,9)'ünde sigara öyküsü mevcut olup tanıdan sonra ikinci primer tümör oranı % 3,7'dir. Bu düşük oran Morris ve ark'larının belirttiği gibi HPV zemininde gelişen SHK olguları da olabilir. Ancak çalışmamızda HPV DNA bakılmamıştır. Bu korelasyonun HPV DNA'yı da kapsayacak şekilde yapılacak çalışmalarla desteklenmesi uygun olabilir.

Yine aynı şekilde Rennemo ve ark'larının 2063 vakalık serisinde 351 (% 17) olguda ikinci primer tümör görülmüştür ve 194 (% 9) vaka ikinci primer tümörden dolayı ex olmuştur. BBSK tümör yerleşimleri ile ikinci primer tümör lokalizasyonları karşılaştırıldığında oral kavite ca olgularında ikinci primer ca olarak baş ve boyun bölgesi kanseri, larinks ca olgularında ise akciğer kanseri daha sık görülmüştür.⁹⁷ Bizim çalışmamızdaki ikinci primer kanserli iki olgudan prostat kanserli olgu halen sağ olup ampulla vateri tümörlü olgu ikinci primer kanser tanısından 8 ay sonra ex olmuştur.

Baş ve boyun kanserlerinin büyük kısmı lokal ve bölgesel yayılma eğilimindedir. Hastalarının yaklaşık 2/3'ünde başvuru esnasında ileri evre hastalık mevcut olup bölgesel lenf nodları tutulmuştur. İlk tanı anında uzak metastaz görülme olasılığı % 10 düzeyindedir. Metastatik hastalığın prognozu kötüdür. Bir çok çalışma serisinde ortalama sağkalım yaklaşık 6-9 ay arasında değişmektedir.⁶⁶ BBSK de uzak metastaz en sık akciğer olmak üzere karaciğer ve kemikte görülmektedir. Literatürde uzak metastaz sıklığı % 4-26 arasında değişen oranda tespit edilmiştir.⁹⁹ BBSK vakalarının otopsi çalışmalarında uzak metastaz oranı, klinik çalışmalardan daha yüksek oranda tespit edilmiştir.¹⁰⁰ Bunun nedeni asemptomatik hastalık yani lokal-bölgesel nüks olmadan metastaz gelişmesi olabilir. Asemptomatik olup metastaz gelişen hastalarda akciğer grafisi, serum alkalin fosfataz ve karaciğer fonksiyon testleri taramada faydalı olabilmektedir.³⁸ Leon ve arkadaşlarının 1880 vakalık çalışmasında lokal-bölgesel nüks olan vakalarda % 18 oranında uzak metastaz, lokal ve bölgesel nüks olmayan vakalarda % 5 oranında metastaz görülmüştür. Bu iki grup arasında istatistiksel anlamda ilişki

bulunmuş olup hastaların metastaz sonrası ortalama sağkalımı 12 ay olarak tespit edilmiştir ($p<0,0001$).⁹⁹ Calhoun ve ark. yaptığı 727 vakalık retrospektif çalışmada % 11,4 oranında uzak metastaz görülmüş ve en sık akciğerde (% 83,4) metastaz olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada 1 yıllık mortalite oranı yaklaşık olarak % 90 olarak görülmüştür.¹⁰¹ Bizim çalışmamızda 20 hastada (% 35,7) uzak metastaz tespit edilmiş olup sadece 4 (% 7,1) hastanın tanı anında uzak metastazı vardı. Bu yüksek oranın nedeninin hasta grubumuzun medikal onkoloji bilim dalına başvuran lokal ileri ve/veya metastatik tümör hastalarından oluşmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda literatüre paralel olarak uzak metastaz en sık akciğerde görülmüştür. 10 (% 17,9) hastada akciğer, 5 (% 8,9) hastada kemik, 4 (% 7,1) hastada akciğer ve kemik metastazı birlikte 1 (% 1,8) hastada ise karaciğer metastazı mevcuttu. Çalışmamızda literatüre paralel olarak hastalığın lokal/bölgesel nüks ile metastaz arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,01$). Metastaz varlığının genel sağkalım üzerine etkisinin olduğu saptandı ($p=0,001$). Çalışmamızda hastaların uzak metastaz olduktan sonraki ortalama yaşam süresi 10,5 (3,4-15,5) ay olarak tespit edildi.

p53 geni 53 kDa ağırlığında olup 17. kromozomun kısa kolunda (17p13.1) yerleşen tümör supresör genidir. G1 fazında hücre büyümesini frenlemek, apoptozis yoluyla hücre ölümünü sağlamak, hücre diferansiyasyonunu indüklemek gibi hücre siklusunda önemli fonksiyonları vardır.⁷⁹ p53, tümör supresör gen olup, DNA tamirinde önemli rol oynar. BBSK'larda % 50–80 oranında p53 mutasyonu bildirilmektedir. Premalign larinks lezyonlarında % 40–80 oranında p53 ile boyanma izlenmiştir.⁸⁴ p53 aşırı ekspresyonunun prekanseröz ve malign larinks lezyonlarında proliferatif aktivite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte larinksin prekanseröz lezyonlarında rölatif olarak yüksek frekansta p53 proteini saptayan gruplar da bildirilmiştir.⁸⁵ Bizim çalışmamızda p53 protein ekspresyonu 25 (% 44,6) olguda +1 zayıf boyanma, 8 (% 14,3) olguda +2 orta derecede boyanma ve 23 (% 41,1) olguda +3 kuvvetli boyanma saptanmıştır.

Brennan ve ark'larının yaptığı çalışmada BBSK'li olgularda sigara ve alkol alan kişilerin büyük çoğunluğunda p53 mutasyonları tespit edilmiştir.⁸³ Yapılan diğer bir çalışmada BBSK'lerde p53 ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak sigara ve alkol kullanımı ile ilişkisi bulunmuştur.⁴⁸

Bizim çalışmamızda da literatüre paralel olarak sigara kullanımı ile p53 protein ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,034$).

Büyükbayram ve arkadaşlarının çalışmasında 60 vaka incelenmiş olup p53 aşırı ekspresyonu ile histolojik grade arasında korelasyon tespit edilmiştir.¹⁰² Khademi ve ark'larının, ayrıca Morawski ve ark'nın yaptıkları farklı çalışmalarda ise bu korelasyon saptanmamıştır.^{103,104} Bizim çalışmamızda p53 protein ekspresyonu düzeyi ile differansiyasyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0,782$).

Spafford ve arkadaşları yaptıkları çalışmada larinks kanserli olgularda yüksek p53 ekspresyonlarının sağkalımı belirgin derecede azalttığını ve ileri evre tümörlerde p53 ekspresyonunun arttığını saptamışlardır.¹⁰⁵

Kazkayası ve ark'nın yaptığı çalışmada larinks kanserli olgularda p53 aşırı ekspresyonu ile hasta yaşı, tümör yeri, klinik evre, tümörün histopatolojik gradelemesi, alkol kullanımı ve klinik gidiş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken, p53 aşırı ekspresyonu lenf nodu metastazı varlığı ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda p53 protein ekspresyonu düzeyi ile sağkalım, tümör evresi, tümör lokalizasyonu, lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0,384$, $p=0,18$, $p=0,343$, $p=0,229$). Ancak p53 protein ekspresyon düzeyi ile metastaz arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p=0,048$). Tümörlü hücrede, p53 protein ekspresyon düzeyi arttıkça metastaz oranının arttığı görülmüştür.

Baş ve boyun skuamöz hücreli kanserlerde prognoza etki edebilecek moleküler faktörlerden olan EGFR, ErbB reseptör ailesinden olup, transmembran glikoprotein yapısında olan tirozin kinaz reseptörüdür. EGFR aktivasyonu sonrasında Ras-Raf-MAPK, Jak\STAT, PI3 kinaz, fosfolipaz C ve protein kinaz C yolları aktive olmakta ve sonuç olarak hücrelerde proliferasyona, angiogeneze, apoptozise, migrasyona ve metastaza neden olmaktadır. EGFR overekspresyonu; EGFR ligandlarının otokrin\parakrin aktivasyonu, EGFR mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve diğer reseptörlerle ya da reseptörsüz transaktivasyonu sonrasında oluşabilmektedir.¹⁰⁷ Yapılan çalışmalarda radyoterapiye rezistan olan tümörlerde sıklıkla artmış EGFR fosforilasyonu ve sinyalizasyonu saptanmıştır. RT'nin indüklediği DNA hasarında artmış EGFR ekspresyonu ve aktivitesi bulunmuştur. Artmış EGFR ekspresyonunun oluşan DNA hasarını tamir ederek RT'ye dirençte rol oynadığı bildirilmiştir.⁶⁸ EGFR

ekspresyonunun kötü prognoz, azalmış sağkalım ve artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmişken, prediktif açıdan bakıldığında farklı sonuçlarla araştırılmaya açık bir konu olmaya devam etmektedir.

EGFR overekspresyonu baş boyun kanserli hastalarda % 80-90 oranında gözlenmektedir.⁷¹ Grandis ve ark. Çalışmasında EGFR ve TGF alfa' nın overekspresyonunun prognostik etkisi değerlendirilmiş olup sağkalım ve hastalıksız sağkalımı azalttığı tespit edilmiştir.¹⁰⁸ Literatürde EGFR overekspresyonunun prognostik etkisinin gösterilemediği çalışmalar da mevcuttur. Numico ve ark'larının yaptığı çalışmada, 149 inoperabl BBSK'li KRT alan olguda EGFR gen ekspresyon pozitifliğinin 5 yıllık genel sağkalım, lokal kontrol, uzak metastaz üzerine etkisinin gözlenmediği tespit edilmiştir.¹⁰⁹

EGFR geni, 7. kromozomun kısa kolu (7p12) üzerinde yer alır ve 28 ekzondan oluşur. Somatik mutasyonlar sıklıkla EGFR geni tirozin kinaz domaini (ekzon 18-24) içerisinde yer almakta ve 18, 19, 20 ve 21. ekzonlarda saptanmaktadır. EGFR tirozin kinaz reseptör alanındaki somatik mutasyonların, tirozin kinaz inhibitörlerinin (erlotinib, gefinitib) tümör duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir.⁶⁸

Das ve ark'larının yaptığı çalışmada küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu vakalarda radyasyonun indüklediği DNA hasarında ekson 19'daki ΔE746-E750 delesyonu ile ekson 21'deki L858R mutasyonunun artmış duyarlılığı tespit edilmiştir ve artan gen aktivitesinin hasarlı DNA'yı tamir ederek RT'ye dirençte rol oynadığı düşünülmüştür.¹¹⁰

Literatürde küçük hücreli dışı akciğer karsinomlu olgularda sıklıkla hedefe yönelik tedavi etkinliği ve duyarlılığı açısından EGFR mutasyonları araştırılmıştır.^{110,111} Buna ek olarak bu mutasyonlar BBSK'li olgularda da çalışılmıştır. Willmore ve ark'larının yaptığı çalışmada 24 vakalık BBSK serisinde ekson 18, 19, 20, 21 mutasyonları yüksek çözünürlüklü amplicon analizi (High-Resolution Melting Amplicon Analysis) ile çalışılmış ve iki olguda mutasyon tespit edilmiştir. Bir olguda ekson 19, diğer bir olguda ise ekson 20 mutasyonu tespit edilmiştir.¹¹² Buna ek olarak Lee ve ark'larının yaptığı çalışmada 41 Koreli BBSK'li olguda ekson 18, 19, 21 PCR yöntemi ile çalışılmış olup üç olguda ekson 19 mutasyonu saptanmıştır.¹¹³

Bizim çalışmamızda olgularımızda EGFR somatik mutasyonlarından ekson 18, 19, 20, 21 araştırılmıştır. Çalışmamızda bu eksonlarda mutasyon saptayamadık. Bunun

nedeni bölgemizde bu mutasyonların görülmemesinden kaynaklanabilir. Ayrıca yaptığımız literatür araştırmasına göre Türk toplumunda ve bölgemizde baş ve boyun skuamöz hücreli kanser olgularında EGFR'nin tümör dokusundaki ekspresyonunu ve mutasyonlarını araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ülkemizde bu konuda yapılan ilk ve tek çalışma olup ulaşılan negatif verinin literatüre önemli katkı olabileceğini düşünüyoruz. Maddi bütçe kısıtlılığı nedeniyle EGFR gen amplifikasyonu çalışmamıza dahil edilemedi. Bundan sonraki süreçte yapılacak çalışmalarda bu değerlendirmeye aynı hasta grubunda ve hasta sayısı artırılarak EGFR gen amplifikasyonunun da eklenmesi literatüre daha fazla anlam kazandıracaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

EGFR ekspresyonunun kötü prognoz, azalmış sağkalım ve artmış metastaz riskiyle ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmişken, prediktif açıdan bakıldığında farklı sonuçlarla araştırılmaya açık bir konu olmaya devam etmektedir. EGFR overekspresyonu baş boyun kanserli hastalarda % 80-90 oranında gözlenmektedir. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi (ÇÜTF) Dahiliye Onkoloji Kliniğine başvuran lokal ileri ve nüks/metastatik BBSK tanısıyla izlenen 56 olguda EGFR somatik mutasyonlarından ekson 18,19,20,21 araştırılmış olup, çalışmamızda bu eksonlarda mutasyon saptayamadık. Bu çalışma ülkemizde bu konuda yapılan ilk ve tek çalışma olup ulaşılan negatif verinin literatüre önemli katkı olabileceğini düşünüyoruz. Bundan sonraki süreçte yapılacak çalışmalarda bu değerlendirmeye aynı hasta grubunda ve hasta sayısı arttırılarak EGFR gen amplifikasyonunun da eklenmesi literatüre daha fazla anlam kazandıracaktır.

Çalışmamızda 56 olguda P53 protein ekspresyon düzeylerinin prognostik ve prediktif etkileri incelenmiş olup, sigara alışkanlığı olanlarda p53 protein ekspresyon düzeyinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tümör dokusunda, p53 protein ekspresyon düzeyi arttıkça metastaz oranının arttığı görülmüştür. Bu iki parametre ile p53 protein ekspresyon düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. P53 protein ekspresyon düzeyi ile hastalığın evresi, lenf nodu pozitifliği, tümör lokalizasyonu, tümörün differansiyasyon derecesi, sağkalım ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızda hasta sayısı az olduğundan dolayı aynı grup ve daha geniş hasta popülasyonlarıyla yapılacak çalışmalarla daha ileri istatistiksel değerlendirme yapılabilir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ang KK.** Multidisciplinary management of locally advanced SCCHN: optimizing treatment outcomes. *The oncologist*. **2008**; 13:899-910.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. version 2. *Head and Neck cancers*, **2014**:MS-5.
3. **Rubin Grandis J, Tweardy DJ, Melhem MF.** Asynchronous modulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor protein expression in progression of premalignant lesions to head and neck squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* **1998**; 4:13-20.
4. **Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin M.** The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiation oncology* **2006**; 1:11.
5. **Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E.** Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians* **2011**; 61:69-90.
6. **Marur S, Forastiere AA.** Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clinic proceedings* **2008**; 83:489-501.
7. **Kim L, King T, Agulnik M.** Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oncology* **2010**; 24:915-9, 924.
8. **Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A.** Cancer statistics, *CA Cancer J Clin* **2014**; 64:9-29.
9. **Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.** Cancer statistics, 2010. *CA: a cancer journal for clinicians* **2010**; 60:277-300.
10. **Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S.** Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer research* **1998**; 18:4779-86.
11. **Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF.** Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *American journal of epidemiology* **2013**; 178:679-90.
12. **Andre K, Schraub S, Mercier M and Bontemps P.** Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *European journal of cancer Part B, Oral oncology* **1995**; 31B:301-9.
13. **De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L and Mendilaharsu M.** Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral oncology* **1998**; 34:99-104.

- 14. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T.** Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *The Lancet Oncology* **2009**; 10:173-80.
- 15. Pathmanathan R, Prasad U, Sadler R, Flynn K, Raab-Traub N.** Clonal proliferations of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *The New England journal of medicine* **1995**; 333:693-8.
- 16. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA.** Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery* **2006**; 31:259-66.
- 17. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E.** Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* **2001**; 344:1125-31.
- 18. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W.** Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* **2008**; 100: 407-20.
- 19. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C.** Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *The New England journal of medicine* **2007**; 356:1944-56.
- 20. Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, Silverman S.** Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus. *Cancer* **1986**; 58:2256-9.
- 21. Miyahara H, Sato T, Yoshino K.** Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta oto-laryngologica Supplementum* **1998**; 533:60-4.
- 22. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB.** Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occupational and environmental medicine* **1997**; 54:692-5.
- 23. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P.** Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *International journal of cancer Journal international du cancer* **2005**; 116:451-7.
- 24. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H.** Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *International journal of cancer Journal international du cancer.* **2004**; 108:907-11.
- 25. Gordon I, Boffetta P, Demers PA.** A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology* **1998**; 9:518-24.
- 26. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A.** Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *American journal of epidemiology* **2004**; 159:1117-30.

- 27. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF.** Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *International journal of cancer Journal international du cancer* **2008**; 122:2330-6.
- 28. Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF.** Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. *The American journal of clinical nutrition*. **2006**; 83:1126-34.
- 29. Farrow DC, Vaughan TL, Berwick M, Lynch CF, Swanson GM.** Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *International journal of cancer Journal international du cancer* **1998**; 78:675-9.
- 30. Lacko M, Braakhuis BJ, Sturgis EM, Boedeker CC, Suarez C.** Genetic susceptibility to head and neck squamous cell carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. **2014**; 89:38-48.
- 31. Wang LE, Sturgis EM, Eicher SA, Spitz MR, Hong WK.** Mutagen sensitivity to benzo(a)pyrene diol epoxide and the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* **1998**; 4:1773-8.
- 32. Sturgis EM, Castillo EJ, Li L, Zheng R, Eicher SA.** Polymorphisms of DNA repair gene XRCC1 in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis* **1999**; 20:2125-9.
- 33. Cheng L, Eicher SA, Guo Z, Hong WK, Spitz MR.** Reduced DNA repair capacity in head and neck cancer patients. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* **1998**; 7:465-8.
- 34. 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**; 313:716-21.
- 35. Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Cabanillas R, Shaha AR.** Tumours of familial origin in the head and neck. *Oral oncology* **2006**; 42:965-78.
- 36. Lacko M, Oude Ophuis MB, Peters WH, Manni JJ.** Genetic polymorphisms of smoking-related carcinogen detoxifying enzymes and head and neck cancer susceptibility. *Anticancer research* **2009**; 29:753-61.
- 37. Moss L, Gaffney C.** *Baş ve Boyun Tümörleri Çeviri Editörü* :Özdemir F. Pratik Klinik Onkoloji 1.Baskı :İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi **2012**:74-98.
- 38. Colin S, Poon KmS.** Overview of the Diagnosis and Staging of Head and Neck Cancer Erişim: www.uptodate.com Erişim Tarihi:13.12.2014

- 39. Mendelhall WM, Pfister DG.** DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9rd Ed, Chapter 72: Treatment of Head and Neck Cancer Lippincott Williams & Wilkins 729p. **2011.**
- 40. Posner MR.** Head and Neck Cancer. In: S. A. Goldman L, ed. *Goldman's Cecil Medicine*. 24 ed.: Elsevier Saunders; **2012**:1259-61.
- 41. Hujala K, Sipila J, Grenman R.** Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **2005**; 262:17-20.
- 42. Alberico RA, Husain SH, Sirotkin I.** Imaging in head and neck oncology. *Surgical oncology clinics of North America* **2004**; 13:13-35.
- 43. Moss L, Gaffney C.** *Baş ve Boyun Tümörleri Çeviri Editörü :Özdemir F. Pratik Klinik Onkoloji* 1.Baskı :İstanbul,İstanbul Tıp Kitabevi 2012;76-93s.
- 44. Kapoor V, Fukui MB, McCook BM.** Role of 18FFDG PET/CT in the treatment of head and neck cancers: principles, technique, normal distribution, and initial staging. *AJR American journal of roentgenology* **2005**;184:579-87.
- 45. Edge SB, Compton CC.** *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 7 ed.; 2010.
- 46. Harrison, Louis B, Roy B, Houg, Waun KI.** *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*, 3rd edition. Chapter: Prognostic factors in patients with head and neck cancer, 52 76, Lippincott Williams & Wilkins; **2009**:934.
- 47. Greenberg JS, Fowler R, Gomez J, Mo V, Roberts D.** Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer. *Cancer* **2003**; 97:1464-70.
- 48. Shin DM, Kim J, Ro JY, Hittelman J, Roth JA.** Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer research*. **1994**; 54:321-6.
- 49. Michalides R, van Veelen N, Hart A, Loftus B, Wientjens E.** Overexpression of cyclin D1 correlates with recurrence in a group of forty-seven operable squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer research* **1995**; 55:975-8.
- 50. Aydın A, Topuz E.** *Onkoloji El Kitabı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul, **2006**:866.
- 51. Bruce EB KM, Shiyu S.** Overview of treatment for head and neck cancer. Erişim: www.uptodate.com. Erişim Tarihi: 21.12.2014
- 52. Mayadağlı A, Parlak C, Gulley JL, Allegra CJ.** editors Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Lippincott Williams and Wilkins, **2005**:3-35.

- 53. Ridge JA GB, Lango MN, Feigenberg S.** *Cancer Management A Multidisciplinary Approach.* Chapter: Head and Neck Tumors. 12th Edition **2009**:872.
- 54. Rooney M, Kish J, Jacobs J, Kinzie J, Weaver A.** Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* **1985**; 55:1123-8.
- 55. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N.** Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncolog.* **2011**; 12:153-9.
- 56. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J.** Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head & neck.* **2005**; 27:843-50.
- 57. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L.** Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* **2000**; 355:949-55.
- 58. Bruce EB EE, Avraham E.** Locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Approaches combining chemotherapy and radiation therapy Erişim:www.uptodate.com Erişim Tarihi:11.01.2015.
- 59. Akman F.** Yerel ileri baş-boyun kanserlerinde kemoradyoterapi. Türkiye Klinikleri, *J Med Oncol-Special Topics* **2010**; 3:36-40.
- 60. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr, Kish JA.** An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2003**; 21:92-8.
- 61. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH.** Radiation Therapy Oncology Group I. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* **2004**; 350:1937-44.
- 62. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL.** European Organization for R and Treatment of Cancer T. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine* **2004**; 350:1945-52.
- 63. Mendelhall WM, Werning JW, Pfister DG.** *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology.* 9rd Ed, Chapter 72: Treatment of Head and Neck Cancer Lippincott Williams & Wilkins **2011**:734-737.
- 64. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines.** version 2. *Head and Neck cancers,* **2014**:ADV-2,ADV-3.

65. **Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A.** Platinum-based chemotherapy plus Cetuximab in head and neck cancer. *The New England journal of medicine* **2008**; 359:1116-27.
66. **Bruce EB, Everett EV.** Treatment of metastatic and recurrent head and neck cancer
Erişim:www.uptodate.com Erişim Tarihi:12.01.2015
67. **Gibson MK, Li Y, Murphy B, Hussain MH, DeConti RC.** Eastern Cooperative Oncology G. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2005**; 23:3562-7.
68. **Chen DJ, Nirodi CS.** The epidermal growth factor receptor: a role in repair of radiation-induced DNA damage. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* **2007**; 13:6555-60.
69. **Clasadonte J, Sharif A, Baroncini M, Prevot V.** Gliotransmission by prostaglandin e(2): a prerequisite for GnRH neuronal function? *Frontiers in endocrinology* **2011**; 2:91.
70. **Scaltriti M, Baselga J.** The epidermal growth factor receptor pathway: a model for targeted therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* **2006**; 12:5268-72.
71. **Agrawal N.** CJD, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology. 9rd Ed, Chapter 71: Molecular Biology of Head and Neck Cancers Lippincott Williams & Wilkins **2011**:725-28.
72. **Herbst RS, Shin DM.** Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors: a new paradigm for cancer therapy. *Cancer* **2002**; 94:1593-611.
73. **Choong NW, Cohen EE.** Epidermal growth factor receptor directed therapy in head and neck cancer. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2006;57:25-43.
74. **Grandis JR, Tweardy DJ.** Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer research* **1993**; 53:3579-84.
75. **Sok JC, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, Xi S.** Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* **2006**; 12:5064-73.
76. **Tinhofer I, Klinghammer K, Weichert W, Knodler M, Stenzinger A.** Expression of amphiregulin and EGFRvIII affect outcome of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck receiving Cetuximab-docetaxel treatment. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2011;17:5197-204.

77. **Ciardiello F, Tortora G.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *European journal of cancer.* **2003**; 39:1348-54.
78. **Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM.** Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine* **2006**;354:567-78.
79. **Mostafapour SP, Hockenbery DM, Rubel EW.** Life and death in otolaryngology: mechanisms of apoptosis and its role in the pathology and treatment of disease. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery.* **1999**; 125:729-37.
80. **Akbulut H.** Kanser genetiği. İç Hastalıkları 3. Baskı Bölüm: 11 Onkolojik Hastalıklar: İstanbul GTK.
81. **Waldman T, Kinzler KW, Vogelstein B.** p21 is necessary for the p53-mediated G1 arrest in human cancer cells. *Cancer research.* **1995**; 55:5187-90.
82. **Shin DM, Lee JS, Lippman SM, Lee JJ, Tu ZN.** p53 expressions: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute.* **1996**; 88:519-29.
83. **Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH.** Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine.* **1995**; 332:712-7.
84. **Nakashima T, Wang XF, Masuda M, Inokuchi A, Komiyama S.** Overexpression of p53 nuclear protein in premalignant and malignant laryngeal lesions. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies.* **1999**; 256:56-9.
85. **Cabelguenne A, Blons H, de Waziers I, Carnot F, Houllier AM.** p53 alterations predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a prospective series. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **2000**; 18:1465-73.
86. **Brachova P, Muetting SR, Carlson MJ, Goodheart MJ, Button AM.** TP53 oncomorphic mutations predict resistance to platinum and taxanebased standard chemotherapy in patients diagnosed with advanced serous ovarian carcinoma. *International journal of oncology.* **2015**; 46:607-18.
87. **Overgaard J, Hansen HS, Jorgensen K, Hjelm Hansen M.** Primary radiotherapy of larynx and pharynx carcinoma--an analysis of some factors influencing local control and survival. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* **1986**; 12:515-21.
88. **Leoncini E, Vukovic V, Cadoni G, Pastorino R, Arzani D.** Clinical features and prognostic factors in patients with head and neck cancer: Results from a multicentric study. *Cancer epidemiology,* **2015**.

- 89. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H.** Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* **2014;** 23:2579-90.
- 90. Haddad RI, Limaye S.** Overview of approach to long term survivors of head and neck cancer Erişim: www.uptodate.com Erişim Tarihi:10.02.2015
- 91. Rades D, Fehlaue F, Wroblesky J, Albers D, Schild SE, Schmidt R.** Prognostic factors in head-and-neck cancer patients treated with surgery followed by intensity-modulated radiotherapy (IMRT), 3D-conformal radiotherapy, or conventional radiotherapy. *Oral oncology* **2007;** 43:535-43.
- 92. Minami SB, Shinden S, Yamashita T.** Spindle cell carcinoma of the palatine tonsil: report of a diagnostic pitfall and literature review. *American journal of otolaryngology.* **2008;** 29:123-5.
- 93. Su HH, Chu ST, Hou YY, Chang KP, Chen CJ.** Spindle cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: factors affecting outcome. *Journal of the Chinese Medical Association: JCMA.* **2006;** 69:478-83.
- 94. Yilmaz T, Hosal AS, Gedikoglu G, Kaya S.** Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **1999;** 256:139-44.
- 95. Jin WL, Ye WM, Zheng JW, Zhou L, Zhu HG.** Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chinese medical journal* **2008;** 121:1871-4.
- 96. Soo KC, Shah JP, Gopinath KS, Gerold FP, Jaques DP.** Analysis of prognostic variables and results after supraglottic partial laryngectomy. *American journal of surgery.* **1988;** 156:301-5.
- 97. Rennemo E, Zatterstrom U, Boysen M.** Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *The Laryngoscope.* **2008;** 118:1350-6.
- 98. Morris LG, Sikora AG, Patel SG, Hayes RB, Ganly I.** Second primary cancers after an index head and neck cancer: subsite-specific trends in the era of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* **2011;** 29:739-46.
- 99. Leon X, Quer M, Orus C, del Prado Venegas M, Lopez M.** Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control. *Head & neck.* **2000;** 22:680-6.
- 100. Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M.** Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Archives of otolaryngology-head & neck surgery.* **1993;** 119:65-8.

101. Calhoun KH, Fulmer P, Weiss R, Hokanson JA. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas. *The Laryngoscope*. **1994**; 104:1199-205.
102. Buyukbayram H, Cureoglu S, Arslan A, Isikakdogan AR. Prognostic value of PCNA and mutant p53 expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer investigation* **2004**; 22:195-202.
103. Khademi B, Shirazi FM, Vasei M, Doroudchi M, Gandomi B. The expression of p53, c-erbB-1 and c-erbB-2 molecules and their correlation with prognostic markers in patients with head and neck tumors. *Cancer letters*. **2002**; 184:223-30.
104. Morawski K, Gabriel A, Namyslowski G, Ziolkowski A, Pietrawska V. Clinical application of proliferating cell nuclear antigen, oncoprotein p53 and tumor front grading analysis in patients operated on for laryngeal cancer. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies*. **1999**; 256:378-83.
105. Spafford MF, Koeppe J, Pan Z, Archer PG, Meyers AD. Correlation of tumor markers p53, bcl-2, CD34, CD44H, CD44v6, and Ki-67 with survival and metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. **1996**; 122:627-32.
106. Kazkayasi M, Hucumenoglu S, Siriner GI, Hucumenoglu M. Over-expression of p53 and c-erbB-2 oncoproteins in laryngeal carcinoma. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* **2001**; 258:329-35.
107. Chang SS, Califano J. Current status of biomarkers in head and neck cancer. *Journal of surgical oncology*. **2008**; 97:640-3.
108. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *Journal of the National Cancer Institute*. **1998**; 90:824-32.
109. Numico G, Russi EG, Colantonio I, Lantermo RA, Silvestris N. EGFR status and prognosis of patients with locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Anticancer research*. **2010**; 30:671-6.
110. Das AK, Sato M, Story MD, Peyton M, Graves R. Non-small-cell lung cancers with kinase domain mutations in the epidermal growth factor receptor are sensitive to ionizing radiation. *Cancer research*. **2006**; 66:9601-8.
111. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *The New England journal of medicine* 2004; 350:2129-39.
112. Willmore-Payne C, Holden JA, Layfield LJ. Detection of EGFR- and HER2-activating mutations in squamous cell carcinoma involving the head and neck. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* **2006**; 19:634-40.

- 113. Lee JW, Soung YH, Kim SY, Nam HK, Park WS.** Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. **2005**; 11:2879-82.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Şafak ESER
Doğum tarihi ve yeri : 09.10.1985, Adana
Adres : Yurt Mahallesi 71455. Sokak Naz Apartmanı
Kat:12/26 Çukurova /ADANA
Telefon : 0 (533) 699 83 44
Email : drsafakeser@gmail.com
Mezun olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dernek Üyelikleri : -
Yabancı dil : İngilizce

9. EKLER

Ek 1. EGFR Mutasyon Analiz Raporu

CUKUROVA TIP FAKULTESI

cobas® 4800

cobas® 4800 EGFR Mutation Analysis Report

Start of Run:	26-Dec-2014 08:39:29	DNA Sample Preparation Kit ID #1:	AD1T00410BF00SM
Instrument Name:	CUKUROVA UNI. TIP FAK. PATOLOJİ AB.D.	Lot / Exp Date:	T00410 / Dec-2015
Instrument Serial No:	50739_30599	EGFR Mutation Test Kit ID #1:	8A1T004214F0072
Core Version:	2.0.0.1028	Lot / Exp Date:	T00421 / May-2015
EGFR AP Version:	1.0.0.1139	Operator:	Admin

RUN STATUS	VALID
------------	-------

RUN NAME: 26-DEC-2014 08:39 EGFR P1

Controls

Position	Control Type	Control Status	Flags	Accepted By
A01:A02:A03	Mutant Control	Valid		
B01:B02:B03	Negative Control	Valid		

Specimens

Position	Sample ID	Test Result	Mutation Result	Flags	Accepted By
G04:G05:G06	39	Mutation Not Detected	N/A		

Comments:

Operator:

Date

Signature

Reviewer:

Date

Signature

cobas® 4800 software 2.0.0.1028

Page 1 of 1

Admin

26-Dec-2014 10:17:44