



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**ORAL KAVİTE VE OROFARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ
KANSERLERİNDE HUMAN PAPİLLOMAVİRÜS(HPV)
VARLIĞININ VE PROGNOZA ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖZGE TARHAN

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. HÜSNÜ ÖZEK**

İSTANBUL 2015

***Görevi başında öldürülen sağlık emekçileri
anısına...***



ÖNSÖZ

İyi bir doktor olabilme arzusu ile çıktım bu yola... Öğrendikçe bu arzunun ne kadar iddialı, benimse bu arzu için ne kadar eksik, ne kadar cahil, ne kadar güçsüz olduğumu gördüm, görmeye devam etmekteyim...

Öğrendiğim bir şey varsa o da insan denen canlının en güzel şeyleri paylaşarak, üreterek, saygı duyarak ve emek harcayarak başardığı oldu.

Meslek hayatımın henüz başında, kendi yüzümü ak çıkarıp çıkarmayacağımı bilememenin garip heyecanıyla, benimle birlikte bu yolda yürüyen, benimle yaşayan, bana bir şeyler öğreten, benden öğrenen, paylaşan, üreten, saygı duyan, savaştan bütün o güzel insanları hatırladım..

Teşekkür ederim;

Anne ve babama özgürlüğe, eşitliğe, insanlara, doğaya ve en önemlisi kendime saygı duymayı öğrettikleri için,

Hayattaki tek kardeşime, dünyadaki bütün zorluklara beraber göğüs gerebileceğimize inandırdığı için,

Sonsuza kadar dostum ve yoldaşım Fethiye, Mesut, Elif ve Burak'a,

Eğitim hayatımın başından beri bildiklerini bana öğretmek için çabalayan bütün ilkokul, ortaokul ve lise öğretmenlerime emekleri için,

Bahçesinden içeri girdiğim anda hala kendimi evimde hissettiğim İstanbul Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma, oranın bütün çalışanları ve öğrencilerine, beraber çocukluktan erişkinliğe geçtiğimiz sınıf arkadaşlarıma güzel anılarım için,

Beni ben yapan, hayatta ve mesleğimdeki etik anlayışımı ve dünyaya yaklaşımımı şekillendiren, en güzel dostlarımı, yoldaşlarımı, gelecek umudumu bana bağışlayan İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Tiyatro Topluluğuna,

Onay'a,

Yirmi dört yaşında delişmen bir kız çocuğu olarak girdiğim, şanslı bir insan olduğuma inandıran, büyümemi, olgunlaşmamı, gelişmemi sağlayan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim dalına, nam-ı diğer bizim kliniğe ve bütün çalışanlarına,

'Birlikte çalışmak, üretmek, paylaşmak mutluluktur.' Cümlesindeki her heceyi beraber inşa ettiğimiz asistan arkadaşlarıma,

Tezimi hazırlama sürecinde belki de benden çok rolü olan Uzm. Dr. Şebnem Batur'a,

Usta çırak ilişkisini ömür boyu sürecek bir güven ve dostluk ilişkisi olarak algılamış olan ve öyle öğreten Özcan Hocam, Mehmet Abim, Murat Abim ve Emin Abime,

Onlara bu usta çırak ilişkisini öğreten, beraber çalıştığım ya da çalışmadığım, ama bu kliniğin ruhunu yaratan, yaşatan bütün hocalarıma, özellikle tez danışmanım Prof. Dr. Hüsnü Özek ve anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Özgün Enver'e teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. BAŞ - BOYUN KANSERLERİ.....	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Risk Faktörleri	5
2.1.3.1. Sigara ve alkol kullanımı	5
2.1.3.2. Gastroözefageal reflü.....	6
2.1.3.3. Virüsler	6
2.1.3.4. Genetik Yatkınlık.....	7
2.1.3.5. Meslek.....	7
2.1.3.6. Radyasyon.....	7
2.1.3.7. Diyet.....	8
2.1.4. Hastaların Değerlendirilmesi:.....	9
2.2. TÜMÖRLERİN TNM EVRELENDİRİLMESİ	11
2.3. BAŞ BOYUN KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	13
2.3.1. DERİ KANSERLERİ.....	13
2.3.2. ORAL KAVİTE KANSERLERİ	13
2.3.3. OROFARENKS KANSERLERİ.....	17
2.3.4. HIPOFARENKS KANSERLERİ.....	19
2.3.5. LARENKS KANSERLERİ.....	21
2.4. BAŞ VE BOYUNDAKİ LENF NODU GRUPLARI.....	24
2.4.1. Servikal Lenf Nodları	25
2.4.1.1. Submandibular lenf nodları	25

2.4.1.2. Submental lenf nodları.....	25
2.4.1.3. Yüzeysel lateral servikal lenf nodları.....	25
2.4.1.4. Anterior servikal lenf nodları.....	25
2.4.1.5. Derin lateral servikal lenf nodları.....	26
2.4.2. Servikal Lenf Nodu Seviyelerine Göre Dağılım.....	28
2.5. BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ VE HPV.....	30
2.5.1. GİRİŞ.....	30
2.5.2 HPV.....	30
2.5.2.1 Epidemiyoloji.....	31
2.5.2.2 HPV biyolojisi, E6 ve E7 viral onkoproteinleri ve malign transformasyon.....	32
2.5.2.3 HPV pozitif SHBBK larda güncel tanı yöntemleri.....	35
3. YÖNTEM VE GEREÇLER.....	40
4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ve BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	52
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Baş-boyun kanserlerinin Türkiye’deki dağılımlı.....	5
Tablo 2: Dudak, Oral Kavite, Orofarenks, Hipofarenks, Larenks, Nazal Kavite, Paranasal Sinüsler ve Tükürük Bezleri Epitelyal Kanserleri İçin Evreleme	12
Tablo 3: Baş-boyun kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları lenf nodu düzeyleri.....	29
Tablo 4: HPV altgruplarının risk sınıflaması.....	31
Tablo 5: Hastaların genel özellikleri.....	42
Tablo 6: Nüks ve metastaz oranları	43
Tablo 7: Oral kavite ve orofarenks tümörlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 8: OK/OF SHK larında nüks metastaz karşılaştırması	45
Tablo 9: p16 pozitifliği	45
Tablo 10: Nüks olan hastaların özellikleri	46
Tablo 11: Hastalıksız sağkalım oranları	47
Tablo 12: OK/OF hastalıksız sağkalım oranlarının karşılaştırılması.....	47
Tablo 13: Geç evre/erken evre tümörlerin karşılaştırılması	48
Tablo 14: p16 pozitifliği ile hastalıksız sağkalım ilişkisi	48
Tablo 15: Nüks için risk faktörleri.....	48
Tablo 16: Ölüm nedenleri	49
Tablo 17: Ölüm ile p16 pozitifliği ilişkisi	50
Tablo 18: Hastalıksız sağkalım.....	51
Tablo 19: OK/OF SHK genel sağkalım karşılaştırması.....	51
Tablo 20 : Genel sağkalım, HPV ile ilişkisi	51

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 : Oral kavitenin kısımları	13
Şekil 2: Üst ve alt dudak tümörlerinin lenfatik drenajı.....	15
Şekil 3: Orofarenksin sagital görünüşü.....	17
Şekil 4: Servikosefalik Bölgenin Yüzeysel ve Derin Nod Gruplarının Lateral Görünümü	27
Şekil 5: Servikal Lenf Nodu Seviyelerine Göre Dağılım	29
Şekil 6: HPV elektronmikroskopik görünümü, şema	32
Şekil 7: p16 immünohistokimyasal boyaması	41
Şekil 8: Orofarenks ve oral kavite tümörlerinde HPV oranları	54
Şekil 9: Ölüm oranları ile HPV pozitifliğinin karşılaştırılması	56
Şekil 10 : Nüks oranları ile HPV pozitifliğinin karşılaştırılması.....	56

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

KBB	: Kulak Burun Boğaz
ACS	: American Cancer Society
BBK	: Baş-boyun kanseri
SHBBK	: Skuamöz hücreli baş boyun kanseri
OK/OP SHK	: Oral kavite/orofarenks skuamöz hücreli kanseri
HSV-1	: Herpes Simpleks Virüs Tip 1
HPV	: Human Papilloma Virüsü
EBV	: Ebstein Barr Virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
EBNA	: EBV nükleer antijeni
T	: Tümör boyutu
N	: Lenf nodu metastazı
M	: Uzak metastaz
UICC	: Union International Counter Cancer
AJCC	: American Joint Committee for Cancer Staging and End Result Reporting
UVR	: Ultraviyole radyasyon
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
USG	: Ultrasonografi
MR	: Magnetik Rezonans
SCM	: Sternokloidomastoid
E	: Early(erken)
L	: Late(geç)
pA	: poliadenilasyon
LCR	: Long Control Region
SBK	: Siklin Bağımlı Kinaz

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amaçlanan, oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli kanseri tanısı almış olan hastaların tümör dokularında p16 immünohistokimyasal analizi (IHK) ile HPV varlığının ortaya konması, p16 pozitifliği oranının saptanması, HPV varlığının tümör davranışı, nüks, metastaz, hastaliksız sağkalım ve survi üzerine olan etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2007-2014 yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim dalında oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli kanseri tanısı almış olan ve tedavisi düzenlenen 73 hastanın kliniğimiz arşivinde bulunan dosyaları, radyolojik görüntüleme ve endosopi kayıtları incelenmiş, tedavi öncesi tümör boyutu, TNM evresi tayin edilmiş, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivindeki biyopsi veya tümör rezeksiyon örneklerine ulaşılmış, formalin fikse-parafin embedded (FFPE) tümör dokusunda p16 IHK tayini yapılmıştır. p16 pozitifliği ve yaygınlığı analiz edilmiş, bulgular klinik gidişat ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalamaları $63,2 \pm 9,9$ (medyan=62) yıl olan 47 erkek 26 kadın toplam 73 skuamöz hücreli kanser tanısı olan hasta dahil edildi. Hastaların bütün kullanım oranı %75,3 alkol kullanım oranı %39,7'di. Tümör bölgesi %19,2 orofarenks, %80,8'i oral kaviteydi. Hastaların %53,4'ünde p16 pozitif olarak saptandı. Orofarenks, oral kavite tümörlerinin p16 pozitifliği ve pozitif olgularda yoğunluk oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,756$ $p=0,082$). Nüks üzerine p16 pozitifliği, yaygınlığı ve yoğunluğu yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, tümör erken-geç evre varlığı ile birlikte incelendiğinde nüksü belirleyen en önemli faktör olarak oral kavite ve geç evre tümörü saptandı. p16 (-) olan hastaların genel sağkalım oranı p16 pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,039$). Ölüm olan hastaların p16 pozitifliği oranı yaşayan hastalara göre daha düşüktü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,043$).

Sonuç: Çalışmamızda oral kavite ve orofarenks tümörlerinde p16 pozitifliği oranı benzer olarak bulundu. Tümörlerin %53.4 ünde p16 pozitif olarak tespit edildi. Oral kavite ve orofarenks tümörlerinde benzer olmak üzere p16 pozitifliği nüks, uzak metastaz ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisiz, ancak genel sağkalımda olumlu olarak etkili olduğu görüldü. Oral kavite tümörlerinde HPV nin etyolojik değeri tartışılmalıdır

ve uzamış sağkalım şansı dikkate alınarak oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli karsinomlarda tedavi öncesi HPV tayini yapılmalıdır.



ABSTRACT

Aim: In this study, the aim is to understand the presence of p16 positivity of oral cavity and oropharynx squamous cell carcinomas, with the utilization of the immunohistochemical investigation of p16 and the effect of HPV presence on local and distant recurrence, behavior of the tumour, prognosis and survival.

Material and Method: 73 patients diagnosed with oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma in Cerrahpaşa Otolaryngology clinic between 2007-2014 were included. Former records of medical history, radiological evaluation, endoscopic images were checked over, and p16 immunohistochemical analysis were performed to the pathological formalin fixed- paraffin embedded (FF-PE) specimens of tumour tissue. The results were analysed.

Results: 63,2±9,9 (median=62) aged 47 men and 26 women. Totally 73 patients were included. The smoking and alcohol consumption results were 75,3 % and 39,7 % respectively. 19,2 % oropharyngeal and 80,8 % oral cavity tumours were diagnosed. p16 positivity ratio was 53,4%. p16 positivity and intensity did not differ oral cavity rather than oropharynx. The most important factors about recurrence were advanced tumour and oral cavity tumour. The survival rates were significantly lower with the patients with p16 negativity. The patients who had died were significantly with p16 negativity.

Conclusion: p16 positivity rates with oral cavity or oropharyngeal tumours were similar. The p16 positivity rate was %53,4. Positivity of p16 was insignificant in local and distant recurrence but significant in survival. The ethiological value of HPV in oral cavity tumours is still controversial, and the chance of prolonged survival should be considered at the stage of diagnosis and treatment choice process with HPV depended tumours and detection of HPV should be a routine test modality in oral cavity and oropharynx tumours.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun kanserleri çeşitli faktörlerin etkisi altında oluşabilmekte olup tüm dünya ülkelerinde çeşitli oranlarda gözlenebilen malignitelerdir. Görülme ve ölüme neden olma sıklıkları açısından diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer almasına rağmen, bu tür kanserler yerleşim bölgesinin anatomik ve işlevsel özellikleri nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir.

Baş-boyun epitelyal kanserlerinin oluşum sürecinde etyolojik olarak suçlanan birkaç önemli faktör mevcuttur. Bunlardan en bilinen ve kanıtlanmış olan unsurlar tütün ve tütün ürünleri kullanımı, alkol tüketimi, kötü ağız hijyeni, uygunsuz protezler ve genetiklerdir. Ancak son üç dekatta yukarıda sayılan risk faktörlerine sahip olmayan, görece genç kişilerde özellikle orofarengeal kanserlerde görülen artış başka faktörleri akla getirmekte olup özellikle bu kişilerde HPV tip 16-18 pozitifliği bir risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. HPV nin kanser oluşumundaki etkisi net olarak tanımlanamamış olmakla beraber tümör supresyon mekanizmalarında bozulmaya yol açarak etki ettiği düşünülmektedir. Özellikle gelişmiş ülkelerde insidansı ciddi şekilde artan bu yeni ve yeni davranışlı tümörün ülkemizdeki oranı ve insidansı konusunda henüz yapılmış çok merkezli geniş vaka serili çalışma bulunmamakla beraber, bir üçüncü basamak sağlık merkezi olarak Cerrahpaşa Tıp Fakültesindeki vakaların analizi insidans ve davranış açısından ipucu verecektir.

Bu amaçla yukarıda bahsi geçen kriterlere uygun 2007-2014 yılları arasında Cerrahpaşa KBB ABD de oral kavite ya da orofarenks skuamöz hücreli karsinomu tanısı almış 73 hastanın klinik verileri ve tümör örnekleri retrospektif olarak analiz edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BAŞ - BOYUN KANSERLERİ

2.1.1. Giriş

Oral kavite, tükürük bezleri, nazal kavite ve paranasal sinüsler, farenks, larenks ve boynun üst kısmındaki lenf nodlarında meydana gelen kanserler, baş-boyun kanserleri olarak adlandırılmaktadır.

Baş-boyun kanserleri, görülme ve ölümlere neden olma sıklıkları açısından, diğer kanser türlerine göre daha alt sıralarda yer almasına rağmen, bu tür kanserler, yerleşim bölgesinin anatomik ve işlevsel özellikleri nedeniyle ayrı bir öneme sahiptir. Anatomik açıdan merkezi sinir sistemi, kafatası sinirleri ve göz gibi önemli yapılara komşuluk yapması, baş-boyun kanserlerinde bölgesel tutulumun önemli işlev kayıplarına neden olmasına yol açmaktadır. Ayrıca, bu yapılara komşuluk, tedavi yaklaşımlarına da kısıtlamalar getirmektedir (1, 2). İşlevsel olarak ise, baş-boyun bölgesi yapıları, beslenme ve solunum gibi yaşamsal önem taşımasının yanı sıra, kişinin dış dünyayı algılaması, sosyal yaşamını sürdürmesi ve iletişim kurması açısından da önemli role sahiptir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Baş-boyun kanserleri çeşitli faktörlerin etkisi altında oluşabilmekte olup tüm dünya ülkelerinde çeşitli oranlarda gözlenebilen malignitelerdir.

Baş-boyun kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin yaklaşık yüzde 3'ünü oluşturmaktadır (3). Her iki cinsi de tutan bu kanserler erkekler de kadınlara göre yaklaşık 2 kat daha fazla görülür (4). American Cancer Society (ACS) 2012 verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde toplamda 52.000'den fazla sayıda erkek ve kadın bireyin, baş ve boyun kanserlerinden herhangi birisinin tanısını alacağı bildirilmiştir (4). 2012 yılında oral kavite ve farenks kanserleri için yaklaşık 40.250 yeni vaka beklenildiğini belirtmişlerdir (4). 2004 yılından 2008 yılına kadar, insidans oranları kadınlarda yılda % 1.0 düşüş göstermekte iken, erkeklerde stabil kalmıştır (4). 2012 yılında oral kavite ve farenks kanserleri sebebiyle 7.850 ölüm görülmüştür (4). 2004 yılından 2008 yılına kadarki mortalite oranları azalmaktadır; bu oran erkeklerde

yılda % 1.2, kadınlarda yılda % 2,2 oranında azalmış olarak saptanmıştır. Saptanan baş-boyun kanserleri en sık skuamöz hücreli kanserler ve varyantlarından oluşmaktadır. Baş-boyun kanseri (BBK) terimini ise temel aldığımız skuamöz hücreli kanserler için kullanılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 için tüm kanserler için beklenen yeni kanser vaka sayısı 1.638.910 olup oral kavite ve farenks kanserlerinden beklenen yeni vaka sayısı 28,540 erkek, 11,710 kadın; larenks için 9,840 erkek, 2,520 kadın olması öngörülmektedir (4). Çalışmaya göre ölüm oranları tüm kanserler için 577,190 olup oral kavite ve farenks kanserleri için 5,440 erkek, 2,410 kadın; larenks kanserleri için 2,880 erkek, 770 kadın olarak sunulmaktadır (4).

Dünya genelinde erkeklerde en sık görülen baş-boyun kanseri, oral kavite kanserleridir (5). Bunu larenks kanseri izlemektedir. Kadınlarda ise en çok görülen baş-boyun kanseri türü orofarenks ve hipofarenks kanserleri olup, bunu oral kavite kanserleri izlemektedir (5). Baş-boyun kanserlerinin mortalite oranları, morbidite oranlarına göre nispeten düşüktür (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde son yirmi iki yılda insidans ve mortalite hızlarında hafif azalma olmuştur (6). Baş-boyun kanserleri, Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir ve erkeklerdeki görülme sıklığı kadınlara göre 2-4 kat daha fazladır (7). Baş-boyun kanserleri grubunda yer alan nazofarenks kanserleri ise birçok ülkede çok ender olarak görülmektedir. Ancak Çin ve Güney Doğu Asya ülkelerinde görülme sıklıkları yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan Çinli erkeklerde yaşa göre standardize edilmiş yıllık insidans hızı 100,000'de 10.8 gibi yüksek bir değerdedir. Bu Vietnamlı erkeklere göre 1.4 kat, Filipinli erkeklere göre ise 2.8 kat daha fazladır. Çinli kadınlar arasında insidans yüksektir. Nazofarenks kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan diğer popülasyonlarda ise 100,000'de 1'in altında bir sıklıkta görülmektedir (7).

İşveç'te yapılan bir araştırmada (8). 1960-1989 yıllarında kayıtlara geçen hipofarenks kanserlerinin görülme sıklıklarındaki değişim incelenmiş ve 1396'sı erkek, 616'sı kadın olmak üzere toplam 2012 hipofarenks kanseri olgusu toplanmıştır (8). Otuz yıllık süre içinde, yaşa göre standardize edilmiş insidans hızı dikkate alındığında, kadınlarda belirgin bir düşme olduğu, buna karşılık erkekler de yıllık %1,5'lik belirgin bir artışın görüldüğü saptanmıştır (8). Kadınlarda hipofarenks kanser insidansının

azalışı, bu kanserin etmenlerinden biri olan Plummer-Vinson Sendromundaki azalışa bağlanmıştır (8).

Türkiye’de baş-boyun kanserleri içinde en sık görülen kanser, larenks kanseridir ve baş-boyun kanserleri daha çok erkeklerde görülmektedir (9, 10). Türkiye’deki larenks kanseri insidans oranı % 2,7 mortalite oranı %1,9 , oral kavite kanseri insidans oranı %1,7 mortalite oranı %1, nazofarenks kanseri insidans oranı %0,6 mortalite oranı %0,5 iken, hipofarenks kanserinde insidans %0,3 mortalite oranı %0,3 olarak bildirilmektedir (10).

Baş-boyun kanserlerinin tüm dünyadaki görülme sıklıkları ve bu kanserlere bağlı ölüm oranları, diğer kanser türlerine oranla daha az olmasına rağmen, bu kanserlerin gelişiminde önemli rol oynayan tütün ve alkol kullanımının artmasıyla birlikte görülme sıklıkları da giderek artmaktadır. Baş-boyun kanserlerine neden olan etmenlere maruz kalma erkeklerde daha fazla olduğundan bu tip kanserler ülkemizde de dünya genelinde olduğu gibi erkeklerde, kadınlara oranla daha sık görülmektedir. Görülme sıklığı ve hastalığa yakalanma riski, 50 yaş üzerinde büyük oranda artmaktadır. Retrospektif çalışmalar, genç olgularda ve daha erken yaşlarda hastalığın seyrinin daha kötü olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar, genç olgularda genetik yatkınlık ve immünolojik özelliklerin kötü gidişattan sorumlu olduğunu öne sürmektedir (11, 12). Birinci derece yakınlarında baş-boyun kanseri olanlarda kanser gelişme riski 1,7 kat artmaktadır (13).

Baş-boyun kanserleri coğrafik dağılım özelliği göstermektedir. Örneğin nazofarenks kanserleri güney Çin’de, sigara ile ilişkili oral kavite ve larenks kanserleri ise kuzey Amerika ve batı Avrupa’da, cilt kanserleri Avustralya’da, hipofarenks ve özefagus kanserleri Fransa’da, oral kavite kanserleri ise Hindistan’da çok daha sık görülmektedir (14).

Baş-boyun kanserlerinde ölüm sıklığı, hastalığa yakalanma sıklığına oranla oldukça düşüktür. Bu da, bu tür kansere yakalanan bireyler arasında yaşam süresinin beklenenden uzun olduğunun bir göstergesidir. Baş boyun kanserleri anatomik bölge ve alt lokalizasyonlara göre çeşitli şekillerde adlandırılmaktadır. Bunlar içinde deri kanserleri, oral kavite kanserleri ve dudak kanserleri ile larenks kanserleri en sık gözlenenlerdir. Tükürük bezi ve tiroid maligniteleri dışındaki lokalizasyonlarda en sık görülen tip skuamöz hücreli karsinomlar olup, bunların da büyük bir kısmı iyi veya orta

derecede diferansiye tümörlerdir. Skuamöz hücreli baş boyun kanseri (SHBBK) dünyada en sık görülen 6. kanserdir (3). Baş-boyun kanserlerinin Türkiye'deki dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Baş-boyun kanserlerinin Türkiye'deki dağılımı

Cins	Baş-boyun kanseri türü	Olgu sayısı	Ölüm sıklığı (100.000'de)	Ölüm sayısı	Görülme sıklığı (100.000'de)
Erkek	Oral kavite	940	3.53	548	2.09
	Nazofarenks	250	0.88	156	0.56
	Oro-hipofarenks	403	1.51	295	1.12
	Larenks	2725	10.21	1640	6.18
Kadın	Oral kavite	547	1.88	318	1.11
	Nazofarenks	87	0.29	50	0.18
	Oro-hipofarenks	138	0.46	99	0.33
	Larenks	168	0.63	103	0.38

Baş boyun kanserleri büyük bir oranda (%60-70) geç evrede tanı almakta olup hastaların ihmal ve hekime geç başvurusu nedeni ile bu durum hem daha agresif girişimlerin gerekmesine, hem de fonksiyonel ve kozmetik açıdan kabul edilebilir sonuçların daha az olmasına neden olmaktadır (15). Bu nedenden dolayıdır ki erken tanı amaçlanmalıdır. Erken tanı için öncelikli olarak baş-boyun kanserlerine bağlı semptom ve bulgular konusunda toplum bilgilendirilmelidir.

2.1.3. Risk Faktörleri

Baş-boyun kanserlerinin etiolojisinde başta tütün ve alkol kullanımı olmak üzere yaş, cins, ırk ve meslek, genetik yatkınlık, beslenme bozukluğu, avitaminozlar, geçirilmiş benzer hastalıklar, radyasyona maruz kalma, kötü ağız hijyeni, kronik enfeksiyonlar, travma ve immün sistem bozukluklarının rolü vardır.

2.1.3.1. Sigara ve alkol kullanımı

Sigara kullanımıyla baş-boyun kanserleri arasındaki doz-yanıt ilişkisinde, kullanım süresinin katkısı günlük kullanılan sigara sayısından daha önemlidir. Sigarada 4000'den fazla bileşik olduğu saptanmıştır. Deneysel çalışmalar bu maddelerden en az

55'inin kanserojen etkisinin olduğunu göstermektedir (16). Özellikle sigara kullanımı sırasında ortaya çıkan katranın dudak ve ağız boşluğu kanserlerinde rolü olduğu düşünülmektedir (17). Pipo kullanımı özellikle alt dudak kanseriyle ilişkilidir (1). ABD'de sigara içimi dışı tütün kullanımının gençlerde ve kadınlarda hızlı bir artış gösterdiği ve bunun da son yıllardaki oral kavite kanseri artışıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir (11, 18, 19, 20, 21). Tütün kullanımının bırakılmasından 15 yıl sonra ancak hiç tütün kullanmayan birey kadar kanser riskine sahip olabileceği bildirilmektedir (1). Bombay'da betel yaprağı, areca nut gibi yöresel otların çiğnenmesi de tütün kullanımının değişik yollardan kansere yola açabileceğini göstermektedir.

Sigara majör faktörlerin başında yer almakla beraber ABD'de baş-boyun kanserli olguların %75'inde alkol kullanımının da bulunduğu bildirilmektedir (22). Alkolün sigara ya da diğer tütün kullanım şekillerinde, tütünün etkisini potansiyelize eden bir kofaktör olduğu genel kanıdır (22, 23). Erişen ve ark. dudak, oral kavite ve orofarenks kanserli olgularda yaptıkları çalışmada erkek olguların %60'ının sigara, %16.7'sinin alkol kullandığını bildirmiştir. Ayrıca olgularda sigara, nargile ve alkolü beraber kullananların oranı %57.2 olarak saptanmıştır (24).

2.1.3.2. Gastroözefageal reflü

Gastroözefageal reflü ile farenks ve larenks kanserleri arasında ilişki olabileceği düşünülmekle beraber bilinen risk faktörlerinin olmadığı larengofaregeal kanserli hastaların ancak küçük bir kısmında gastroözefageal reflü saptanmıştır. Bunun yanı sıra larenks veya farenks kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda olguların %36-50'sinde özefageal asid reflüsü tespit edilmiştir (25, 26, 27).

2.1.3.3. Virüsler

Herpes Simpleks Virüs Tip 1 (HSV-1)'in oral kavite skuamöz hücreli kanserlerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarında mutajen rol oynayabileceği düşünülmekle beraber oral kavite tümörlerinin ancak az bir kısmında HSV-1'in kofaktör olabileceği bildirilmiştir (28, 29).

Yapılan bazı çalışmalarda HPV ile baş-boyun kanserleriyle, özellikle dil kökü ve tonsilleri tutan orofaregeal kanserlerin, HPV-16 tipi ile ilişkili olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur (30, 31). HPV için çalışmalar halen sürdürülmektedir (32, 33).

Nazofarenks kanseri için Ebstein Barr Virüsü (EBV) majör risk faktörü olarak saptanmış olup; EBV virüs enfeksiyonlarının yalnızca belirli bir kısmında nazofarenks kanseri gelişmesi ve premalign lezyonlarda da EBV nükleer antijeni (EBNA) saptanması nazofarenks kanseri gelişebilmesi için ek faktörlerin gerekliliğini göstermektedir (34, 35). EBV ile Tip 2-3 nazofarenks kanserleri arasında ilişki mevcut çalışmalarla desteklenmektedir (36, 37).

2.1.3.4. Genetik Yatkınlık

Sigara dumanında bulunan en önemli karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonları aktive eden aril hidroksikarbon hidroksilaz enzim düzeylerinin larenks kanserli hastalarda kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır ve yine baş-boyun kanserli olgularda karsinogenlerle indüklenen kromozom değişikliklerine daha duyarlı oldukları bildirilmektedir (38, 39).

Egeli ve ark.'ınca (40) yapılan çalışmada baş-boyun kanserli hasta grupları ve birinci derece akrabalarında, kontrol gruplarına göre kan lenfosit kültürlerinde kromozom anomali oranı ve frajil bölge ekspresyon frekanslarının daha fazla olduğunu gösterilmiştir.

2.1.3.5. Meslek

Nikel işleme, ağaç işleri ve deri sanayi çalışanlarında paranazal sinüs adenokanserlerinin sık görüldüğü bildirilmektedir (38, 39). Elçi ve ark.'nın (41) araştırmasında, silika ve pamuk tozlarına maruz kalan işçilerde larenks kanseri sıklığının daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Riechelmann (39) araştırmasında kağıt, lastik, tekstil, mobilya ve metal endüstrisi çalışanlarında oral kavite ve farenks kanserlerinin görülme olasılığının fazla olduğunu saptamıştır. Ayrıca çiftçilerde baş-boyun bölgesi cilt ve dudak kanserlerinin sık görüldüğü bildirilmektedir (42, 43, 44, 45).

2.1.3.6. Radyasyon

Geçmişte saat kadranı boyamasında kullanılan radyum ve radyolojik incelemelerde kullanılan thorastrast ile paranazal sinüs kanserleri arasında bir ilişki saptanmıştır. Bunun dışında baş-boyun bölgesine uygulanan radyoterapi ve medikal amaçla radyoaktif iyot kullanımı sonrası tiroid kanserlerinin sık görüldüğü

bilinmektedir. Çocukluk çağı tümörleri nedeniyle uygulanan radyoterapi alanı içinde sarkom gelişebilmektedir. Ancak bu tümörler baş-boyun bölgesi malignitelerinin az bir bölümünü oluşturmaktadır (1, 46). Ultraviyole radyasyonla baş-boyun bölgesi cilt ve alt dudak kanserleri arasında ilişki bilinmektedir.

2.1.3.7. Diyet

Epitelyal neoplazilere karşı beta karoten ve vitamin A'nın koruyucu rolleri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (2). Winn ve ark. (47) kadınlarda taze sebze ve meyvelerden oluşan diyet ile oral kavite tümörü riskinin azaldığını saptamışlardır. Sigara kullanımının, besinlerdeki karotenoidlerin emilimini azalttığı bildirilmektedir. Bosetti ve ark. (48) İtalya ve İsviçre'de yaptıkları çalışmalarda yağda kızarmış yiyeceklerle larengeal kanser riskinin arttığını bildirmişlerdir. Tuzlanmış balık ile beslenmenin nazofarenks kanserlerinde bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (49, 50). Beslenme şekline göre demir eksikliği anemisi gelişenlerde hipofarenks kanserleri görülmektedir. Yerleşim yerlerine göre baş boyun kanserleri ve belirgin risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

Oral kavite kanserleri: Sigara-alkol tüketmek, güneş ışınları (dudak kanseri), HPV enfeksiyonu, betel çiğneme

Tükrük bezleri kanserleri: Baş-boyun bölgesine uygulanan tanı veya tedavi amaçlı radyasyon

Paranasal sinüsler ve nazal boşluk kanserleri: Endüstriyel tozlar (odun, nikel gibi)

Nazofarenks kanserleri: Etnisite (asya kökenli, çinli olmak), EBV enfeksiyonu, odun tozuna maruziyet, tuzlanmış balık tüketmek

Orofarenks kanserleri: Sigara-alkol tüketimi, ağız hijyeni bozukluğu, mekanik irritasyon yapan diş ve protezler

Hipofarenks kanserleri: Plummer-Vinson Sendromu, demir eksikliği anemisi, sigara- alkol tüketimi

Larenks kanserleri: Sigara- alkol tüketimi, iş yerinde asbeste maruziyet

2.1.4. Hastaların Değerlendirilmesi:

Tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü, sekonder- primer lezyonların bulunup bulunmadığı, lenf nodu varlığı ayrıntılı bir anamnezi takiben KBB ve baş boyun muayenesi ile değerlendirilebilir. Bu aşamayı histopatolojik tanı konulması takip eder. Karsinom tanısı konan hastalarda bundan sonraki adımda sistemik muayeneler, sosyolojik ve psikolojik incelemeler başlar. Erken evre, biyolojik aktivitesi düşük kanserlerde daha basit ve hızlı, ileri evre ve agresif tümörlerde ileri görüntüleme ve biyokimyasal araştırmalarla primer tümör, lenf nodu ve metastazlar hakkında detaylı araştırmalara devam edilerek hastalığın klinik evresi belirlenmeye çalışılır.

Hastaların öz ve soy geçmişleri araştırılmalı, daha önce geçirilmiş bir kanser varlığı, uygulanan tedaviler, hastanın karsinojenlerle ilişkisinin olup olmadığı, sigara ve alkol kullanımı sorgulanmalıdır. Fizik muayene; tam bir KBB, baş boyun, kafa çiftleri esas olmak üzere nörolojik ve sistemik muayeneyi kapsamalıdır. İnspeksiyon, palpasyon ve indirekt muayenelerle üst solunum ve sindirim yolları değerlendirilmelidir. Panendoskopi sırasında şüpheli görülen her alandan mutlaka doku örnekleri alınmalıdır. Yapılan muayeneleri takiben baş boyun bölgesi lenfatikleri araştırılmalıdır. Burada baş boyun kanserleri açısından önemli olanlar derin boyun lenf nodları, submental ve submandibuler lenfatikler, üst-orta-alt jugüler lenf nodları, spinoaksesuar zincir lenf nodları, prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal lenf nodları, üst mediastinal lenf nodlarıdır.

Primer lezyonun biyopsisi ve lenf nodu muayenesinden sonra metastazlar araştırılmalıdır. Biyokimyasal ve moleküler bazda birtakım incelemeler ile radyolojik değerlendirmeler yapılmalıdır. Akciğerler, karaciğer, omurga, kaburgalar, kafatası başta olmak üzere iskelet sistemi ve beyin en sık uzak yayılım alanlarıdır. Metastaz olasılığı tümörün lokalizasyonu (metastaz riski hipofarenks, orofarenks, nazofarenks, supraglottik larenks gibi bölgelerde daha yüksektir), tümör cinsi ve evresi, tümör büyüklüğü ve daha da önemli olmak üzere N (lenf nodu metastazı) evresi ile ilişkilidir. Genel olarak T (tümör boyutu) ve N değerleri arttıkça metastaz olasılığı da artmaktadır ve bu özellik N değerinde daha belirgindir. Metastaz olasılığını artıran bir başka faktör de lokorejyonel nükslerdir.

Baş boyun kanserlerinde sık görülen şikayetler:

- * İyileşmeyen yara
- * Lokalize ağrı
- * Konuşma bozukluğu
- * Ağız kokusu
- * Trismus
- * Yutma veya çiğnemede ağrı veya zorluk
- * Boğazda veya yüzün bir bölümünde devam eden ağrı veya his kusuru
- * Devam eden ses kısıklığı veya seste değişiklik
- * Nefes alma güçlüğü
- * Devam eden burun tıkanıklığı veya burun kanaması
- * Göz çevresinde şişlik veya çift görme
- * Yüzde veya üst çenede ağrı
- * Devam eden kulak ağrısı, kulak çınlaması veya duyma güçlüğü
- * Boyun lenf nodlarında büyüme.

Baş-boyun kanserlerinin yarısını larenks kanserleri ve larenks kanserlerinin yarısını da glottik kanserler oluşturur. Glottik kanserlerde en önemli başlangıç semptomu ise ses kısıklığıdır. Tedaviye rağmen iki haftadan uzun süren ses kısıklığında endoskopik muayene gerekir.

Oral kavite kanserleri ise büyük çoğunlukta prekanseröz lezyonları izleyerek ortaya çıkar. Ağız içinde lökoplaki veya yara yakınmasıyla başvuran hastaların iyi bir şekilde değerlendirilmesi ile erken tanı olasıdır. Fakat nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve paranasal sinus tümörleri genellikle ileri evre lezyonlar olarak karşımıza çıkar.

Bazı hallerde boyun lenf bezlerinin büyümesi baş-boyun kanserlerinin ilk belirtisi olabilir. Boyunda kitle, baş-boyun kanserlerinin sık görülen bir bulgusudur. Özellikle, ağrısız, yavaş büyüyen, çevre dokulara göre daha sert kıvamlı kitleler, baş boyun bölgesinde olası bir kanseri düşündürür. Baş boyun bölgesinde başlayan kanserler, uzak metastazdan önce, boyun bölgesindeki lenf nodlarına yayılır.

Kulakların önünde veya altındaki şişlikler tükürük bezlerine, çene altındaki şişlikler de, dil altı ve çene altındaki tükürük bezlerine ait bir tümörün habercisi olabilir. Bu tip şişlikler; oral kavite, farenks, nazofarenks, larenks, tiroid bezi, tükürük bezi kanserlerinin veya lenfomanın ilk belirtisi olabilir.

Farenks ve ilerlemiş larenks kanserinde, yutkunurken takıntı hissi olabilir. Ösofagus kanserinde ise özellikle katı gıdalara karşı yutma güçlüğü ortaya çıkar.

2.2. TÜMÖRLERİN TNM EVRELENDİRİLMESİ

Baş-boyun kanserlerinin sınıflandırılmasında esas olarak kullanılan TNM evreleme sistemidir. Bu konu ile ilgili iki büyük kuruluştan biri “ Union International Counter Cancer(UICC)” diğeri “American Joint Committee for Cancer Staging and End Result Reporting (AJCC)”dir. Baş-boyun kanserlerinin sınıflandırılmasında primer tümör (T) ile ilgili değerlendirmeler, lezyonun lokalizasyonuna göre farklı olmak üzere, değişmekle birlikte T1 tümör geliştiği bölgede sınırlı, ölçülebilir en küçük tümörü, T2 ve T3 tümörler giderek daha büyük tümörleri T4 ise kıkırdak, kemik, kas gibi derin dokuların invazyonunu işaret eder. Boyun lenf nodu (N) evrelemesinde ise oldukça sabit ve hemen hemen tüm baş boyun kanserlerinin sınıflandırılmasında kullanılacak ortak bir değerlendirme kullanılmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde N değerlendirmesi;

N0 : Palpe edilebilir lenf nodu yok,

N1 : Tek, ipsilateral, < 3 cm, lenf nodu,

N2a : Tek, ipsilateral > 3 cm < 6cm’lik lenf nodu,

N2b : Mutipl ipsilateral lenf nodu hiç biri 6 cm’den büyük değil,

N2c : Bilateral veya kontrilateral lenf nodu, hiç biri 6 cm’den büyük değil,

N3 : > 6 cm lenf nodu varlığı şeklinde yapılmaktadır.

Metastaz değerlendirilmesinde ise;

M0 : Metastaz yok,

M1 : Metastaz var, olmak üzere iki parametre kullanılmaktadır.

Baş-boyun kanserlerinin 4 evrede toplanabileceği ileri sürülerek bir sınıflama önermişlerdir. Tükürük bezi ve tiroid kanserleri hariç diğer baş boyun bölgesi kanserlerinin tümünde bugün için kullanılan bu sistem Tablo 2’de verilmiştir.

EVREI : T1N0M0

EVREII : T2N0M0

EVREIII : T3N0M0; T1,T2, T3 (N1M0)

EVREIV : T4N0M0; T4N1M0; tüm N2’ler; tüm N3’ler; tüm M1’ler olarak sınıflandırılır.

Tablo 2: Dudak, Oral Kavite, Orofarenks, Hipofarenks, Larenks, Nazal Kavite, Paranasal Sinüsler ve Tükürük Bezleri Epitelyal Kanserleri İçin Evreleme

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	Evre 1	Evre 3	Evre 4a	Evre 4b	Evre 4c
T2	Evre 2				
T3					
T4a					
T4b					
M1					

Baş boyun kanserlerinde evreleme; tedavi öncesi olmak üzere klinik, cerrahi uygulanacak ise işlem sırasındaki bulgulara göre cerrahi, patolojik incelemeler sonrası histopatolojik ve nihayet ölüm sonrası otopsi olmak üzere de yapılır.

2.3. BAŞ BOYUN KANSERLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

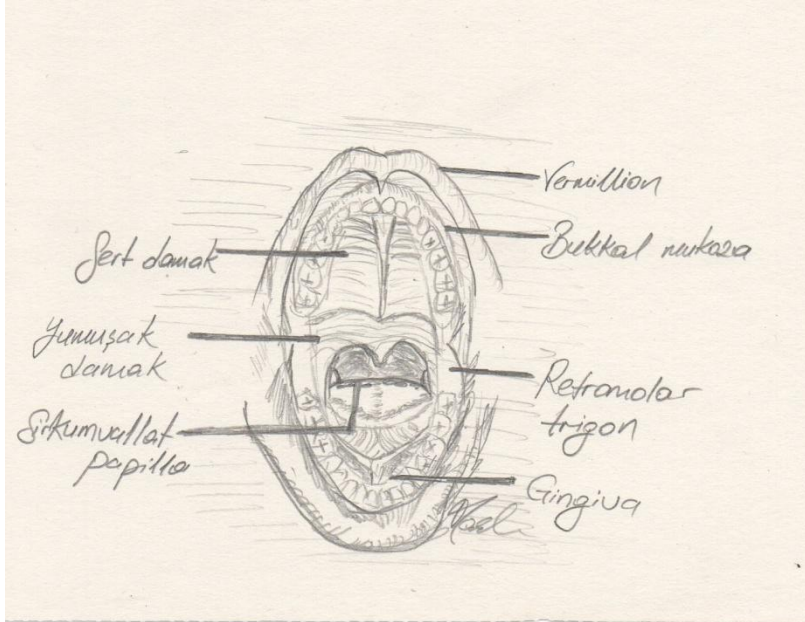
2.3.1. DERİ KANSERLERİ

Deri insan vücudundaki en büyük organ olup, dış ortam etkilerine karşı koruyucu bir görev üstlenmiştir. Çevresel kanserojenlerin devamlı etki alanı içerisinde olması nedeniyle, deri kanserleri insanlarda en sık gözlenen kanser çeşididir. Daha önemlisi deri kanserlerinin % 80'i baş-boyun bölgesi derisinden gelişmektedir (51).

Deri kanserlerinin gelişmesinde en önemli faktör ultraviyole radyasyondur (UVR) ve deri kanserleri genellikle uzun süre ve aşırı bir şekilde güneş altında kalma ile ilişkilidir. Deri kanserlerinin % 99'a yakın bir kısmını üç tip kanser oluşturur. Bunlar görülüş sıklığı sırasına göre; bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve malign melanomdur (51).

2.3.2. ORAL KAVİTE KANSERLERİ

Oral kavite anatomik olarak önde dudaklardan, arkada tonsillere kadar olan bir kısmı içerir. Bu anatomik bölgeden gelişebilecek kanserler alt bölgeler olarak çeşitli gruplarda incelenir. Bunlar; dil 2/3 ön kısım, yanak, ağız tabanı, gingiva, sert damak ve retromolar trigon kanserleri olarak isimlendirilir(Şekil 1).

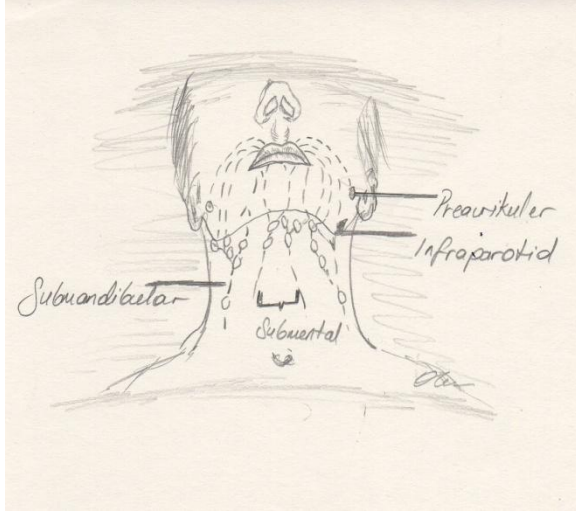


Şekil 1 : Oral kavitenin kısımları

Etyoloji: Sigara, tütün ve kronik alkolizm ile oral kavite kanserleri arasında önemli ilişkiler kurulmuştur. HPV ile oral kavite kanserleri arasında da ilişki kurulmuştur. Bunların dışında ağız hijyeninin bozukluğu, iyi planlanmamış ve travma etkisi yapan diş protezleri, özellikle tüberküloz, sifiliz gibi kronik infeksiyonlar, beslenme bozuklukları, immün yetmezlik gibi faktörler de suçlanmıştır.

Klinik: Oral kavite kanserleri ile ilgili sıkça gözlenen belirtiler; iyileşmeyen yara, kanama, ağrı, ağız kokusu, konuşma bozukluğu, yutmada güçlük, trismus, kulak ağrısıdır. Bu semptomlardan bir veya birden fazlası ile gelen hastada muayene ve lezyondan yapılacak biyopsi ile tanı konulabilecektir. Oral kavite kanserlerinin %90'dan fazlası skuamöz hücreli karsinomdur. Skuamöz hücreli karsinom iyi, orta veya az diferansiye olabilir. Skuamöz hücreli karsinomun daha agresif bir varyantı bazoloid hücreli karsinomdur. Bunlarda rekürrens oranı yüksek ve prognoz daha kötüdür. Verrüköz kanser ise skuamöz hücreli kanserin iyi diferansiye ve az rastlanılan bir tipidir. Metastaz yapma olasılığı çok düşük olduğu için tedavisi cerrahi eksizyondur, boyun disseksiyonu gerekli değildir. İyi farklılaşmış olmasından dolayı radyoterapiye pek yanıt vermez ve radyoterapiye bağlı anaplastik dönüşüm bildirilmiştir (52). Oral kavitede görülen malign tümörlerin % 10'undan daha az kısmını minör tükruk bezi tümörleri, lenfoma, malign melanom ve sarkomlar oluşturur. Minör tükruk bezi tümörlerinin çoğunluğu maligndir ve en sık sert damakta yerleşir. Bunlardan adenoid kistik karsinom en fazla görülür; ender olmakla birlikte adenokanser ve mukoepidermoid karsinom da gelişir. Mukozal malign melanom oral kavitede nadirdir ve yine en sık sert damakta görülür. Prognoz oldukça kötüdür. Tavsiye edilen tedavi geniş cerrahi eksizyondur (53). Oral kaviteye başka bir organdan metastaz gelişmesi son derece nadir olmakla birlikte böbrek, meme ve akciğerlerden yayılım olabilir. Metastatik lezyonlar en sık mandibulayı tutar.

Yayılım: Oral kavite kanserlerinde en önemli prognostik faktör, lenf nodu metastazı varlığıdır. İlk başvuruda hastaların %30'unda (dudak ve sert damak hariç) boyunda metastaz vardır (52). Lenf nodu metastaz oranı primer tümörün büyüklüğüne ve yerleşim yerine göre farklılık gösterir (Şekil 2).



Şekil 2: Üst ve alt dudak tümörlerinin lenfatik drenajı

Dil 2/3 ön kısım kanserleri, bölge olarak lenfatiklerden çok zengindir. Oral kavite içinde diğer bölgelere göre metastaz riski en fazla olan organdır, zira %66'ya varan oranlarda lenf nodu tutulumu bildirilmesine rağmen, ortalama %30 gizli metastaz görülmektedir (52, 54). Dudak kanserlerinde boyuna metastaz tüm tümörler için ortalama % 14, dil kanserleri için % 30-40, bukkal kanserler için % 20-30 dolayındadır (51). Oral kavite tümörlerinde önden arkaya doğru gidildikçe lenf nodu metastaz oranı artar ve prognoz kötüleşir.

Dil tümörlerinin metastazları en fazla submandibuler bölge ile üst ve orta juguler zincire olmaktadır (Level 1, 2, 3). Orta hatta yaklaşan tümörlerde karşı taraf boyuna metastaz görülebilir, bu nedenle bu lezyonlarda bilateral boyun disseksiyonu endikasyonu vardır. Ağız tabanı kanserlerinde de gizli metastaz oranı daha düşük olmakla beraber %10 ile %30 arasında değişmektedir. Ağız tabanı lezyonları submandibuler, subdigastrik ve daha az oranda submental lenf nodlarına metastaz yapar (Level 1, 2, 3) (55). Anterior tümörlerde yine bilateral yayılım söz konusudur. Yanak mukozası kanserleri de agresif seyredebilir. Ancak literatürde yanak tümörlerinde hiç boyun metastazı saptanmayan seriler de bildirilmiştir (56).

Periparotid, submental ve submandibuler lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır. Retromolar bölgedeki malign tümörlerde metastaz görülme sıklığı da yanak mukozasına benzer. Retromolar üçgendeki malign tümörler temel olarak üst derin juguler lenfatiklere yayılmakla beraber, submandibuler bölge ve orta juguler zincire de

metastaz yapar (55, 56). Gingiva malign tümörleri submental ve submanibuler lenfatiklere yayılabildiği gibi, özellikle alt gingivada medial lezyonlar (lingual kısım) üst derin juguler zincire ve retrofarengeal lenfatik sisteme de drene olur (56). Sert damak kanserleri diğer oral kavite tümörlerine göre daha az lenfatik yayılım gösterir. Boyuna %10-%25 oranlarında metastaz yapar, sıklıkla retrofarengeal ve derin juguler sisteme drene olur. Klinik N0 olgularda boyun disseksiyonu endikasyonu yoktur. Uzak metastaz oranları oral kavite kanserlerinde düşüktür. Ancak ilerlemiş olgularda, ileri evre boyunlarda (N2, N3 ve alt kısım lokalizasyonlarda) ve lokal ya da bölgesel rekürrens olduğunda metastaz oranı yükselmektedir. En sık akciğer metastazı, daha az olarak karaciğer ve kemik metastazı görülür.

Evreleme: Klinik evreleme için kullanılan TNM sistemi tedavi planının belirlenmesi, prognozun saptanması ve sonuçların karşılaştırılması amacıyla kullanılmaktadır. Bu evrelendirme, muayene bulguları ve tanı amacıyla yapılan radyolojik incelemeler (BT, MR, USG) sonucunda belirlenir.

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor

To : Primer tümör bulgusu yok

Tis : Karsinoma insitu

T1 : En büyük boyutu 2 cm ve daha küçük tümör

T2 : En büyük boyutu 2 cm'den büyük fakat 4 cm'den küçük tümör

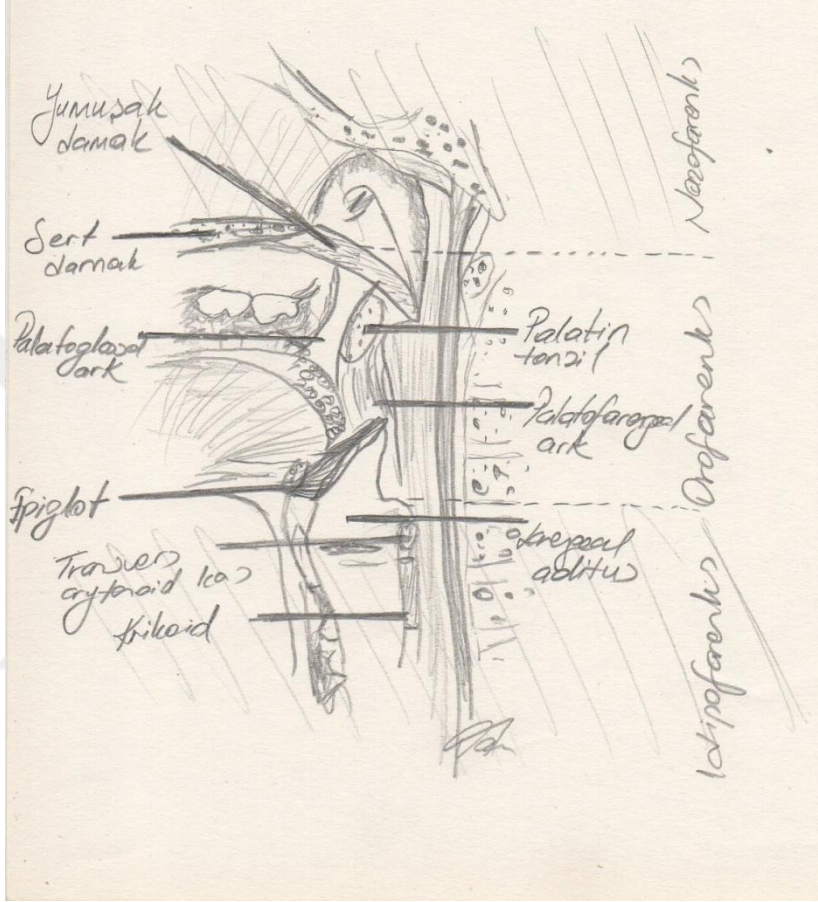
T3 : En büyük boyutu 4 cm'den büyük tümör

T4 : Orta ilerlemiş lokal hastalık

- ✓ Kemik korteksini, inferior alveolar siniri, ağız tabanını veya yanak ve burun gibi yüz cildini invaze eden tümör (**dudak**)
- ✓ Komşu yapıları (örneğin kemik korteksini [mandibula ya da maxilla], dilin ekstrensek kasları [genioglossus, hyoglossus, palatoglossus ve stiloglossus], maxiller sinüs ve yüz cildini) invaze eden tümör (**oral kavite**)

2.3.3. OROFARENKS KANSERLERİ

Orofarenks yumuşak damak alt yüzü hizasından hyoid kemiğe (veya vallekula tabanı) kadar uzanır; dil kökü, yumuşak damak, tonsil ve farenks yan ve arka duvarlarını içerir (Şekil 3).



Şekil 3: Orofarenksin sagittal görünüşü

Etyoloji: Orofarenks kanserleri ile sigara ve alkol kullanımı arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Bu iki faktörün birbirlerinin etkisini artırıcı özelliği nedeniyle her ikisinin birden kullanımında risk daha da fazlaşmaktadır. Ayrıca radyasyona maruz kalma, HPV, kötü ağız hijyeni, başta demir eksikliği anemisi olmak üzere beslenme bozuklukları, immün sistem yetersizlikleri de bu bölge kanserlerinin oluşmasında rol oynayabileceği ileri sürülen diğer faktörlerdir. Son dönemde HPV ile ilişkisi saptanmış olup bu konuda kuvvetli veriler mevcuttur.

Klinik: Tümör nekrozunun yol açtığı ağız kokusu sıktır. Kanama, yutma sırasında ağrı, boyunda kitle sık gözlenen bulgulardır. Büyük dil kökü tümörlerinde

boğuk veya “ağızda sıcak patates varmış gibi” konuşma ortaya çıkar. Yutma güçlüğü ve kilo kaybı sık görülen semptomlardır ve kulağa yansıyan ağrı olabilir. Trismus, ilerlemiş hastalıkta gözlenebilir. Tümör büyüme hızı önemli bir parametredir. Hızla büyüyen tümörlerin kemoterapi ve radyoterapiye daha iyi cevap verebileceği buna karşılık tek başına cerrahi ile kontrolün zor olabileceği düşünülebilir. İkinci adım primer tümör ve boyun hastalığının durumunun dikkatli bir muayene sonrası kaydedilmesidir. Daha sonraki aşama da ileri görüntüleme yöntemleri ile (BT, MR) özellikle tümörün derine doğru olan uzanımları araştırılır. Boyuna lenfatik yayılım olup olmadığı, olmuştaysa boyutları hakkında daha detaylı bilgi edinilmeye çalışılır. Orofarenks kanseri, ülsere ekzofitik kitle şeklinde kendini gösterebilir (57). Orofarenks kanserleri direkt yayılım yolu ile vallekulaya, pterygoid kas içinden retrofaringeal bölgeye, nazofarenkse ve oral kaviteye yayılabilir. Tüm orofarenks kanserleri için yaklaşık %55 oranında lenfatik tutulum mevcuttur. Düzey II-IV primer yayılım bölgeleridir. Retrofaringeal lenf bezleri de, orofarenks kanserleri için ilk aşama yayılım bölgelerindedir. Dil kökü ve yumuşak damaktan kaynaklanan tümörlerde boynun her iki tarafına metastaz sıktır. Dil kökündeki adalelerin tutulumuna bağlı olarak dilin ileri çıkartılması zorlaşabilir, dili hareket ettiren sinirin tutulması sonucu bu taraf dilde hareketsizlik ve atrofi ortaya çıkar. Uzak organlara yayılım olasılığı yüksek değildir, orofarenks kanserlerinde primer metastaz bölgesi akciğerlerdir. İleri evre olgularda %20 oranında akciğer metastazı saptanabilmektedir.

Evreleme:

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor

To: Primer tümör bulgusu yok

T1: En büyük boyutu 2 cm ve daha küçük tümör

T2: En büyük boyutu 2 cm’den büyük fakat 4 cm’den küçük tümör

T3: En büyük boyutu 4 cm’den büyük tümör veya epiglottisin lingual yüzeyine uzanmış tümör

T4a: Orta ilerlemiş lokal hastalık (larenks, ekstrensek dil kasları, sert damak, medial pterigoid plate veya mandibulayı invaze eden tümör)

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık (lateral pterigoid kas, lateral pterigoid plate, nazofarenks laterali veya kafa tabanını invaze eden ve/veya karotis arteri çepeçevre saran tümör)

Orofarenks malignitelerinin önemli bir kısmını (%72) skuamöz hücreli karsinomlar oluşturur (51). Yumuşak damak, tonsil plikası gibi bölgelerden gelişen kanserler daha iyi diferansiye tümörler iken dil kökü ve tonsilden gelişen tümörlerin histopatolojik dereceleri daha yüksektir. Bu bölgede ikinci sıklıkla gözlenen malignite nonHodgkin lenfomadır.

Orofarenksteki tedavi seçenekleri şunlardır:

- 1-Cerrahi
- 2-Radyoterapi
- 3-Kombine cerrahi ve radyoterapi
- 4-İndüksiyon kemoterapisi +radyoterapi
- 5-Cerrahi ve radyoterapiye adjuvan kemoterapi

2.3.4. HİPOFARENKS KANSERLERİ

Hipofarenks yukarıda hyoid kemikten aşağıda krikoid kırırdağa kadar olan farenks kısmıdır ve yenilen, içilen gıdaların epiglotun yanlarından doğru yemek borusuna akıp gidebilmesi böylece hava yoluna doğru kaçmasını önleyerek geçit görevi yapar. Anatomik olarak piriform sinus, postkrikoid bölge ve posterior farengeal duvar olmak üzere üç ayrı alt bölgeye ayrılarak incelenir. Hipofarenksin kötü huylu tümörlerinin %95'i skuamöz hücreli kanserlerdir ve bunların çoğu piriform sinüslerden gelişir (51). İkinci sıklıkta posterior farengeal duvar kanserleri ve en az sıklıkla da post krikoid bölge kanserleri gözlenir. Hipofarenks kanserleri baş-boyun bölgesi kanserleri arasında nadir olarak tespit edilen kanserlerdir. Servikal ösofagus kanserleri ile birlikte tüm üst solunum ve sindirim yolu kanserlerinin %10 kadarını oluştururlar. Genel olarak yıllık görülme oranı her 100.000 kişide 1'dir (51). Sık olarak görülmemekle birlikte genellikle ileri evrede tanı aldıkları için prognozları oldukça kötüdür. Bu da erken evre kanserlerde belirgin bir semptom bulunmamasından ve kanserin yayılımını engelleyebilecek kesin bariyerler olmamasından kaynaklanmaktadır.

Etyoloji: Hipofarenks kanserleri ile sigara ve alkol alışkanlığı arasındaki ilişki belirgindir. Erkeklerde 8 misli daha fazla gözlenmesine karşılık demir eksikliği olan kadınlarda daha sık görülebilir. Beslenme bozuklukları ve vitamin eksiklikleri, gastroözofageal reflü de önemli etyolojik ajanlar olarak düşünülmektedir.

Klinik: Boğazda ağrı, yanma, gibi şikayetler vardır ve maalesef bu hastaların hemen büyük bir kısmı başlangıç döneminde kronik farenjit tanısı ile medikal tedavi alırlar. Kulağa doğru yansıyan ağrı, boyunda kitle diğer klinik semptomlardır. İleri hastalıkta aşırı kilo kaybı ve beslenme bozuklukları sık olarak gözlenir. Ağızda sıcak patates varmış gibi konuşma, ses kısıklığı (vokal kord paralizisine bağlı) ortaya çıkabilir. Hastaların önemli bir kısmında (%75) tanı aşamasında boyunda saptanabilir lenf nodu metastazı olabilecektir (51). Muayenede belirgin bir lezyon görülmesi ile tanınabilir. Her hangi bir lezyon gözlenmeden vokal kord paralizi ile birlikte, priform sinüste tükürük birikimi bulunması gibi bulgularda söz konusu olabilir ki bu durumda ileri radyolojik incelemeler ve genel anestezi altında endoskopik incelemeler yararlı olacaktır. Radyoopak madde yutturularak çekilecek pasaj grafipleri, BT ve MR görüntüleme teknikleri hastalığın tanınması ve boyutlarının belirlenmesinde yararlı olabilecektir. Endoskopi esnasında görülebilen lezyondan hem biyopsi alınır hem de tümörün sınırları belirlenmeye çalışılır. Priform sinüs kanserlerinde apeksin tutulmuş olup olmaması önemli bir parametredir ve mutlaka belirlenmelidir. Mukoza altından gözle görülemeyecek şekilde ilerleme olabilir veya direkt yayılım ile larenks tutulabilir.

Evreleme:

T1: En büyük boyutu ≤ 2 cm ve hipofarenkste bir alt bölgeye sınırlı tümör

T2: Hemilarenkste fiksasyon yapmaksızın 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör veya hipofarenks ve komşu yapılarda birden fazla alt bölgeyi tutan tümör

T3: 4 cm'den büyük veya hemilarenkste fiksasyon yapan veya özefagusu uzanan tümör

T4a: Orta ilerlemiş lokal hastalık (tiroid, krikoid kıkırdağı, hyoid kemiği, tiroid bezi, özefagusu veya boyun yumuşak dokusu santral kompartmanını (prelaringeal kaslar, subkutanöz yağ dokusu) invaze eden tümör)

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık (prevertebral fasyayı invaze eden, karotid arteri çepeçevre saran veya mediastinal yapılara uzanan tümör)

2.3.5. LARENKS KANSERLERİ

Anatomi ve Histoloji: Larenks boyunda yer alan ve solunum yolları ile sindirim yolu arasında yerleşmiş, ses çıkartmayı sağlayan ve yenilen, içilen gıdaların akciğere kaçmasını önleyen bir organdır. Erişkin insanda larenksin üst sınırı tiroid kıkırdak üst kenarı veya 3. servikal vertebranın korpusunun alt kenarından geçen yatay bir plan ile alt sınırı krikoid kıkırdak alt kenarı veya 6. servikal vertebra korpusunun alt kenarından geçen yatay plan arasında, hyoid kemik ile trakea arasında yerleşmiştir. Yeni doğmuş çocukta ise üst sınırını atlasın alt kenarı, alt sınırını ise 4. servikal vertebranın korpusunun alt kenarı oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe larenks yavaş yavaş aşağıya iner ve yetişkindeki yerini alır. Vokal kordların seviyesine göre larenks üç kompartmana ayrılır:

Larenks kompartmanları:

Supraglottik bölge: Vokal kordların üstünde kalan kısımdır. Supraglottik bölgede epiglot, ariepiglottik plikalar, aritenoidler, bant ventriküller ve larengeal ventriküllerin tavanı bulunur.

Glottik bölge: Vokal kordların bulunduğu kısımdır. Her iki vokal kord, ön ve arka komissür, rima glottis ve ventrikül tabanından oluşur. Vokal kord yapısında vokal ligament, m.vocalis ve mukoza katları bulunur. Vokal kordun uzunluğu yeni doğanda 1.7 cm, kadınlarda 1.6–2 cm ve erkeklerde 2–2.4 cm kadardır.

Subglottik bölge: Vokal kordların altında kalan ve 1. trakea halkasına kadar olan kısımdır.

Vokal kordların serbest kenarları çok katlı yassı epitel ile bunun dışındaki tüm endolarenks çok katlı siliyalı epitel ile döşelidir. Larenksin malign tümörlerinin büyük bölümü skuamöz hücreli karsinomdur. Buna karşılık larenkste bulunan tüm hücre tiplerinden malignite gelişebilir. Bunlar epitelyal, nöroendokrin hücre, mukus bezi, melanosit, mezenkimal lenforetiküler doku kaynaklı tümörler olabilir. Skuamöz hücreli kanser, larenksi döşeyen yassı epitelden gelişen ve en sık görülen kanserdir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından patolojik değerlendirme üç derecede incelenir: derece 1, iyi

farklılaşmış; derece 2, orta derecede farklılaşmış; derece 3, kötü farklılaşmış ya da farklılaşmamış. Skuamöz hücreli kanser, ortalama % 95 oranında görülür ve çoğunluğu iyi veya orta derecede farklılaşmıştır. Genelde iyi diferansiye tümörler ekzofitik ve iyi sınırlı iken, kötü diferansiye tümörler ülseratif olup submukozal yayılım yapmaya meyillidir. İndiferansiye ve verrüköz kanserler daha azdır (58). Larenks kanserinde tümörün diferansiyasyon derecesi önem taşımaktadır. Kötü diferansiye tümörler, iyi diferansiye olanlara göre daha sık olarak ve genellikle lenfatikler yoluyla metastaz yapar (59).

Etyoloji ve Epidemiyoloji

Larenks kanseri, tüm malign tümörlerin % 2-5'ini, baş boyun bölgesi malignitelerinin ise % 25'ini oluşturmaktadır (60). Larenks kanserleri tüm kanserlerin, erkeklerde % 2,2'sini, kadınlarda % 0,4'ünü oluşturur. Çoğunlukla erkeklerde sık olup, 7. dekatta insidansı yükselir (61). Ülkemizde larenks kanserlerinin % 59'u glottik, % 40'ı supraglottik, % 1'i ise subglottik bölgede görülür (62). Larenks kanserinin başlangıç yaşı 60–65 arasında değişmektedir. Ayrıca kadınlarda sigara alışkanlığının artması da erkek/kadın oranının akciğer kanserine benzer şekilde azalmasına neden olmuştur (63). Larenks kanseri oluşumunda pek çok faktör rol oynar. Bu faktörler kanser oluşumunda tek başına etkili olabileceği gibi, başka faktörlerle sinerjistik etki de gösterebilirler. Larenks kanserleri diğer üst solunum sistemi kanserlerinde olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı ile kesin ilişkilidir (63, 64).

Tümörün Yayılımı ve Klinik Özellikleri

Larenks kanserlerinde semptomlar esas olarak tümörün yerleşimine göre değişmektedir. Glottik bölge tümörlerinde en erken belirti ses değişikliği ya da ses kısıklığıdır. Supraglottik kanserlerde yabancı cisim hissi veya ağrı, mekanik etkiyle sesin boğuk çıkması, yutma alışkanlıklarında değişim, larengeal sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak öksürük, odinofaji ve tek taraflı otalji, ağız kokusu, boğazda gıcık hissi, dolgunluk ve hemoptizi geniş ülsere tümörlerde görülür. Larenks kanserini düşündüren bulguları olan her hastadan detaylı bir anamnez alınması ve baş boyun muayenesinin yapılması kuraldır. Hastanın ses kalitesi ve sesindeki değişim iyideğerlendirilmelidir. Larenksin normalde horizontal düzlemde hareketiyle larengeal krepitasyon oluşur. Bu krepitasyonun kaybolması, krikoid kıkırdağa yakın bir tümörü ya da retrofarengeal lenf nodlarının metastatik tutulumu hakkında bilgi verir (63). BT

veya MR görüntüleme lezyonun sınırlarını değerlendirmede, tümörün larenks dışı yayılımının tespitinde ve evrelemede önemli yer tutar. Metastazların tespiti için tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz değerleri, akciğer grafisi istenebilir. Bu tetkikler ışığında gerekli olgularda tüm batın ultrasonografisi, kemik sintigrafisi, toraks BT veya PET/CT istenebilir.

TNM Evrelemesi:

Larenks kanserlerinin sınıflandırılmasında TNM sistemi kullanılmaktadır.

Supraglottik Tümörlerde T Evrelemesi

T1: Tümör supraglottik bölgenin bir alt bölümündedir ve kord hareketleri normaldir.

T2: Tümör supraglottik bölgenin birden fazla alt bölümünü tutmuş veya glottise uzanmış, kord hareketleri azalmıştır.

T3: Tümör kord fiksasyonu yaparak larenks içinde sınırlıdır veya postkrikoid bölge, sinüs piriformis medial duvarını ya da preepiglottik boşluğu tutmuştur.

T4: Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmıştır.

Glottik Tümörlerde T Evrelemesi

T1: Tümör vokal kord veya kordlarda sınırlı ve kord hareketleri doğal

T1a: Tümör tek bir vokal kordda

T1b: Tümör her iki kordda sınırlı

T2: Tümör supraglottik veya subglottik uzanmış kord hareketleri azalmış

T3: Tümör larenks içinde sınırlı ve kord fiksasyonu yapmış

T4: Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

Subglottik Tümörlerde T Evrelemesi

T1: Tümör subglottik bölgede sınırlı

T2: Glottik uzanımıyla beraber kord hareketleri normal veya azalmış

T3: Tümör larenkste sınırlı kord fiksasyonu mevcut

T4: Tümör tiroid/krikoid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

2.4. BAŞ VE BOYUNDAKİ LENF NODU GRUPLARI

Baş ve boyundaki lenf nodları, bütün vücuttaki lenf nodlarının %30 kadarını oluşturur. Baş ve boyunun lenf nodları anatomik alt gruplara ayrılmıştır. Bu lenf nodu grupları sol tarafta torasik duktus, sağ tarafta ise lenfatik duktusta sonlanır.

Başın Lenf Nodları:

- Oksipital
- Anterior aurikuler
- Posterior aurikuler
- Fasyal
- Derin fasyal
- Parotid
- Lingual

Boyun Lenf Nodları:

- Superfisial Servikal
- Anterior Servikal
- Submental
- Submaksiller
- Derin servikal
 - ✓ Retrofaringeal
 - ✓ Juguler
 - ✓ Spinal aksesuar
 - ✓ Transvers servikal

Lenfatik damarlar lenfatik kapiller pleksuslardan oluşurlar ve lenf nodlarına afferent damarlar halinde girerler. Lenf nodlarından çıkan efferent damarlar, sağda duktus lenfatikus ve solda duktus torasikusta sonlanır. Lenfatik sistem embriyolojik olarak venöz sistemden orijin aldığından lenf nodları ve lenfatik trunkuslar venlerle birlikte seyredir. Baş-boyun bölgesinde nazofarenks ve sinüs priformis lenfatik kapillerlerin oldukça bol olduğu bölgelerdir. Paranasal sinüsler, orta kulak ve vokal kordlarda ise lenfatik akım oldukça azdır.

2.4.1. Servikal Lenf Nodları

2.4.1.1. Submandibular lenf nodları

3-6 adet olup, corpus mandibulanın altında, submandibuler glandın alt-dış yüzünde, submandibuler üçgende yer alır. Afferentleri; göz kapakları medial komissürü, yanak, burun yan tarafları, üstdudak, alt dudağın lateral kısımları, diş etleri ve dil kenarının ön kısmını drene eder. Fasial ve submental lenf nodlarından gelen lenfatikler de buraya dökülür. Efferentleri de, derin lateral servikal lenfatiklerin üst grubuna açılır.

2.4.1.2. Submental lenf nodları

Her iki tarafın digastrik kaslarının ön karınları arasında yer alır. Afferentleri, alt dudağın orta kısmını, ağız döşemesini ve dilin tepe kısmını drene eder. Efferentleri, kısmen submandibuler beze, kısmen de derin lateral servikal zincire açılır.

2.4.1.3. Yüzeysel lateral servikal lenf nodları

V. jugularis externanın parotisten çıktıktan sonraki bölümüyle yakın komşuluk gösterir. Bu nedenle SCM kasının yüzeyselinde seyreder. Afferentleri, kulak kepçesinin alt bölümünü ve parotis bölgesini drene eder. Efferentleri ise, SCM kasının ön kenarını dolanarak derin lateral servikal lenf nodlarının üst grubuna açılır.

2.4.1.4. Anterior servikal lenf nodları

Larenks ve trakeanın ön tarafında düzensiz ve sayısı değişkenlik gösteren bir lenf nodu grubudur. İki gruba ayrılır (Şekil 4):

a. Yüzeysel servikal grup:

- ✓ Prelarengeal lenf nodları
- ✓ Tiroid lenf nodları
- ✓ Pretrakeal lenf nodları
- ✓ Paratrakeal lenf nodları

b. Derin grup: Larenksin alt bölümünü, tiroid bezini ve trakeanın üst bölümünü drene eder. Efferentleri de derin lateral servikal lenf nodlarının üst grubuna açılır.

2.4.1.5. Derin lateral servikal lenf nodları

Bunlar çok sayıda büyük lenf nodları olup trakea, ösefagus ve farenksin yan tarafında, karotis kılıfı boyunca, kafa tabanından thoraks girişine kadar uzanan zincir oluştururlar. Bu gruba ait lenf nodları buldukları yere ve komşularına göre şu şekilde isimlendirilir:

- a.** Anterior juguler lenf nodları
- b.** Jugulo-digastrik lenf nodları
- c.** Jugulo-omohyoid lenf nodları
- d.** Supraklavikuler lenf nodları
- e.** Retropharyngeal lenf nodları

Bu grup lenfatikler geniş bir alana yayıldığı için üst ve alt olarak iki gruba ayrılır:

I. Derin lateral servikal zincirin üst grubu: SCM kasının altında yer alır. Afferentleri, occipital bölgeyi, kulak kepçesini, boynun arka kısmını, dilin büyük bölümünü, larenksi, nasofarenksi, tiroid bezini, burun boşluklarını, damak ve ösofagusu drene eder. Bunlar aynı zamanda, alt grup hariç tüm baş ve boyun lenf nodlarından efferent dallar alırlar. Bu grubun en yukarıda olanları, m.digasticus'un arka karnının hemen altında ve yüzeyde bulunur.

II. Derin lateral servikal zincirin alt grubu: SCM kasının arka kenarının posteriorunda, omo-klavikuler üçgende bulunurlar. Afferentlerini occipital bölgeden, boynun arka kısmından, yüzeyel pektoral bölgeden ve kolun üst bölümünden alırlar. Derin lateral servikal lenfatiklerin üst grubunun efferentlerinin bir kısmı, alt gruba açılırken; bir kısım da alt grubun efferentleriyle birleşerek truncus jugularisi oluşturur. Truncus jugularis, solda ductus thoracicus, sağda truncus lymphaticus dextere veya direkt olarak sağ angulus venosusa açılır.

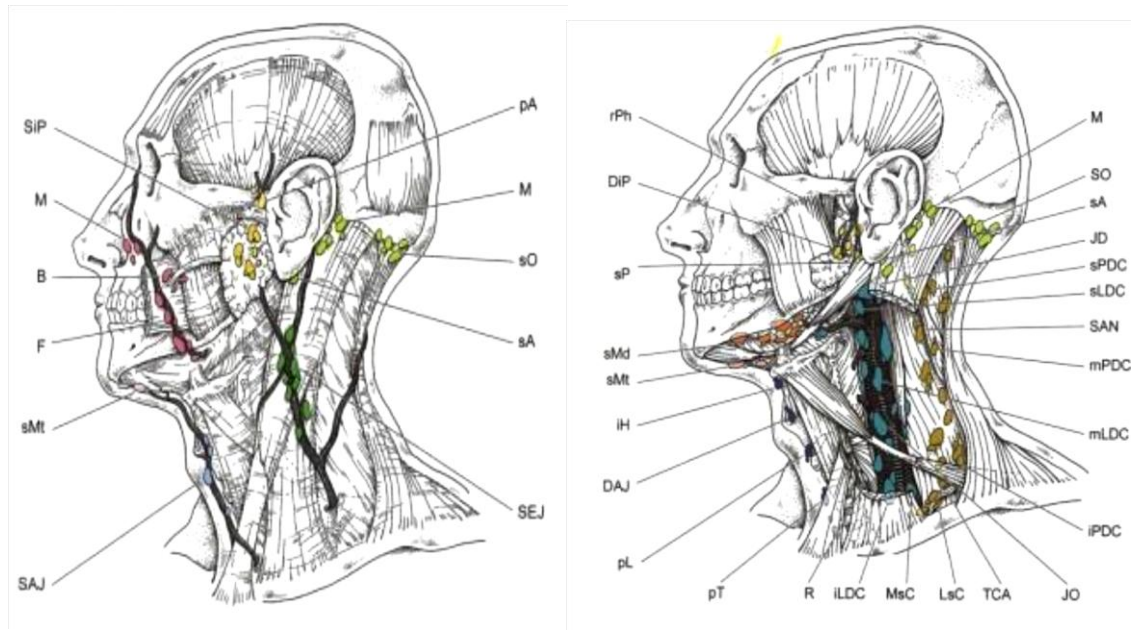
Yüzeyel lenfatik zincir, yüzde bukkal ve fasial lenf nodları ile başlar. Daha aşağıda, submandibular, sublingual ve anterior servikal lenf nodları yer alır. Yüzün daha arka kısmında, preauricular, retroauricular ve occipital lenf nodları bulunur. Genel kural

olarak, yüzün daha ön kısmından boyuna drene olan lenfatikler, arkadan gelenlere oranla daha basit bir lenfatik ağa sahip olduğundan, lenfatik drenaj daha hızlı olur.

Derin lenfatik zincirin ise iki önemli grubu vardır: Birincisi jugulo-digastrik lenf nodları olarak adlandırılan ve digastrik kasın posterior karnının v. jugularis internayı çaprazladığı bölge; ikincisi de jugulo-omohyoid lenf nodları olarak adlandırılan, omohyoid kasın SCM kası ile birleştiği bölgedir. Derin servikal lenfatiklerin anterior boyun üçgeni içinde en önemli olan ve servikal lenfatik zincirde en çok tutulmuş subdigastrik lenf nodlarıdır.

Posterior boyun üçgenindeki lenf nodları, üst-orta-alt servikal nodlar olarak ayrılırlar. Bu grup lenf nodları, primer olarak nasofarenksten gelen lenfatik drenajı alır, ancak üst kısımda, derin internal juguler zincirdeki subdigastrik nodlarla birleşir. Altta, lateral servikal zincir, boyun kökünde internal juguler zincire katılmak üzere ön tarafa dönerek supraklaviküler lenf nodu grubunu oluşturur.

Anterior ve posterior boyun üçgenlerinde bulunan tüm lenf nodları, istisnasız olarak nörovasküler yapılar, kaslar ve fasyalar ile birlikte gevşek bağ doku içinde yer alır. Lenf nodları bu fasyalarla yakın ilişki içinde olmakla birlikte, kaslarla ve damarlarla direkt bağlantısı yoktur. Kasların ve damarların invazyonu sadece metastatik lenf nodunun kapsülünün açılmasıyla mümkün olur.



Şekil 4: Servikosefalik Bölgenin Yüzeysel ve Derin Nod Gruplarının Lateral Görünümü

2.4.2. Servikal Lenf Nodu Seviyelerine Göre Dağılım

Seviye Ia, submental lenf nodları içeren bir medyan bölgedir. Seviye Ia, ağız tabanı, anterior dil, anterior mandibular alveolar kenar ve alt dudaktan kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

Seviye Ib, submandibular lenf nodları içermektedir. Seviye Ib nodları oral kavite, anterior nazal kavite, yüz ortası yumuşak doku yapıları ve submandibular bezden kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

Seviye II, üst juguler lenf nodlarını içermektedir. Seviye II nodları nazal kavite, oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve majör tükürük bezlerinden kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

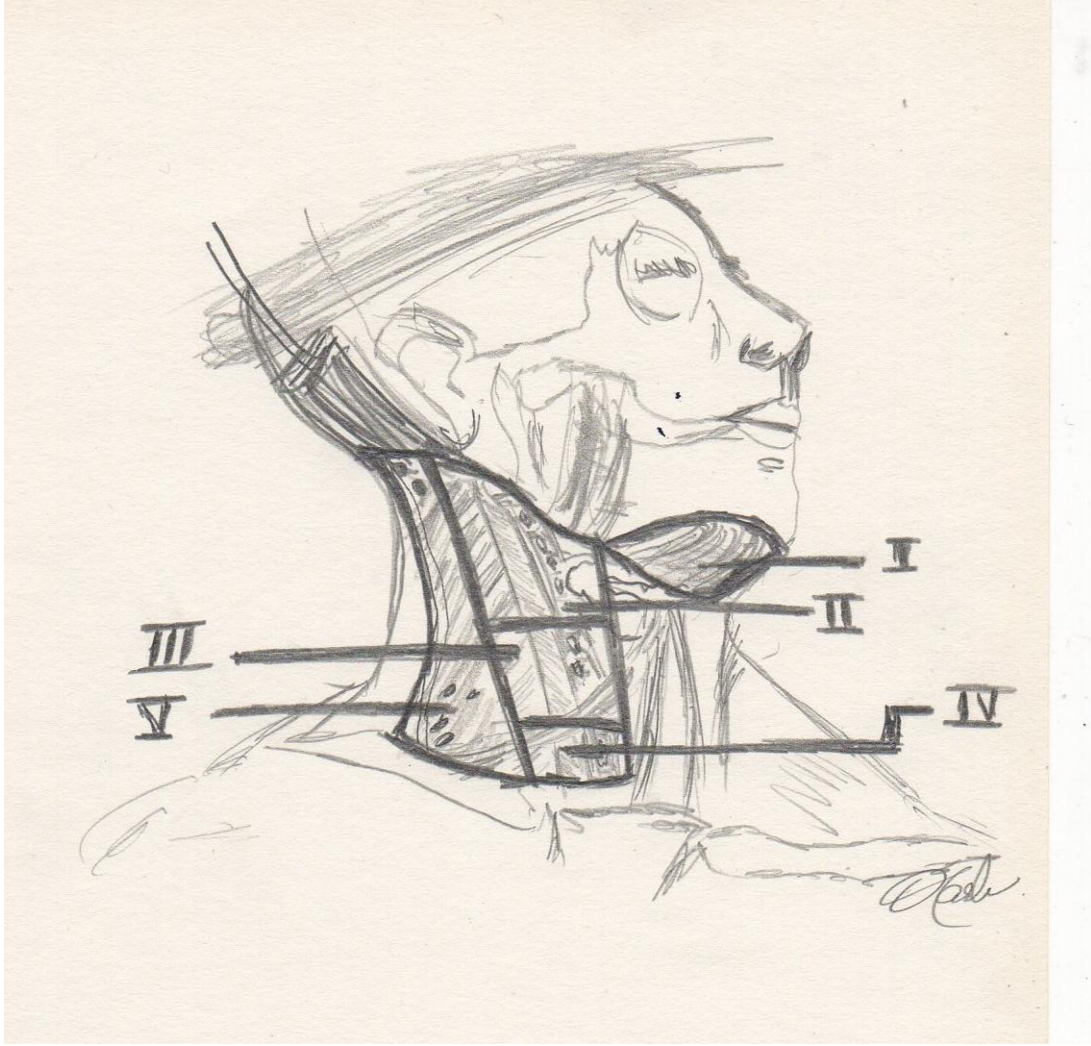
Seviye III, orta juguler lenf nodlarını içermektedir. Seviye III nodları oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenksten kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

Seviye IV, alt juguler lenf nodlarını içermektedir. Seviye IV nodları hipofarenks, larenks ve servikal özofagustan kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

Seviye V, posterior üçgen grubunun lenf nodlarını içermektedir. Seviye V lenf nodları nazofarenks ve orofarenksten kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir. Va seviyesine dahil olan nodlar nazofarenks, orofarenks veya posterior skalpın primer kanseri ile daha fazla ilişkilidir; öte yandan Vb seviyesine dahil olanlar daha yaygın olarak tiroid bezinden kaynaklanan tümörlerle ilişkilidir.

Seviye VI, Anterior kompartman grubu lenf nodlarını içermektedir. Seviye VI tiroid bezi, glottik ve subglottik larenks, piriform sinüsün apeksi ve servikal özofagustan kaynaklanan kanser metastazı konusunda en fazla risk altında olan düzeydir.

Seviye VII, Paratrakeal lenf nodlarını içerir.



Şekil 5: Servikal Lenf Nodu Seviyelerine Göre Dağılım

Tablo 3: Baş-boyun kanserlerinin en sık metastaz yaptıkları lenf nodu düzeyleri

Oral kavite	Düzyey 1, 2 ve 3
Orofarenks	Düzyey 1, 2, 3 ve 4
Hipofarenks	Düzyey 2, 3, 4 ve 6
Larenks	Düzyey 2, 3, 4 ve 6
Tiroid	Düzyey 3, 4, 5 ve 6
Parotis	Preaurikuler, intraparotid, düzyey 2, 3 ve 5

2.5. BAŞ VE BOYUN KANSERLERİ VE HPV

2.5.1. GİRİŞ

Baş ve boyun kanserleri dünya genelinde yaklaşık 633.000 yıllık insidansı ve 355.000 civarı ölüm sayısı ile en sık görülen kanserler arasında 6. sırada yer almaktadır. Erken tanı ve tedavi planlaması ile prognozu iyi olan bu kanserler erken tümörlerin asemptomatik olması nedeni ile tanı anında ilerlemiş olup 5 yıllık survi oranları % 60'ın altına inmektedir (66). Baş boyun kanserleri içerisinde en sık görülen subgruplar yıllık 263.900 insidans ve 128.000 yıllık ölüm sayısı ile(2008) oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli karsinomlarıdır (OK/OF SHK)(67).

Oral kavite ve orofarenks karsinomlarında suçlanan etyolojik faktör tütün ve alkol kullanımı olup bilinen ve kanıtlanmış risk faktörleridir. En yaygın sebep tütün kullanımıdır, baş boyun kanserlerinde etyolojide rastlanma oranı yaklaşık %80'dir, ve alkol kullanımı da eklenince risk artmaktadır (68). Son dekatlarda sigara karşıtı kampanyalar ve toplumsal bilincin artması ile baş ve boyun kanserleri insidansında azalma görülmüş olmakla beraber, özellikle orofarengal kanserlerde olmak üzere 60 yaşın altında, sigara ve alkol kullanmayan hastalarda baş boyun kanserlerinde artış gözlenmiş olup özellikle orofarengal kanserlerde görülen bu epidemide HPV suçlanmaktadır. HPV nin varlığı şu açıdan önemlidir; öncelikle bu kanserlerin tedavi yanıtının daha iyi olduğu, prognoz ve survinin anlamlı bir şekilde sigara ile ilişkili kanserlerden daha iyi olduğu pek çok çalışmada iddia edilmiştir (69). Bu tümörlerin gelişimi açısından seksüel davranışların önemli olup olmaması da ayrı bir tartışma konusudur (70). Bu nedenle bu çalışmada orofarengal kanserlerle beraber oral kavite kanserleri de dahil edilmiştir.

2.5.2 HPV

Human papillomavirus(HPV) Papillomaviridae ailesinden küçük bir DNA virüsüdür. Bu virus bazı memeliler ve kuşlarda ilk olarak tespit edilmiştir, kutanöz ya da mukozal insan epitel hücrelerinde farklı anatomik bölgelerde varlığının tespit edilmesi 1950 lerde olmuştur (70). Serviks kanserlerinde karsinogenez sürecindeki rolü ise Harald zur Hausen tarafından ortaya konmuş olup yazar bu buluş ile 2008 de Nobel Tıp ödülünü kazanmıştır (71).

Karsinogenezdeki rolünün saptanması ile HPV nin çeşitli epitelyal kanserlerdeki rolü ortaya konmaya başlanmış olup, serviks, anüs, penis, vulva, vajina kanserlerindeki varlığına ek olarak son dönemlerde orofarengeal kanserlerdeki rolü de güncel literatürde tartışılmaktadır. 200 den fazla alt tipi saptanmış olup kanser ile ilişkisine göre bu virüsler yüksek, orta ve düşük risk grubu olarak 3 alt grupta tanımlanmıştır (Tablo 4)(72).

Tablo 4: HPV altgruplarının risk sınıflaması

RİSK	HPV
Yüksek	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58
Orta	31, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66, 68
Düşük	6, 11, 26, 42, 43, 44, 54, 70, 73

2.5.2.1 Epidemiyoloji

İnsan Papillomavirüs (HPV) enfeksiyonları etkilediği anatomik bölgeye göre kutanöz ve mukozal lezyonlara neden olmaktadır. Kutanöz lezyonlar en sıklıkla sıradan siğiller olmak üzere, plantar siğiller ve juvenil düz siğiller olmak üzere üç tipte karşımıza çıkarlar. Mukozal lezyonlar ise tüm mukozal sistemlerde benign ya da malign karakterde gelişebilmektedir. Özellikle kadın genital sisteminde serviks tutulumları sonucu malign transformasyon gelişimi bilimsel olarak kanıtlanmış durumdadır. Serviks kanseri yıllık dünya çapında 300 000'in üzerinde kadının ölümüne yol açmakta ve kadın kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturmaktadır. Enfeksiyonun en sık görüldüğü grup cinsel olarak aktif 20-24 yaş arasındaki genç popülasyondur (73).

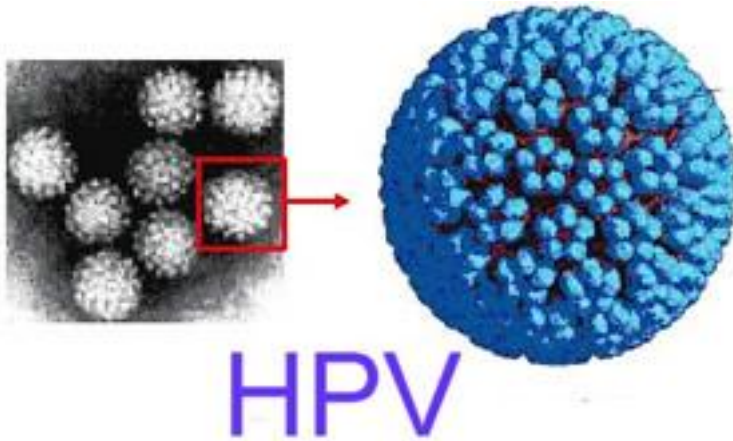
Güncel literature göre HPV enfeksiyonunun oral kavite ve orofarenkste görülme oranı popülasyonun %6 -7 sidir (74,75). Enfeksiyonlar genelde immun sistem tarafından temizlenir ve enfeksiyonun kansere dönüşme olasılığı görece düşüktür. Hayat boyunca oral HPV enfeksiyon oranı tam olarak ortaya konulamamakla beraber cinsel aktif yetişkinlerin %65-100'ünün HPV ile karşılaştığı düşünülmektedir.

Erkeklerde oral HPV oranı kadınlara göre daha yüksek olma eğilimindedir ve bu veri oral seks ile bulaş savını destekler gibi görünmektedir (76). Geçtiğimiz dekatlarda anlaşılan odur ki; oral seks partneri sayısı arttıkça oral HPV enfeksiyonu geçirme olasılığı yükselmektedir (77). Bununla beraber anal kanserlerle oral HPV ilişkilendirilememiştir (78).

Orofarenks kanserlerinde HPV nin varlığı büyük vaka serileri, patolojik inceleme ve yeni hasta popülasyonu (sigara içmeyen, alkol kullanmayan, multiple seks partnerli görece genç hastalar) ile kanıtlanmış gibi görünse de bu durum oral kavite kanserlerinde geçerli olmayıp bu kanserlerde HPV nin rolü hala tartışmalıdır (110). Bu nedenle yapılan klinik çalışmada oral kavite kanserlerine ait epidemiyolojik verilere de ulaşılması planlanmıştır.

2.5.2.2 HPV biyolojisi, E6 ve E7 viral onkoproteinleri ve malign transformasyon

İnsan papillomavirüsleri (*Human papillomavirus*; HPV), *Papillomaviridae* ailesinde sınıflandırılan, çıplak, ikozahedral simetrik, yaklaşık 55 nm çapında, çift iplikli DNA içeren virüslerdir (Şekil 6). Bu virüsler DNA yapılarına göre sınıflandırıldığından serotipler yerine genotipler olarak ve keşfedildikleri sıraya göre numaralandırılır (80). Viral kapsid 60 hekzon ve 12 penton olmak üzere toplam 72 kapsomerden oluşur, protein kılıfta 1 majör ve bir minör olmak üzere iki kapsid proteini mevcuttur.



Şekil 6: HPV elektronmikroskopik görünümü, şema

Virüs insanda primer olarak skuamöz epitel hücreleri ve mukozayı enfekte etmekte; deri ve mukozalarda bazal tabakalardan başlayarak çeşitli lezyonlar oluşturmaktadır. Düşük riskli HPV tipleri (özellikle HPV-6 ve HPV-11) genital siğiller ve rekürrent larengeal papillomatoz gibi benign lezyonlara neden olurken, yüksek riskli HPV tipleri servikal, vajinal, vulvar, anal, penil ve orofarengeal karsinomayı da içine alan çeşitli kanserlerin gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak rol oynayabilmektedir. HPV enfeksiyonlarının sonucu, konak faktörlerine bağlı olduğu gibi virüsün tipine ve enfekte olan bölgeye bağlıdır.

Papillomavirüs, küçük boyutuna rağmen moleküler biyolojisi oldukça kompleks olan bir virüstür. Çift iplikli çembersel DNA'dan oluşan genom yaklaşık 8 kilobaz büyüklüğündedir ve viral proteinleri kodlayan diziler tek bir DNA sarmalı üzerindedir. Fonksiyonel olarak erken bölge (early; E), geç bölge (late; L) ve uzun kontrol bölgesi (long control region; LCR) olmak üzere üç bölgeye ayrılır. Tüm papillomavirüslerde bu üç bölge, erken pA ve geç pA olarak iki poliadenilasyon (pA) bölgesi tarafından ayrılmaktadır. Erken bölgede sekiz, geç bölgede ise iki açık okuma çerçevesi (Open reading frame; ORF) bulunur. Bütün HPV ORF'ları virüsün sadece bir sarmalı üzerinde yer alır ve 10 ORF viral replikasyon döngüsündeki gen ekspresyon sırasına göre erken ve geç olarak isimlendirilir. Erken proteinler (E1, E2, E4, E5, E6 ve E7) viral replikasyon ve hücre transformasyonunda rol oynar. Geç gen bölgesinde ise L1 (majör kapsid proteini) ve L2 (minör kapsid proteini) proteinleri kodlanmaktadır. Tüm bu proteinler, trans membranın uyarılması, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve transformasyon aktivitesinin denetlenmesi gibi fonksiyonlara sahiptir (81,82).

HPV'lerin onkojenik fonksiyonları, özellikle E6 ve E7 proteinlerinin üretimine bağlıdır; zira E6 ve E7, HPV'nin temel onkoproteinleridir. Güncel çalışmalarda, HPV E6 ve E7 genlerinin tümör süpresör genlerinin fonksiyonlarını baskılamadaki rolü ön plana çıkmaktadır. E6 onkoproteini, yaklaşık 17 kDa büyüklüğünde olup, yüksek riskli HPV'lerde konak hücrenin nükleus ve sitoplazmasında bulunur. E6 proteini, p53 ve hücresel ubiquitinasyon enzim E6-AP'yi (protein yıkımında kullanılan bir enzim) kapsayan üçlü bir kompleksin oluşumuyla, tümör baskılayıcı p53 proteininin parçalanmasını uyararak hücre proliferasyonunu teşvik eder hücre döngüsünün ilerlemesi bozulur ve tümör hücresi gelişimi başlar. Bir tümör baskılayıcı protein olan p53'ün, hücre bölünmesi üzerinde negatif regülatör etkisi vardır. Bu etkiyi, hücre

döngüsünün G0 ve G2 fazından S fazına geçişini kontrol ederek gerçekleştirmektedir (83). Ayrıca p53, hücre döngüsünü durduran veya apoptozu uyaran bir tümör baskılayıcısıdır. Tüm bu fonksiyonlarıyla p53 hücrede meydana gelen DNA hasarlarını gidermek için hücre döngüsünü durdurur, DNA tamiri için gerekli olan onarımın yapılmasını sağlar veya ciddi kromozomal defektleri olan hücrelerde apoptozu indükler. E6, p53 üzerindeki etkisiyle kromozomal onarım yapılmadan hücrelerin bölünmesine, kromozomal defektli hücrelerin birikmesine ve apoptotik etkinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır. E6'nın apoptotik etkiyi ortadan kaldırması, telomeraz enzimini indükleyerek de gerçekleşmektedir. Telomeraz, kromozomların telomer ucuna heksanükleotid tekrarları ekleyen bir enzimdir. Telomeraz aktivitesi genellikle embriyonik hücrelerle sınırlıdır ve normal somatik hücrelerde yoktur. Telomeraz olmadığı zaman hücrelerin defalarca bölünmesi, yaşlanması ve fonksiyonlarını kaybetmesi söz konusudur. Bu enzim, erozyona uğrayan ve kısalan telomerleri tamir ederek otoregülasyonu inhibe eder. Böylece hücrenin yaşam süresini uzatır ve bu durum apoptozun ortadan kaldırılmasını sağlar (84). Ancak HPV E6 proteini, telomeraz ekspresyonunu indüklemektedir.

E7 onkoproteini ise, yaklaşık 12 kDa molekül ağırlığındadır ve temel olarak nükleusta bulunur. Yüksek riskli HPV E7 proteinleri, retinoblastom (Rb) ailesi üyeleriyle ilişkisi sebebiyle hücrelerin farklılaşmasında rol oynamaktadır. Düşük riskli HPV'nin E7 proteinlerinin aynı zamanda Rb'ye düşük kuvvetle bağlandığı da gösterilmiştir. Rb proteini DNA hasarına bağlı olarak hücre döngüsünü durdurur veya apoptozu indükler. E7 proteini Rb'ye cep kangalı (domain) adı verilen bir bölgeden bağlanır. Rb'nin cep kangalı dizisi, tümör baskılayıcı fonksiyonu için önemlidir. Rb proteini, hücre döngüsünün G1 fazından S fazına geçişini inhibe eder ve aktivitesi fosforilasyonla düzenlenir. HPV ile enfekte hücrelerde, E7 proteinlerinin hipofosforile Rb proteinlere bağlanması, Rb proteininin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve hücre döngüsünün S fazına ilerlemesine izin verir (85). Rb'nin önemli biyokimyasal fonksiyonlarından biri de, E2F transkripsiyon faktörlerine bağlanmak ve replikasyonda görevli olan enzim genlerinin aktivasyonunu baskılamaktır. Replikasyonda görevli enzim genlerinin baskılanma yeteneği, Rb'nin tümör baskılayıcı fonksiyonuyla ilişkilidir. E7'nin Rb proteini (pRb) ve cep protein ailesinin diğer üyeleriyle etkileşimi, büyüme faktörlerinin varlığından bağımsız olarak, pRb ve transkripsiyon faktörlerinin

E2F ailesi arasındaki ilişkiyi bozmaktadır. E7 aynı zamanda histon deasetilazları, AP1 transkripsiyon kompleksini ve siklin-bağımlı kinaz (SBK) inhibitörleri p21 ve p27 bileşenlerini içeren hücre proliferasyonu ile ilgili diğer proteinlerle de etkileşmektedir. Ek olarak yüksek riskli E7 proteinlerin SBK4/SBK6 inhibisyonuna neden olan, p16 proteini ile inaktif Rb hücre ölümüne engel olmaktadır. Bu protein rutin olarak HPV ilişkili lezyon ve kanserlerde tanı aracı olarak kullanılmaktadır (86). Doğal enfeksiyon sırasında ise, p21 ve p27 SBK inhibitörlerinin düzeylerine bağlı olarak bazı hücreler inhibe olur; buna karşın E7 hücre çoğalmasının sürekliliğini sağlar.

Kanserin gelişiminde E2 bölgesinde sıklıkla kırılma meydana geldiğinden HPV DNA integrasyonu önemlidir. İntegrasyon esnasında E2’de meydana gelen kırılma, E2’nin E6 ve E7 üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve E8 bölgesinin oluşumuna yol açar. Sonuçta, E6 ve E7 viral proteinlerinin kontrolsüz olarak eksprese edildiği görülür. Bu nedenle, E6 ve E7 onkoproteinleri kanser gelişimi için önemlidir (87).

Viral DNA’nın geç bölgesi ise yaklaşık 3 kb uzunluğunda olup, sırasıyla majör ve minör proteinleri kodlayan L1 ve L2 genlerini içermektedir. L1 proteini yaklaşık 55 kDa, L2 proteini ise yaklaşık 74 kDa büyüklüğünde olan kapsid proteinleridir. L1 proteini, hücreye giriş için $\alpha\beta_4$ integrin, heparan sülfat ve glikozaminoglikan dahil üç farklı yüzey reseptörüne bağlanır. L2’nin hücresel yüzey proteinine bağlanması da, HPV enfeksiyonu için gereklidir. Enfekte hücrelerin sitoplazmasında L2 proteini sitoplazmadan nükleusa virüsün etkili transportu için beta-aktin ile etkileşir. L2 proteininin DNA’ya bağlanmasından ve enkapsidasyon olaylarından sorumlu olduğu düşünülmektedir.. L1 ve L2 proteinlerinin reseptör aracılı bir yolla nükleusa taşınması önemlidir(88).

2.5.2.3 HPV pozitif SHBBK larda güncel tanı yöntemleri

Güncel klinik kullanımda SHBBK larda HPV tanısı için henüz genel kesinleşmiş bir kanı ve konsensus yoktur. Mevcut tanı yöntemleri immunhistokimya (IHK) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile p16 protein ekspresyonunu araştırmak, ya da tümör biyopsi örneklerinde in situ hibridizasyon ile p16 varlığına bakmaktır. Ek olarak serumda anti HPV antikorlarının da OFSHK ile ilintili olduğu iddia edilmektedir (89).

P16 immünohistokimyasal analizi

Yüksek riskli E7 proteini Rb proteinine bağlandığında konak hücrenin ölümsüzleşmesi, tümör supresör p16 geninin overekspresyonu ile sonuçlanmaktadır. SHBBK lerde, tümör dokusunda P16 protein ekspresyonunun immünohistokimyasal teknikler ile gösterilmesi önemli bir tanı aracı olarak ortaya konmuştur.

496 hastalık baş boyun kanseri serisi olan bir çalışmada HPV DNA testi ile yapılan bir karşılaştırmada, vakaların % 5 i p16INK4A-pozitif/HPV-negatif ve % 8 i p16INK4A negatif/HPV-pozitif olarak rapor edilmiştir (90). Ek olarak Hoffmann ve arkadaşları HPV DNA veya mRNA pozitif 14 vakalık bir seride p16INK4A da 14 vakanın 3 ünde overekspresyon gözlememiştir, bakıldığında bu oran %21.4 dir(91). Bunun dışında, Harris ve arkadaşları dil SHK larında HPV enfeksiyonuna ait hiçbir kanıt olmamasına rağmen p16 overekspresyonu gözlemiştir (92) .Bu verilere bakıldığında p16 varlığının HPV enfeksiyonunun kesin göstergesi olmadığı düşünülebilir, ancak geniş vaka serilerine göre p16 varlığı OFSHK lerde risk sınıflaması için güvenilir bir gösterge ve daha iyi bir survi ile korele bir test tekniği olarak ön plana çıkmıştır. p16 IHK tekniği pek çok yazara göre kullanılabilir en uygun test olup aynı zamanda en kost efektif tekniktir. Klinik enfeksiyonla ilişkili DNA veya RNA kullanılarak yapılan direkt identifikasyon teknikleri gelecekte p16 IHK nın yerini alabilir veya onun yerine kullanılabilir, ancak güncel durumda en uygun teknik p16 pozitifliğinin araştırılması gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda da, kolay uygulanabilir, güvenilir ve ucuz olması sebebiyle p16 IHK tekniği kullanılmıştır.

HPV DNA analizi

HPV tanısının konması için PZR sensitive ve kost efektif bir yöntemdir. Genellikle HPV nin tanımlanması için kullanılan gen L1 genidir, bu teknikle HPV nin geniş bir kısmı tanımlanabilmektedir, bunun dışında MY09/MY11 veya GP5/GP6 genleri de kullanılabilir. Bu analiz teknikleri ile HPV ortaya konabilmekte ancak L1 proteinin benzerliği nedeni ile subtip analizi yapılamamaktadır. Bununla birlikte HPV genomunun konak genomuna entegrasyonu sırasında L1 sekansı silinmiş olabilmektedir, bu da PZR tekniğinin sensitivitesini düşürmektedir. L1 sekansı yerine E6 veya E7 nin kullanılması daha spesifik olabilir, çünkü bu sekanslar entegrasyonda daha fazla korunmaktadır. Bir çalışmada E6 oranı %46 oranında HPV enfeksiyonunu

tanımlarken, L1 %16 da kalmıştır. E6 ve E7 bunun dışında subtipleri tanımlamaya da izin vermektedir (93). Ancak güncel PZR yöntemlerinin en önemli dezavantajı entegre ya da epizomal DNA yı ayırt edememesidir. Bu nedenle spesifitesi düşüktür. Ayrıca tümördeki HPV ile sağlıklı stroma da bulunan kolonize HPV ayırımı yapamamaktadır.

Tümör dokusunda HPV DNA araştırılmasının bir başka yöntemi de In Situ Hibridizasyondur (ISH). ISH nın en önemli avantajı nucleus içinde HPV varlığının tanımlanabilmesi ve topografik olarak tanımlanabilmesidir. Bu teknik yüksek spesifiteye sahiptir (%100), ayrıca entegre ya da epizomal HPV DNA ayırtelebilmektedir. ISH ile tespit edilen HPV nin p16 IHK analizi ile korele olduğu da gösterilmiştir. Bu yüksek spesifiteye rağmen sensitivite düşüktür (%86) ve SHBBK larda %13-41 yanlış negatifliği saptanmıştır(94).

HPV RNA tayini

Entegre ve epizomal HPV DNA tarafından eksprese edilen mRNA nın saptanması, tümör oluşumu ve gelişiminde viral onkojenik transkripsiyon faktörlerinin önemli olduğuna işaret eder. Ayrıca klinik olarak ilişkili HPV enfeksiyonu varlığının ispatlanmasında mRNA tayini DNA tayinine nazaran daha kesin bilgi sağlar. Deng ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HPV pozitif tümörlerin sadece %27.5 inde E6/E7 transkripsiyon faktörleri saptanmış olup bu veriler yüksek HPV 16 DNA yükü ile korele olarak rapor edilmiştir. Holzinger ve ark. yaptığı bir başka çalışmada ise OFSHK ların %50 sinde E6/E7 transkripsiyon faktörleri pozitif saptanmıştır. Bu iki çalışmada da yüksek virüs yükü ile mRNA ekspresyon seviyeleri koreledir. mRNA ekspresyonu diğer orofarenks alanlarına göre tonsiler karsinomda daha yüksek olarak saptanmaktadır. Bu veriye dayanarak transkripsiyon faktörlerinin daha çok tonsiler karsinomlarda rol aldığı düşünülebilir. RNA molekülünün instabilitesi ve standart örnek saklama yöntemlerinin tekniği zorlaştırması (formalin fixed-parafin embdeded, FFPE) durumuna rağmen pek çok laboratuarda mRNA tayini araştırmasına fresh frozen incelemeler gibi yöntemlerle devam edilmektedir. Son zamanlarda FFPE dokularda da mRNA tespiti için kullanılan HPV E6/E7 mRNA ISH yöntemi geliştirilmiştir. 196 hastalık OFSHK lik bir vaka serisinde p16 pozitif tümörlerin %99.3 ünde RNA ISH pozitif olarak saptanmış, bu testin sensitivitesi ise DNA tayininden daha yüksek bulunmuştur (95). Schache ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise FFPE dokularda mRNA ISH sensitivitesi %97 ve spesifitesi %93 olarak rapor edilmiştir (96). Bu son çalışmalar transkripsiyon

faktörlerinin klinik olarak aktif ve ilişkili HPV enfeksiyonu ile korele olduğunu göstermekte, bu tekniğin gelecekte kullanımının yaygınlaşacağına dair sinyal vermektedir.

Chai ve arkadaşlarının yaptığı bir incelemede HPV mRNA ISH tayininin p16 veya HPV DNA tayini ile konkordan yapılmasının hem HPV varlığı hem de aktivitesi hakkında bilgi vereceği iddia edilerek kesin tanıya yaklaşılmasının kolaylaşacağı savunulmuştur (97).

HPV serolojisi

Serumda HPV spesifik IgG nin tespit edilmesi geçirilmiş ya da aktif HPV enfeksiyonu varlığını anlamak adına faydalıdır. Serolojik markerler bölgeye spesifik değildir, oral kavite veya orofarenks dışında herhangi bir HPV enfeksiyonu sırasında yüksek olabilirler, bu durum tekniğin spesifitesini olumsuz etkilemektedir. Ancak geçmişte yapılan 900 .000 vakalık bir seride HPV seropozitivitesinin artmış BBSHK riski ile korele olduğu gösterilmiştir (98). Cameron ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise HPV enfeksiyon riski artmış HIV pozitif bireylerde serum ve salivada IgGlerin yükseldiği saptanmıştır (99). Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise HPV 16 E2 ve E7 antikorlarının normal kontrollere göre OFSHK lı bireylerde yükselmiş olduğu gözlenmiştir. Bunun dışında HPV 16 E6 ve E7 seropozitivitesinin seronegatif hastalara göre OFSHK larda daha uzun survi ile korele olduğu izlenmiştir (100). Bu durum ise tekniğin değerini arttırmakta belki prognostik bir belirteç olarak kullanılması olasılığını gündeme taşımaktadır.

Oral sekresyonda HPV tayini

Oral sekresyonda HPV tayini yaparak oral kavite ve orofarenks tümörlerine ait bir fikir sahibi olabilme durumu, non invaziv oluşu ve kost efektifliği ile pek çok yazarın dikkatini çekmiş ve bununla ilgili pek çok klinik çalışma yapılmıştır.

Geçmişte yapılan 201 vakalık bir seride oral sekresyon ile tümör dokusu içinde HR-HPV saptanmış ve verilerin korele olduğu görülmüştür (101). Bazı çalışmalarda oral kavitenin farklı bölgelerinden örnekler alınmış ve bunun oral sekresyon toplamaktan daha spesifik bilgiler verdiği iddia edilmiştir. Doku ve oral sekresyonda HPV varlığı anlamlı korelasyon göstermekle beraber yazarlar bazı tümörlerde HPV

pozitifliği olmasına rağmen oral sekresyonda olmadığı ya da çok düşük oranda olduğunu da not etmişlerdir (102). Yakın zamanda yapılmış olan prospektif bir başka çalışmada ise tümördeki HPV ile oral sıvıdaki HPV nin karşılaştırılabilir olduğunu gösterilmiştir(103).

Fakhry ve arkadaşları tarafından yapılmış bir başka çalışmada, premalign lezyonu olan ve HIV pozitif bireylerde oral sıvıda HPV analizi yapmış, oral sıvıda HPV varlığının tümör gelişimi açısından güçlü bir biyomarker olabileceğini iddia etmişlerdir (104). Bununla birlikte güncel durumda bu testin uygulanabilirliği standardizasyon olmaması, ve aktif enfeksiyon varlığını gösterebilecek teknik yaklaşımın gelişmemiş olması, geniş vaka serileri oluşturulmamış olması nedeni ile kısıtlıdır. Gelecekte uygulama sahası bulacak gibi görünmektedir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

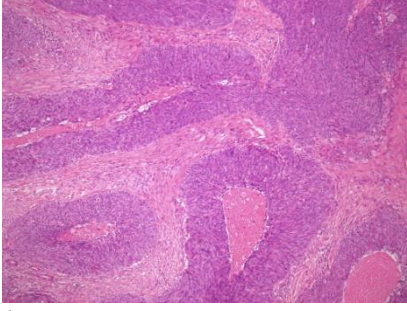
2007-2014 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim dalına başvuran, takipleri hastanemizde yapılan, patoloji piyesleri CTF patoloji anabilim dalında bulunan ve oral kavite skuamöz hücreli karsinomu tanısı almış 59 hasta ve orofarenks skuamöz hücreli karsinomu tanılı 14 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif olup hastaların dosyaları, yapılmış olan USG, MR, BT, PET-CT görüntüleri ve raporları, panendoskopik görüntüleri ve patoloji örnekleri baz alınarak ve İstanbul Üniversitesi hastaneleri medula sistemi kullanılarak verilere ulaşılmıştır.

Hastaların yaş, cinsiyet, tütün/alkol kullanımı, TNM evrelemesi, takipte hastalısız sağkalım, genel sağkalım ve survi verileri klinik olarak rapor edilmiştir.

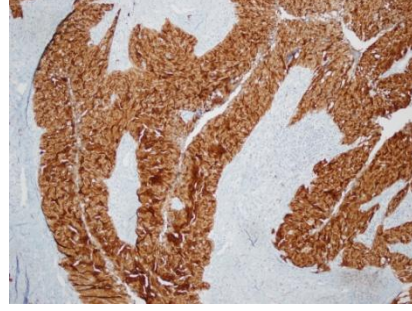
Bunun dışında hastalara ait lamlar incelenerek tümör içeren FFPE bloklar bulunmuş, immünohistokimya boyamaları otomatik boyama makinesinde yapılmıştır (BenchMark XT IHC/ISH Boyama Modülü, Ventana Medical Systems Inc., Medical Systems, Tucson, AZ, ABD). Parafin bloklarından pozitif şarjlı lamlara 4 mikron kalınlığındaki kesitler alınarak 1 gece 40°C’de bekletilmiştir. Boyama sistemi ile uyumlu solüsyonlardan geçirilerek deparafinizasyon, sonrasında da azalan derişimde alkol solüsyonlarından ve distile sudan geçirilerek yeniden hidrasyon sağlanmıştır.. Antijeniteyi geri getirme amaçlı 10 mmol/L’lik tamponlu sitrat çözeltisinde 30 dakika boyunca 36°C’de bekletilmiştir. Kesitlere ticari olarak elde edilen CINtec® p16 Histology antikoru (klon E6H4) (Ventana Medical Systems,); kullanıma hazır şekilde, üreticinin önerdiği şekilde 16 dakika boyunca uygulanmıştır. Sonrasında zayıf (%.01) hematoksilin ile karşıt boyama ve yıkama yapılmıştır.

Daha sonra lamların incelenmesi aşamasına geçilmiştir. HPV 16 varlığı pozitif ve negatif olarak iki kriter halinde belirlenmiştir. Yoğunluk 3 farklı kriter ile determine edilmiştir: 1+ (zayıf), 2++ (orta), 3+++ (yoğun) (105). Yaygınlık ise yüzde olarak belirtilmiştir.

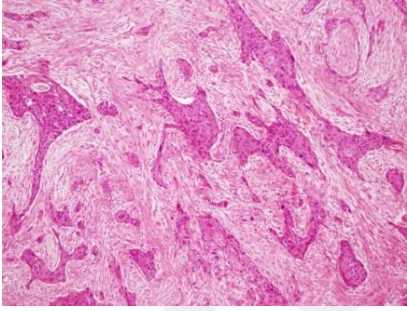
Aşağıda HPV varlığının P16 IHC yöntemi ile ortaya konduğu görüntüler mevcuttur (Şekil 6).



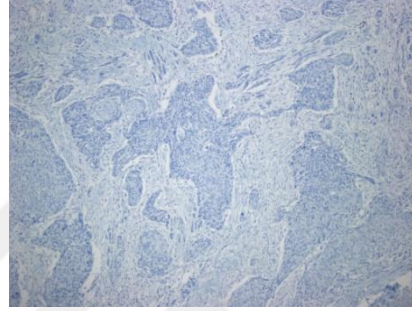
A- x100 büyütmeye hematoksilen-eozin boyalı
tümör



B- A daki tümörde yoğun p16 pozitifliği



C —x100 büyütmeye hematoksilen-eozin boyalı
tümör



D- C deki tümörde p16 negatifliği

Şekil 7: p16 immünohistokimyasal boyaması

4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME ve BULGULAR

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca olarak verildi. Bağımsız iki grup arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı durumlarda Student-t Test, sağlamadığı durumlarda ise Mann Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile test edildi. Koşulların sağlanamadığı durumda Monte Carlo simülasyonu uygulandı. Sağkalım analizleri Kaplan Meier Analizi ile yapıldı. Belirleyici faktörler Coz Regresyon Analizi Backward metot ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmaya yaş ortalamaları $63,2 \pm 9,9$ (ortanca=62) yıl olan 47 erkek 26 kadın toplam 73 skuamöz hücreli kanser tanısı olan hasta dahil edildi. Hastaların tütün kullanım oranı %75,3 alkol kullanım oranı %39,7'ydi. Tümör bölgesi %19,2 orofarenks, %80,8'i oral kaviteydi. Hastaların genel özellikleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5: Hastaların genel özellikleri

		Sayı	Yüzde
Cinsiyet	Erkek	47	64,4
	Kadın	26	35,6
Tütün		55	75,3
Alkol		29	39,7
Bölge	Orofarenks	14	19,2
	Oral kavite	59	80,8
Grade	Grade I	6	8,3
	Grade II	50	69,4
	Grade III	16	22,2
T	T1	12	16,4
	T2	33	45,2
	T3	17	23,3
	T4	11	15,1
N	N0	34	46,6
	N1	11	15,1
	N2a	3	4,1
	N2b	10	13,7
	N2c	4	5,5
	N3	10	13,7
M	Nx	1	1,4
	M1	1	1,4
	Mx	72	98,6
Evre	Erken	35	47,9
	Geç	38	52,1
RT		69	94,5
KT		26	35,6
Boyun cerrahi	Yok	10	13,7
	Bilateral boyun	43	58,9
	Parotidektomi	1	1,4
	Sağ boyun diseksiyonu	7	9,6
	Sol boyun diseksiyonu	12	16,4

İki yılı tamamlayan hastaların %15,3'ü ex, %40,3 nüksü. 5 yılın sonunda hastaların %74,5'i ölü, %5,9'u nüksü. Ölen hastaların %76,3'ü tümör, %23,7'si diğer nedenlerle kaybedilmişti.

Takip süresince hastaların nüks oranı %53,4'dü, %39,7 cerrahi sonrası nüks, %1,4 primer RT sonrası nüks, %1,4 primer RT yanıtızsızlığı, %5,5 RT sonrası nüksü. Hastaların nüks oranı %52,8, metastaz oranı %25'ti (Tablo 6).

Tablo 6: Nüks ve metastaz oranları

		Sayı	Yüzde	
2 yıl tamamlayan hastalar (n=72)	Ex	11	15,3	
	Nüks+	29	40,3	
	Nüks-	32	44,4	
5. yılı tamamlayan hastalar (n=51)	Ex	38	74,5	
	Nüks+	3	5,9	
	Nüks-	10	19,6	
Ex nedeni	Tümör	29	76,3	
	Diğer	9	23,7	
Nüks		39	53,4	
	Nüks nedeni	Cerrahi sonrası nüks	29	39,7
		Primer RT sonrası nüks	1	1,4
Primer RT yanıtızsız		1	1,4	
RT sonrası nüks		4	5,5	
Bilinmeyen		4	5,5	
Nüks		38	52,8	
Uzak met		18	25,0	

Hastaların %53,4'ünde p16 pozitifiti. p16 yaygınlığı yüzde 36,6±41,2 (ortanca=%10), yoğunluğu %17,8 zayıf, %20,5 orta, %15,1 kuvvetliydi

		Sayı	Yüzde
p16 Yoğunluk		39	53,4
	Zayıf	13	17,8
	Orta	15	20,5
	Kuvvetli	11	15,1

Orofarenks, oral kavite tümörlerinin yaş ortalamaları, kadın erkek oranları, alkol, tütün kullanım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,972 p=0,118 p=1,000 p=0,343). Sigara içen hastalarda p16 pozitifliği %47,3, içmeyen hastalarda ise %72,2 olarak saptanmıştır. Orofarenks, oral kavite tümörlerinin tümör

özelliklerinde sadece grade oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,023). Orofarenks tümörlerinde grade III oranı, oral kavite tümörlerinde Grade II oranı yüksekti (Tablo 7).

Tablo 7: Oral kavite ve orofarenks tümörlerinin karşılaştırılması

		Ort.±SD (Ortanca)		Ort.±SD (Ortanca)		
Yaş		63,2±6,3 (62,5)		63,1±10,7 (62)		0,972
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet	Erkek	12	85,7	35	59,3	0,118
	Kadın	2	14,3	24	40,7	
Tütün		11	78,6	44	74,6	1,000
Alkol		4	28,6	25	42,4	0,343
Grade	Grade I	1	7,1	5	8,6	0,025
	Grade II	6	42,9	44	75,9	
	Grade III	7	50,0	9	15,5	
T evre	T1	2	14,3	10	16,9	0,272
	T2	7	50,0	26	44,1	
	T3	5	35,7	12	20,3	
	T4	0	0,0	11	18,6	
N evre	N0	3	21,4	31	52,5	0,111
	N1	3	21,4	8	13,6	
	N2a	0	0,0	3	5,1	
	N2b	4	28,6	6	10,2	
	N2c	2	14,3	2	3,4	
	N3	2	14,3	8	13,6	
	Nx	0	0,0	1	1,7	
M evre	M1	0	0,0	1	1,7	1,000
	Mx	14	100,0	58	98,3	
Evre	Erken					0,107
	Geç					
RT		14	100,0	55	93,2	1,000
KT		6	42,9	20	33,9	0,548
Boyun cerrahi	Bilateral Boyun	10	71,4	33	55,9	0,916
	Parotidektomi	0	0,0	1	1,7	
	Sağ Boyun Diseksiyonu	1	7,1	6	10,2	
	Sol Boyun Diseksiyonu	2	14,3	10	16,9	
	Bilinmiyor	1	7,1	9	15,3	

Oral kavite tümörlerinin nüks oranı orofarenks tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,008 p=0,011). Orofarenks, oral kavite tümörlerinin metastaz ve ölüm oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,494 p=1,000)(Tablo 8).

Tablo 8: OK/OF SHK larında nüks metastaz karşılaştırması

		Orofarenks		Oral kavite		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Nüks		3	21,4	36	61,0	0,008
Nüks		3	21,4	35	60,3	0,011
Uzak met		2	14,3	16	27,6	0,494
Ex nedeni	Yaşıyor	10	71,4	25	42,4	1,000
	Tümör	3	21,4	26	44,1	
	Diğer	1	7,1	8	13,6	

Orofarenks, oral kavite tümörlerinin HPV pozitiflik ve pozitif olanlarda yoğunluk oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,756$ $p=0,082$). Orofarenks tümörlerinde HPV pozitif hastalarda yaygınlık yüzdesi oral kavite tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,011$) (Tablo 9).

Tablo 9: p16 pozitifliği

		Orofarenks		Oral kavite		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
p16	Negatif	6	42,9	28	47,5	0,756
	Pozitif	8	57,1	31	52,5	
Yoğunluk	Zayıf	1	12,5	12	38,7	0,082
	Orta	2	25,0	13	41,9	
	Kuvvetli	5	62,5	6	19,4	
		Ort.±SD (Ortanca)		Ort.±SD (Ortanca)		
Yaygınlık (%)		71,4±39,5 (90)		36,6±41,2 (10)		0,011

Nüks olan hastaların tütün, alkol kullanım oranı, oral kavite bölgesi, T evre, geç evre, RT, KT oranı nüks olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,049$ $p=0,008$ $p=0,008$ $p=0,001$ $p=0,007$ $p=0,043$ $p<0,001$) (Tablo 10).

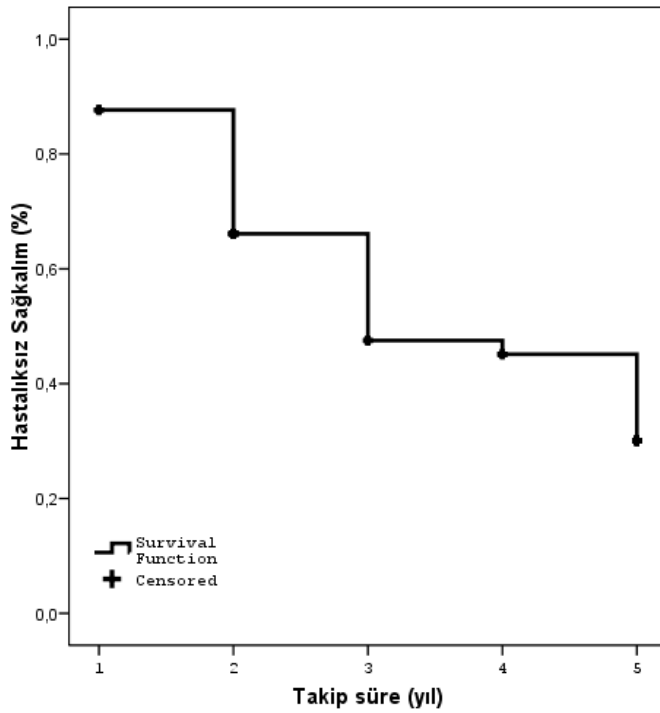
Tablo 10: Nüks olan hastaların özellikleri

		Nüks yok		Nüks var		
		Ort.±SD (Ortanca)		Ort.±SD (Ortanca)		
Takip süre		3,1±1,5 (2,5)		2,4±1,3 (2)		0,056
Yaş		63,5±10,1 (61,5)		62,8±9,9 (63)		0,991
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet	Erkek	19	55,9	28	71,8	0,157
	Kadın	15	44,1	11	28,2	
Tütün		22	64,7	33	84,6	0,049
Alkol		8	23,5	21	53,8	0,008
Bölge	Orofarenks	11	32,4	3	7,7	0,008
	Oral kavite	23	67,6	36	92,3	
Grade	Grade I	4	11,8	2	5,3	0,544
	Grade II	22	64,7	28	73,7	
	Grade III	8	23,5	8	21,1	
T evre	T1	10	29,4	2	5,1	<0,001
	T2	17	50,0	16	41,0	
	T3	7	20,6	10	25,6	
	T4	0	0,0	11	28,2	
N evre	N0	17	50,0	17	43,6	0,593
	N1	5	14,7	6	15,4	
	N2a	2	5,9	1	2,6	
	N2b	5	14,7	5	12,8	
	N2c	2	5,9	2	5,1	
	N3	2	5,9	8	20,5	
M evre	Nx	1	2,9	0	0,0	1,000
	M1	0	0,0	1	2,6	
Evre	Mx	34	100	38	97,4	0,007
	Erken	22	64,7	13	33,3	
RT	Geç	12	35,3	26	66,7	0,043
		30	88,2	39	100,0	
KT		4	11,8	22	56,4	<0,001
Boyun cerrahi	Bilateral Boyun	19	55,9	24	61,5	0,554
	Parotidektomi	0	0,0	1	2,6	
	Sağ Boyun Diseksiyonu	3	8,8	4	10,3	
	Sol Boyun Diseksiyonu	8	23,5	4	10,3	
	Bilinmiyor	4	11,8	6	15,4	

Takipte hastaliksız sağkalım 1 yıllık %87,7 2 yıllık %66,1, 3 yıllık %47,5, 5 yıllık %30,1'di. Hastaliksız sağkalım süre medyan değeri 3 yıldır (%95 CI 1,9-4,1 yıl)(Tablo 11).

Tablo 11: Hastaliksız sağkalım oranları

		Median (%95 CI)
Hastaliksız sağkalım süre		3 (1,917-4,083)
		Yüzde
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	87,7
	2 yıllık	66,1
	3 yıllık	47,5
	5 yıllık	30,1



Oral kavite tümörlerinin hastaliksız sağkalım oranı orofarenks tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,049$) (Tablo 12).

Tablo 12: OK/OF hastaliksız sağkalım oranlarının karşılaştırılması

		Orofarenks	Oral kavite	
		Median (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Hastaliksız sağkalım süre		-	3 (2,243-3,757)	0,049
		Yüzde	Yüzde	
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	92,9	86,4	
	2 yıllık	85,1	61,7	
	3 yıllık	68,1	43,4	
	5 yıllık	68,1	23,9	

Geç evre tümörlerin hastaliksız sağkalım oranı erken evre tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,009$) (Tablo 13).

Tablo 13: Geç evre/erken evre tümörlerin karşılaştırılması

	Erken Evre	Geç evre	
	Median (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Hastaliksız sağkalım süre (yıl)	5 (-)	3 (2,272-3,728)	0,009
	Yüzde		
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	94,3	81,6
	2 yıllık	79,6	53,4
	3 yıllık	60,8	35,6
	5 yıllık	45,6	17,8

HPV pozitif negatif tümörlerin hastaliksız sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,060$)(Tablo 14)

Tablo 14: p16 pozitifliği ile hastaliksız sağkalım ilişkisi

	p16 (-)	p16 (+)	
	Median (%95 CI)	Median (%95 CI)	p
Hastaliksız sağkalım süre (yıl)	3 (2,380-3,620)	5 (3,736-6,264)	0,060
	Yüzde		
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	82,4	92,3
	2 yıllık	61,8	69,9
	3 yıllık	32,9	69,9
	5 yıllık	16,5	41,9

Nüks üzerine HPV varlığı, yaygınlığı ve yoğunluğu yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, tümör ergen geç evre varlığı ile birlikte incelendiğinde nüksü belirleyen en önemli faktör olarak oral kavite ve geç evre tümörü saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Nüks için risk faktörleri

	p	HR	%95 CI	
Bölge (oral kavite)	0,043	3,407	1,041	11,151
Evre (geç)	0,008	2,472	1,264	4,836

Ölüm olan hastaların yaş ortalaması, T evre, RT ve bilateral boyun cerrahisi oranı yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,046$ $p=0,024$ $p=0,048$ $p=0,008$) (Tablo 16).

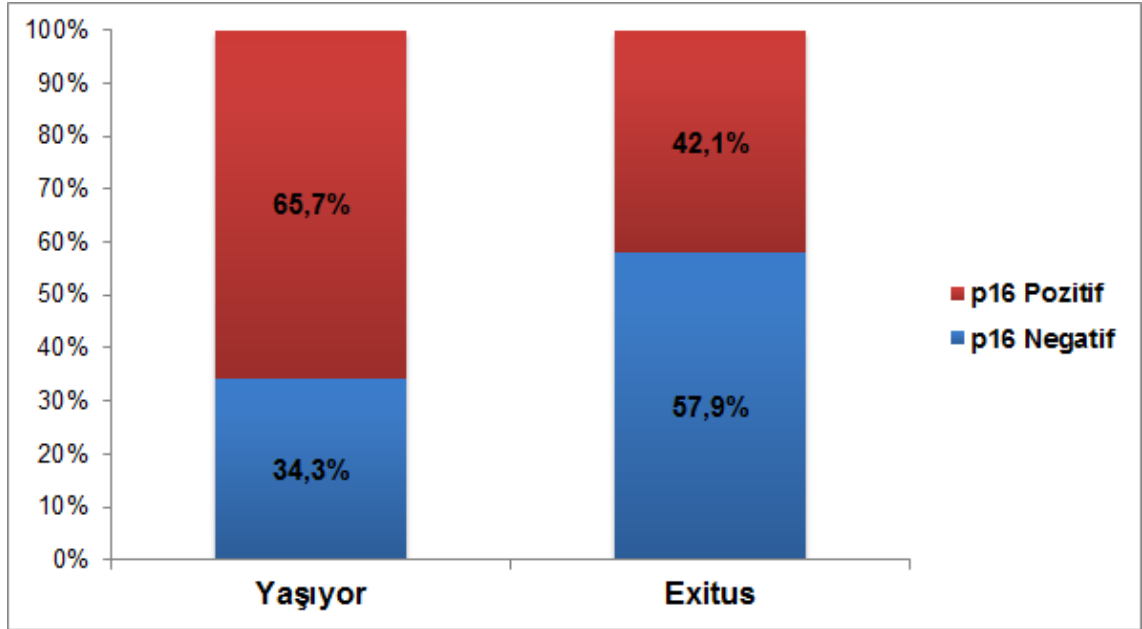
Tablo 16: Ölüm nedenleri

		Yaşiyor		Ölüm		
		Ort.±SD (Ortanca)		Ort.±SD (Ortanca)		
Takip süre		3,1±1,5 (2)		2,4±1,2 (2)		0,073
Yaş		60,6±9,2 (61)		65,5±10,1 (65,5)		0,046
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Cinsiyet	Erkek	23	65,7	24	63,2	0,820
	Kadın	12	34,3	14	36,8	
Tütün		27	77,1	28	73,7	0,732
Alkol		11	31,4	18	47,4	0,164
Bölge	Orofarenks	10	28,6	4	10,5	0,050
	Oral kavite	25	71,4	34	89,5	
Grade	Grade I	2	5,9	4	10,8	0,860
	Grade II	25	73,5	25	67,6	
	Grade III	7	20,6	8	21,6	
T evre	T1	10	28,6	2	5,3	0,036
	T2	12	34,3	21	55,3	
	T3	9	25,7	8	21,1	
	T4	0	0,0	7	18,4	
N evre	N0	20	57,1	14	36,8	0,484
	N1	5	14,3	6	15,8	
	N2a	0	0,0	3	7,9	
	N2b	4	11,4	6	15,8	
	N2c	2	5,7	2	5,3	
	N3	4	11,4	6	15,8	
	Nx	0	0,0	1	2,6	
M evre	M1	1	2,9	0	0,0	0,479
	Mx	34	97,1	38	100,0	
Evre	Erken	18	51,4	17	44,7	0,567
	Geç	17	48,6	21	55,3	
RT		31	88,6	38	100,0	0,048
KT		9	25,7	17	44,7	0,090
Boyun cerrahi	Bilateral Boyun	17	48,6	26	68,4	0,008
	Parotidektomi	0	0,0	1	2,6	
	Sağ Boyun Diseksiyonu	3	8,6	4	10,5	
	Sol Boyun Diseksiyonu	11	31,4	1	2,6	
	Bilinmiyor	4	11,4	6	15,8	

Ölen hastaların p16 pozitiflik oranı yaşayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,043) (Tablo 17).

Tablo 17: Ölüm ile p16 pozitifliği ilişkisi

		Yaşıyor		Ölüm		
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
p16	Negatif	12	34,3	22	57,9	0,043
	Pozitif	23	65,7	16	42,1	
Yoğunluk	Zayıf	6	26,1	7	43,8	0,434
	Orta	9	39,1	6	37,5	
	Kuvvetli	8	34,8	3	18,8	
		Ort.±SD (Ortanca)		Ort.±SD (Ortanca)		
Yaygınlık (%)		44,4±42,3 (20)		25,4±38,0 (5)		0,200



Takipte genel sağkalım 1 yıllık %87,7 2 yıllık %69, 3 yıllık %47,4, 4 yıllık %32,3'dü. Hastalısız sağkalım süre medyan değeri 3 yıldır (%95 CI 2,1-3,9 yıl) (Tablo 18).

Tablo 18: Hastaliksız sağkalım

		Median (%95 CI)
Hastaliksız sağkalım süre		3 (2,070-3,930)
		Yüzde
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	87,7
	2 yıllık	69,0
	3 yıllık	47,4
	5 yıllık	32,3

Oral kavite tümörleri ile orofarenks tümörleri genel sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,176$) (Tablo 19).

Tablo 19: OK/OF SHK genel sağkalım karşılaştırması

		Orofarenks	Oral kavite	p
		Median (%95 CI)	Median (%95 CI)	
Genel sağkalım süre		-	3 (1,965-4,035)	0,176
		Yüzde	Yüzde	
Genel sağkalım oran	1 yıllık	92,9	86,4	
	2 yıllık	85,1	65,3	
	3 yıllık	51,1	45,9	
	5 yıllık	51,1	28,4	

p16 (-) olan hastaların genel sağkalım oranı HPV pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,039$). Sağkalım üzerine HPV varlığı, yaygınlığı ve yoğunluğu, yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, tümör erken-geç evre, nüks, metastaz varlığı ile birlikte incelendiğinde sağkalımı belirleyen en önemli faktör nüks olarak saptandı (Tablo 20).

Tablo 20 : Genel sağkalım, HPV ile ilişkisi

		p16 (-)	p16 (+)	p
		Median (%95 CI)	Median (%95 CI)	
Hastaliksız sağkalım süre (yıl)		3 (2,485-3,515)	5 (-)	0,039
		Yüzde	Yüzde	
Hastaliksız sağkalım oran	1 yıllık	82,4	92,3	
	2 yıllık	67,6	69,9	
	3 yıllık	31,6	61,7	
	5 yıllık	12,6	48,6	

	p	HR	%95 CI	
Yaş	0,054	1,035	0,999	1,072
Nüks	<0,001	4,445	2,066	9,561

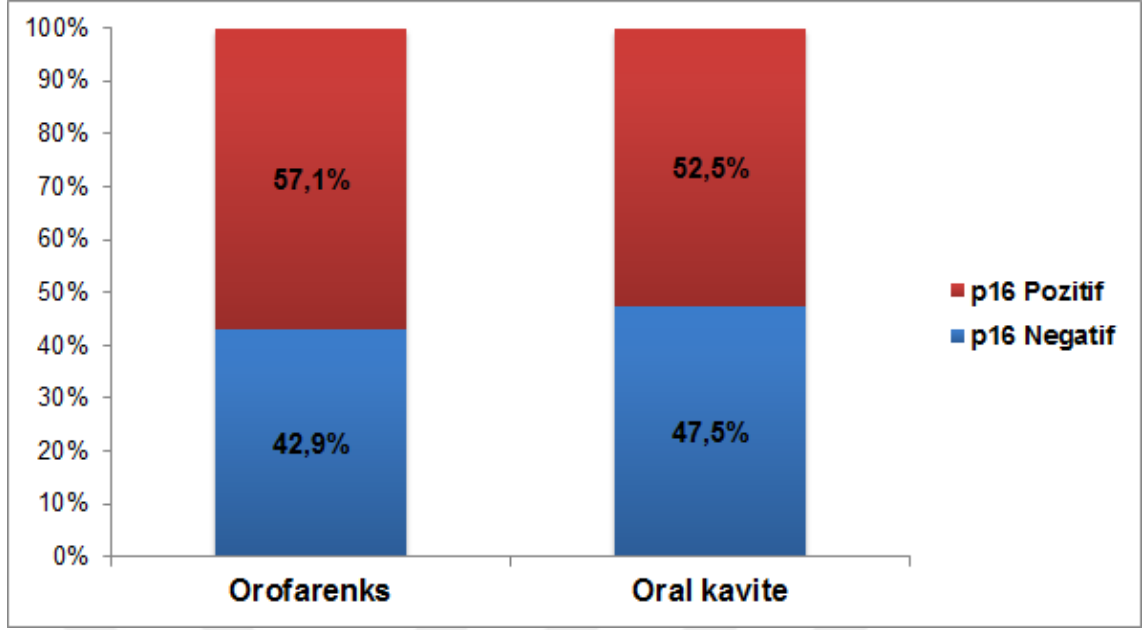
5. TARTIŞMA

OK/OF SHK leri baş boyun kanserleri arasında en sık görülen iki subgruptur. Buna karşılık Türkiye’de bilindiği üzere en sık görülen BBK larenkstir. Dünya genelinde yıllık yaklaşık 263.900 yeni vaka ve 128.000 ölüm (2008) olan bu tümörler genellikle etyolojik olarak tütün, tütün ürünleri ve alkol kullanımı ile ilişkilendirilmektedir. Geçtiğimiz otuz yılda özellikle gelişmiş ülkelerde sigara tüketiminin azalması ve toplum bilinçlenmesi ile SHBBK lerin genel insidansında bir düşüş gözlenmiştir. Ancak bu düşüşle beraber HPV enfeksiyonuna bağlı özellikle OFSHK lerde epidemik bir artış gözlenmiştir. Bir çalışmada 2030 yılında saptanan baş boyun kanserlerinin yarısının HPV ilişkili olacağı öngörülmüştür(106).Tütüne bağlı SHBBK lerin aksine bu yeni OFSHK tanılı hastalar tütün tüketimi olmayan, görece genç, alkol kullanmayan popülasyondandır. Bu hastalarda HPV pozitifliği saptanmış olup HPV nin özellikle servikal kanserde malign transformasyonu tetiklediği düşünüldünce etyolojide suçlanması en muhtemel sebeptir. HPV nin baş boyun bölgesinde malign transformasyona nasıl yol açtığı henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak HPV ilişkili baş boyun kanserleri ile ilgili epidemiyolojik, etyolojik, klinik ve tedaviye yönelik araştırmalar gerektiği açıktır.

OF SHK özellikle son dekatlarda Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Avusturalya’da artış göstermiştir. Vakaların yaklaşık % 25 i HPV ilişkilidir. HPV negatif OF SHK lerde azalma ile beraber HPV pozitiflerde katlanma düzeyinde artış mevcuttur. Son dönemlerde yapılan çeşitli çalışmalara göre Japonya’da popülasyonun %0.6 sı, Amerika Birleşik Devletlerinde %6.9 u, Avusturalya’da %2.3 ü, İsveç’te ise %9.3 ü HPV ile enfektedir (107). Bu veriler henüz Asya, Afrika ve güney Amerika’da gözlenmemiştir. Bu alanlarda ise tütün ve alkol tüketiminin hala yüksek olması, farklı kültürel ve seksüel pratiklere sahip olmaları, ya da veri kayıtlarındaki eksiklikler nedeni ile bu ülkelerde henüz bu şekilde bir eğilim bulgusu gözlenmemiştir. .Bizim çalışmamızda 3. Basamak bir sağlık merkezi olması dolayısı ile kliniğimiz hastalarının epidemiyolojik analizi önemlidir. Ülkemizde resmi olmayan verilere göre tütün kullanımı 2000 li yıllarda erişkinlerin %43 ünü kapsarken, 2012 de %34 e kadar gerilemiş olup sağlık bakanlığı ve sivil toplum örgütleri tarafından sigara karşıtı kampanyalara önem verilmektedir. Bununla birlikte çalışmamıza konu olan hastaların tütün kullanım oranı %75,3 alkol kullanım oranı %39,7’ydi, HPV varlığı ise %53.4

olarak saptanmıştı. Bu nedenle HPV varlığı bağımsız bir prognostik faktör olarak çok ön plana çıkamamaktadır, bununla beraber çalışmamızda sigara içen hastalarda p16 pozitifliği %47,3, içmeyen hastalarda ise %72,2 olarak saptanmıştır. p16 pozitifliğinin sigara kullanımı olmayan hasta grubunda yoğunlaşması dikkat çekicidir.

Orofarenks tümörlerinde HPV nin oynadığı rol konusunda yazarların çoğu hemfikirdir. Ancak oral kavite SHK lerinde HPV nin rolü çelişkilidir, pek çok yazar tarafından baş boyun bölgesindeki diğer mukozal alanlar kadar az risk taşıdığı iddia edilir. Ancak HPV nin oral sıvı ve orofarenkste bulunup yerleşmesi oral kaviteyi de şüpheli bir alan haline getirmektedir. Amerika da yapılan iki çalışmada 40 yaş altı sigara içmeyen bireyler arasında yaygınlaşan dil kanseri için HPV suçlanmıştır (108,109). Bununla beraber 2014 yılında sigara içmeyen lateral dil kanseri tanılı 78 hastalık olgu serisinde sadece 9 hastada HPV pozitifliği saptanmıştır (110). Ancak çeşitli çalışmalarda oral kavite kanserleri için %0 ila %100 e varan çelişkili veriler mevcuttur (110). Bu nedenle bizim vaka serimizi de sunmamız önem arz etmektedir. Bizim çalışmamızda orofarenks, oral kavite tümörlerinin yaş ortalamaları, kadın erkek oranları, alkol, tütün kullanım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,972 p=0,118 p=1,000 p=0,343). Orofarenks ve oral kavite tümörleri karşılaştırıldığında, bu tümörler arasında p16 pozitifliği ve pozitif olanlarda boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ancak orofarenks tümörlerinde p16 pozitif hasta oranı daha fazla olarak saptandı (p=0,756 p=0,082) (Şekil 8). Orofarenks tümörlerinde p16 pozitif hastalarda yaygınlık yüzdesi oral kavite tümörlerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,011). Çalışmamızda orofarenks kanserli hastaların %57.1'inde p16 pozitifliğ tespit edilmişken bu oran oral kavite kanseri olan hastalarda %52.5'ti. Bu veriler p16 pozitifliğinin oral kavite tümörlerinde de bulunabileceğine dair sinyal vermektedir. Oral kavite SHK'lerinde daha önce yapılan çalışmalarda p16 pozitifliği %11 olarak ifade edilmiş ve güncel literatüre göre oral kavite SHK lerinde rutin HPV varlığının araştırılmasına gerek olmadığı belirtilmiştir (110,111). Bizim çalışmamızda oral kavite tümörlerinde azımsanmayacak bir oranda p16 pozitifliği saptandığından oral kavite tümörlerinin etyopatogenezinde HPV'nin rolünün kabul görenden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ve iddamız daha geniş klinik seriler oluşturarak popülasyonumuzda özellikle oral kavite kanserlerinde insidans ve prevelans üzerine çalışmalar yapmak yönündedir.



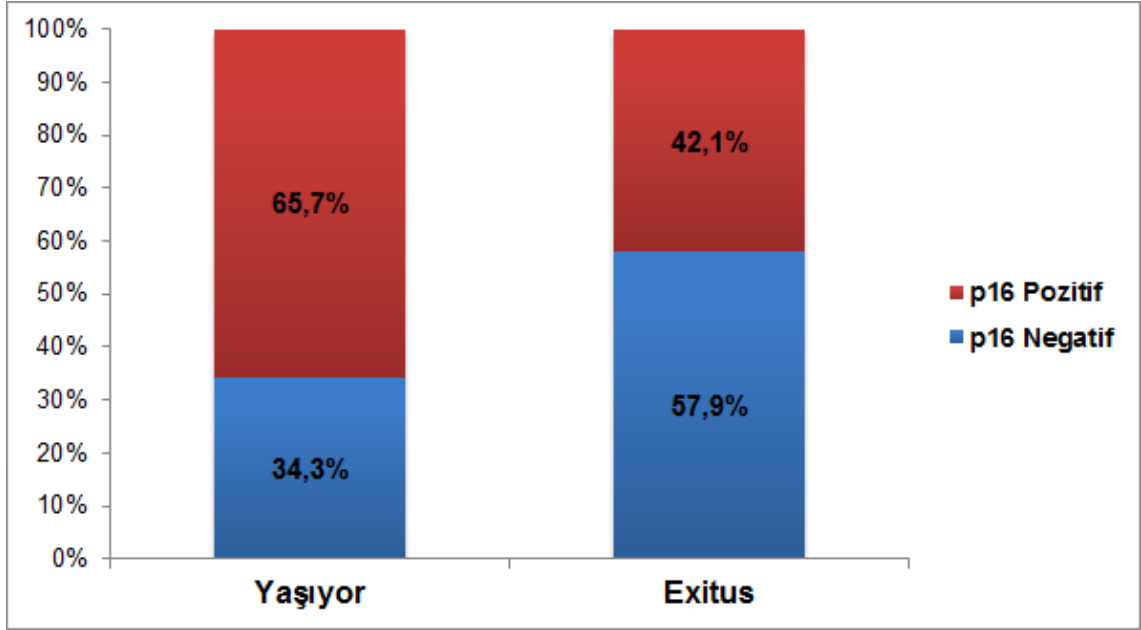
Şekil 8: Oropharens ve oral kavite tümörlerinde HPV oranları

HPV nin baş boyun kanserleri ile olan ilişkisinin tespit edilmesinden beri etyolojik çalışmalar devam etmektedir. En bilinen iki bulaşma yolu seksüel yol ve deri yoluyladır. Özellikle kadınlarda seksüel alışkanlıklar, sigara kullanımı HPV pozitifliği ile serviks kanseri arasındaki ilişki kaçınılmaz bir şekilde ortaya konduğundan oral HPV enfeksiyonunda da benzer bağlantılar araştırılmaktadır. D' Souza ve arkadaşları tarafından yapılan 2009 tarihli bir çalışmada seksüel davranışlar ile HPV arasındaki ilişki araştırılmış, BBSHK tanısı olmayan 332 kontrol hastası ve üniversite çağında olan 210 erkek üzerinde anket ve oral HPV tayini yapılmış, oral seks ve derin öpüşmenin oral HPV enfeksiyonu ile ilişkili, partner sayısı ile de korele olduğu saptanmıştır (77). Aynı çalışmada vaginal partner sayısı ile oral HPV enfeksiyonu arasındaki ilişki şaibeli bulunmuştur. Oral HPV enfeksiyonu erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Bunun yanında son dekatlarda yükselen yeni HPV pozitif OFSHK hastalarının tipik olarak orta yaşlı, yüksek sosyoekonomik seviyeden, multipl oral/vaginal/anogenital seks partnerli beyaz erkekler olduğu iddia edilmektedir. Bununla beraber 2015 tarihli bir başka çalışmada, özellikle erkeklerle seks yapan erkeklerde oral HPV enfeksiyonu ile anogenital HPV varlığı arasında ilişki saptanamamıştır (78). Güncel durumda seksüel alışkanlıklarla oral HPV enfeksiyonu arasında bir korelasyon mevcuttur. Ancak bu durumun kanıtlanması için daha ileri, özellikle geniş vaka serileri ile prospektif analizler yapılmasına ihtiyaç vardır. HPV nin oral kavitede bulunmasının maligniteye yol açtığı

henüz kesin olarak kanıtlanabilmiş değildir. Belki de immün sistemin enfeksiyonu ekarte edememesi ile ilgili bir durum karsinogenezi tetiklemektedir. Bunun dışında sigara kullanımı ve genetik özellikler de önemli bir rol oynamaktadır. Yüksek riskli HPV enfeksiyonunun seksüel bulaşma ile mukozaya yerleşip orofarenks/oral kavite malignitesine yol açtığına kanıtlanması durumunda HPV aşılarının erkek popülasyonuna da uygulanması gündeme gelebilecektir.

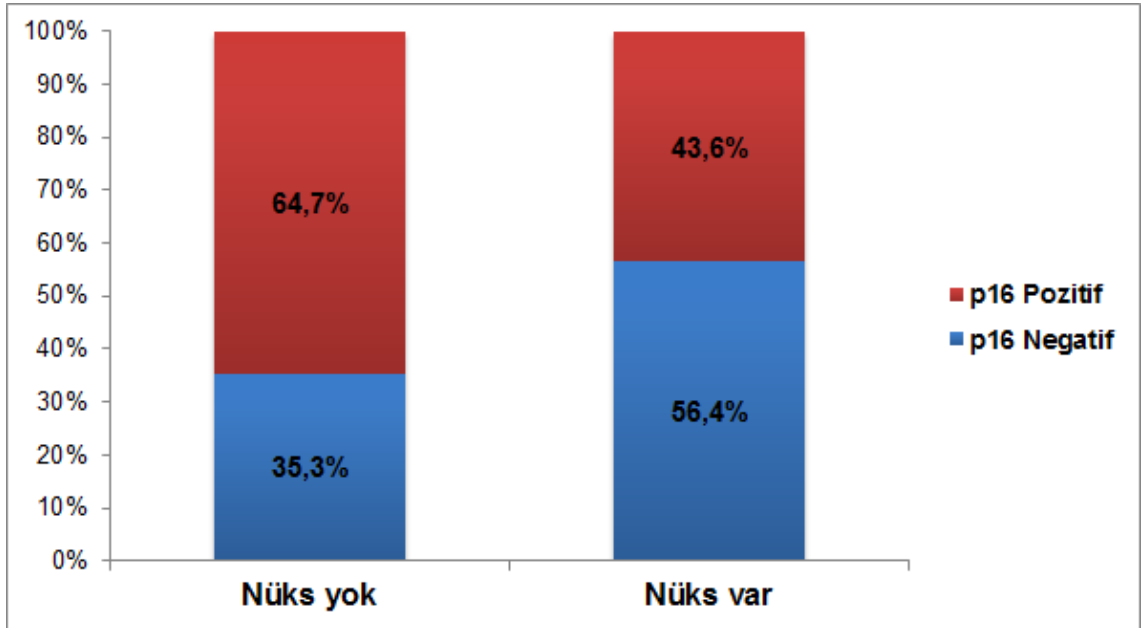
HPV pozitif OFSHK leri ile yapılan çalışmalarda bu tümörlerin tedavi yanıtının daha iyi olduğu, nüks oranlarının daha düşük olduğu ve hastalısız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu iddia edilmiştir (112, 113, 114,115). Bizim çalışmamızda sağkalım üzerine HPV varlığı, yaygınlığı ve yoğunluğu, yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, tümör evresi, nüks, metastaz varlığı ile birlikte incelendiğinde sağkalımı belirleyen en önemli faktör nüks olarak saptandı. Nüks üzerine HPV varlığı, yaygınlığı ve yoğunluğu, yaş, cinsiyet, tümör yeri, grade, tümör evresi ile birlikte incelendiğinde nüksü belirleyen en önemli faktör olarak oral kavite tümörü ve geç evre tümör saptandı. HPV pozitif veya negatif tümörü olan hastalarda nüks veya hastalısız sağkalım açısından da istatistiksel bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte genel sağkalım üzerine HPV istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde olumlu etkilidir. P16 negatif olan hastaların genel sağkalım oranı p16 pozitif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,039$). Takipte tümör nedeni ile ölüm olan hastaların daha çoğunlukla p16 hastalar olduğu saptanmıştır (Şekil 9). Ayrıca oral kavite ve orofarenks tümörleri karşılaştırıldığında bu bilgi değişmemektedir. Bu bulgu şu açıdan önemlidir: Eğer HPV pozitifliği sağkalımı hem oral kavite hem de orofarenks tümörlerinde etkiliyor ise her iki tümörde de tedavi planlaması yapılır iken HPV tayini yapıp organ koruyucu yaklaşımlar, survinin daha uzun olacağı öngörülerek yaşam kalitesinin hesaba katılması gibi konular ön plana çıkabilecektir. Özellikle hastalığın seyrinin HPV pozitifliği ile değişip değişmediğini ortaya koyabilecek geniş vaka serilerine ihtiyaç vardır. Bizim serimizde nüks, metastaz gibi faktörler veya hastalısız sağkalım HPV varlığı ile değişmemiş olmakla beraber HPV pozitif hastaların survisi daha uzundur. Bir çalışmada bunun HPV pozitif hastaların daha genç olması ile ilişkisi olabileceği iddia edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızda HPV pozitif ve negatif hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu nedenle tümörün biyolojik davranışının farklı olabileceği

düşünülmekle beraber, HPV ile baş boyun kanserleri arasındaki ilişki henüz net olarak tanımlanamamıştır.



Şekil 9: Ölüm oranları ile p16 pozitifliğinin karşılaştırılması

Son olarak nüks saptanan hastaların istatistiksel olarak anlamlı olmasa dahi, HPV negatif hastalarda nüks oranlarının p16 pozitif hastalara göre daha fazla olduğu gözlenmiştir(Şekil 10).



Şekil 10 : Nüks oranları ile p16 pozitifliğinin karşılaştırılması

Bütün bu veriler birlikte incelendiğinde çalışmamız güncel literatürle uyumlu olup HPV pozitifliğinin survide daha iyi sonuçlar doğurduğu gözlenmiştir.



6. SONUÇ

HPV son dekatlarda etyolojik olarak baş ve boyun kanserlerinde en çok tartışılan unsurlardan biridir ve popülaritesi artarak devam edecekmış gibi görünmektedir. HPV ile ilgili olarak hala yanıt bekleyen sorular mevcuttur. Öncelikle BBSHK lerde malignite ile ilişkisinin açık bir şekilde ortaya konması gerekmekte, geniş vaka serileri ile seksüel alışkanlıklar, sigara kullanımı ile ilişkisinin tanımlanması, gerekirse tanı ve tedavi protokollerinde HPV dikkate alınarak değişiklik yapılması durumunun göze alınması gerekmektedir.

Cerrahpaşa KBB anabilim dalına son 7 yılda başvuran ve tedavisi düzenlenen hastaların % 50 sinden fazlasının HPV pozitif olması özellikle gelişmiş ülkelerde bulunan HPV pozitif kanser insidansı artış eğiliminin ülkemizde de olabileceğini göstermektedir.

HPV pozitifliği oranının orofarenks/ oral kavite tümörlerinde benzer olması, oral kavitenin de HPV pozitif tümörler açısından riskli bir bölge olduğuna dikkat çekmektedir. Son olarak HPV pozitif tümörlerin genel sağkalımı daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu veri de tanı ve tedavi protokollerinde HPV pozitifliğinin özellikle oral kavite ve orofarenks SHK lerinde rutin bir tetkik olarak kullanıma girmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Clayman, G.L., Lippman, S.M., Laramore, G.E. ve Hong, W.K. (2000). Neoplasms of the head and neck. İcinde Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei. (Ed.). *Cancer Medicine*. London: BC Decker Inc; 1173-220.
2. Mayne, S.T. ve Lippman S.M. (2001). Retinoids, caretenoids, and micronutrients. İcinde De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (Ed.). *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: JB Lippincott; 575-589.
3. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2010; 60(5):277–300.
4. American Cancer Society (2012). *Cancer Facts and Figures 2012* . Atlanta, GA: American Cancer So-ciety. Retrieved December 26, 2012.
5. Sturgis EM. International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium: Update No. 11. *Head Neck*. 2013 May 16. doi: 10.1002/hed.23375. [Epub ahead of print]PubMed PMID: 23681964.
6. American Cancer SOciety. *Cancer Facts and Figu-res-2002*. Atlanta: American Cancer Society,2002.
7. Miller BA, Kolonel LN, Bernstein L, et al. Racial/ethnic patterns of cancer in the United States 1988-1992, Bethesda: National Cancer Institute. NIH Pub. No. 96-4104,1996.
8. Wahlberg PC, Andersson KE, Biorklund AT, et al. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of inci-dence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck* 1998;20(8):714-9.
9. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC Cancer Base No.5. Lyon: IARC Press,2001.
10. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of can-cer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516. PubMed PMID: 21351269.

11. Devessa, S.S., Blot W.J., Stone, B.J., Miller, B.A., Tarone, R.E. ve Fraumeni, J.F. (1995). Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst*, **87**, 175-182.
12. Mork, J., Moller B. ve Glatte, E. (1999). Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population based study. *Oral Oncol*, **35**, 360-367.
13. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, et al. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE-the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Oral Oncol* 2009; 45: 743-6.
14. Mehenna H, Paler V, West CML, Nutting C. Head and Neck Cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ* 2010; 341: 663-6.
15. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. The unknown primary. Million RR, Cassisi NJ (editörler). *Management of Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach* Lippincott, Philadelphia. 1994; pp. 311-320.
16. Koh HK, Kannler C, Geller AC. Cancer prevention: preventing tobacco-related cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th edition. Philadelphia: JB Lippincott, 2001: 549-60.
17. Moore C, Catlin D. Anatomic origins and locations of oral cancer. *Am J Surg* 1967;1145:510. 26. Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young White males (letter). *N Engl J Med* 1986;315:647.
18. Chen K, Katz RV, Krutchkoff KJ. Intraoral squamous cell carcinoma: epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. *Cancer* 1990;66:1288.
19. Depue RH. Rising mortality from cancer of the tongue in young White males (letter). *N Engl J Med* 1986;315:647.
20. Cullen JW, Blot W, Henning Field J, et al. Health consequence of using smokeless tobacco. Summary of the Advisory Committee's Report to the Surgeon General. *Public Health Rep* 1986;101:355-73.
21. Winn DM, Blot WJ, Shy CM, et al. Snuff dipping and oral cancer among woman in the southern United States. *N Engl J Med* 1981;304:745.

22. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282.
23. Tavani A, Negri E, Franceschi S, et al. Attributable risks for laryngeal cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:121-5.
30. Erisen L, Basut O, Tezel I, et al. Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *JEPTO* 1996;15:225-9.
24. Erisen L, Basut O, Tezel I, et al. Regional epidemiological features of lip, oral cavity, and oropharyngeal cancer. *JEPTO* 1996;15:225-9.
25. Donald PJ. Marijuana smoking-possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Oto-laryngol Head Neck Surg* 1986;94:517.
26. Galli J, Cammarota G, Calo L, et al. The role of acid and alkaline reflux in laryngeal squamous cell carcinoma. *Laryngoscope* 2002; 112(10): 1861-5.
27. El-Serag HB, Hepworth EJ, Lee P, et al. Gastroesophageal reflux disease is a risk factor for laryngeal and pharyngeal cancer. *Am J Gastroenterology* 2001;96:2013-8.
28. Fey SJ, Larsen PM: DNA viruses and human cancer. *Cancer Lett* 1988;41:1.
29. Shilitoe EJ, Hwang CB, Silverman S Jr, et al. Examination of oral cancer tissue for the presence of the proteins ICP4, ICP5, ICP6, ICP8 and gB of herpes simplex virus type 1. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:371.
30. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294–4301.
31. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. 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(6):407–420.
32. Brachman DG, Graves D, Vokes E, et al. Occurrence of p53 gene deletions and human papilloma virus infection in human head and neck cancer. *Cancer Res* 1992;52:4832.

33. Almadori G, Galli J, Cadoni G, et al. Human papillomavirus infection and cyclin D1 gene amplification in laryngeal squamous cell carcinoma: biologic function and clinical significance. *Head Neck* 2002;24:597-604.
34. Ringborg U, Henle G, et al. Epstein-Barr Virus-specific serodiagnostic tests in carcinomas of the head and neck. *Cancer* 1983;52:1237.
35. Ning JP, Yu MC, Wang QS, et al. Consumption of salted fish and other risk factors for nasopharyngeal carcinoma (NPC) in Tianjin, a low-risk region for NPC in the People's Republic of China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:291.
36. Epstein MA. Vaccination against Epstein-Barr virus: current progress and future strategies. *Lancet* 1986;1:1425.
37. Zeng Y. Seroepidemiological studies on nasopharyngeal carcinoma in China. *Adv Cancer Res* 1985;44:121.
38. Barton RT, Hogetveit AC, Nickel-related cancers of the respiratory tract. *Cancer* 1980;45:3061.
39. Riechelmann H. Occupational exposure and cancer of the oral cavity and pharynx. *Laryngorhinotologie* 2002;81(8):573-9.
40. Egeli U, Ozkan L, Tunca B, et al. The relationship between genetic susceptibility to head and neck cancer with the expression of common fragile sites. *Head Neck* 2000;22(6):591-8.
41. Elci OC, Akpinar-Elci M, Blair A, et al. Occupational dust exposure and the risk of laryngeal cancer in Turkey. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:278-84.
42. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. *Clin Otolaryngol* 2001;26:442-6.
43. Chan CK, Gee JBL. Asbestos exposure and laryngeal cancers: an analysis of the epidemiologic evidence. *J Occup Med* 1988;30:23.
44. Zheng W, Blot WJ, Shu XO et al. Diet and other risk factors for laryngeal cancer in Shanghai, China. *Am J Epidemiology* 1992;136:178-91

45. Muscat JE, Wynder EL. Tobacco, alcohol, asbestos and occupational risk factors for laryngeal cancer. *Cancer* 1992;69:2244-51.
46. Ron E. Ionizing radiation and cancer risk; evidence from epidemiology. *Radiat Res* 1998; 150(5Suppl):S30-41.
47. Winn DM, Ziegler RG, Pickle LW, et al. Diet in the etiology of oral and pharyngeal cancer among women from the southern United States. *Cancer Res* 1984;44:1216.
48. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study in Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2002;20:355-60.
49. Connors JM, Jacobs C. Nasopharyngeal carcinoma: relationship to Epstein-Barr virus and treatment with interferon. In: Jacobs C, editor. *Cancers of the head and neck*. Boston: Martinus Nijhoff, 1987;167-75.
50. Yu MC. Diet and nasopharyngeal carcinoma. *FEMS Microbiol Immunol* 1990;2(4):235-42.
51. www.bbkanser.net.
52. Farrag TY, Lin FR, Cummings CW, et al. Importance of routine evaluation of the thyroid gland prior to open partial laryngectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132:1047-51.
53. Alvi A, Myers EN, Johnson JT. Cancer of the oral cavity. In: Myers EN, Suen JY, eds. *Cancer of the Head and Neck*, 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:321-60.
54. Backer SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE eds. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2nd ed. St Louis: Mosby year book, Inc, 1993:1248-305.
55. Shack RB. Carcinoma of the tongue and tonsil (oropharynx). *Surg Clin North Am* 1986;83-96.
56. McGuirt WF, Johnson JT, Myers EN, et al. Floor of Mouth Carcinoma. The management of the clinically negative neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:278-82.

57. Brady LW, Heilmann HP, Molls M, et al. Decision Making In Radiation Oncology Vol 1. First Edition. Berlin, Springer, 2011; 75-85.
58. Mendenhall WM, Million R R , Stringer S P , Cassisi N J . Squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a review emphasizing the University of Florida philosophy. South Med J 1999; 92: 385–93.
59. Yilmaz T , Hosal AS, Gedikoglu G, Kaya S . Prognostic significance of histopathological parameters in cancer of the larynx. Eur Arch Otorhinolaryngol 1999; 256:139–44.
60. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Mancuso AA, Villaret DB, Robbins KT. Larynx. In: Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmid-Ullrich RK. (eds), Principles and Practice of Radiation Oncology (4th ed), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2004, pp.1094–116.
61. Beasley NJ, Gullane PJ. Cancer of the Larynx, Paranasal Sinuses, and Temporal Bone. In: Lee KJ (eds), Essential Otolaryngology: Head & Neck Surgery (8th ed), McGraw-Hill, USA 2002 pp. 596–616.
62. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey. Scand J Work Environ Health 2001; 27:233–39.
63. Sessions R B , Harrison L B , Forastiere A A . Tumors of the larynx and hypopharynx. In: DeVita VT, Hellman S , Rosenberg SA (eds), Cancer: Principles and Practice of Oncology (6th ed), Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia 2001, pp. 861–85.
64. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med 1993; 328:159–63.
65. Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi. P. Janfaza at al, syf:549.
66. Ferlay, J., H. R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D. M. Parkin. 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int. J. Cancer 127:2893–2917

67. Jemal, A., F. Bray, M. M. Center, J. Ferlay, E. Ward, and D. Forman. 2011. Global cancer statistics. *CA Cancer J.Clin.* 61:69–90.
68. Sturgis, E. M., and P. M. Cinciripini. 2007. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer* 110:1429–1435.
69. Combes, J.-D., and S. Franceschi. 2014. Role of human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers. *Oral Oncol.* 50:370–379.
70. Vidal, L., and M. L. Gillison. 2008. Humanpapillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 22:1125–1142.
71. zur Hausen H. Condylomata acuminata and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
72. Patterson BK, human papillomaviruses, In *manuel of clinical microbiology*,ed Murray PR,^{9th} ed, asm. Press, Washington 1601-11;2007
73. Center for Disease Control and Prevention. HPV. <http://www.cdc.gov/hpv> [erişim tarihi: 06.11.2014]
74. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18–30 years. *Sex Transm Dis* 2012;39:559–66.
75. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *JAMA* 2012;307:693–703.
76. Bajos N, Bozon M, Beltzer N, et al. Changes in sexual behaviours: from secular trends to public health policies. *AIDS* 2010;24:1185–91.
77. D’Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199:1263–9.
78. Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: prevalence and lack of anogenital concordance King EM, Gilson R, Beddows S, et al. *Sex Transm Infect* 2015;91: 284–286..

79. Human papillomavirus status of head and neck cancer as determined in cytologic specimens using the hybrid-capture 2 assay David F. Smith , Zahra Maleki , Diarmuid Coughlan , Zhen Gooi *Oral Oncology* 50 (2014) 600–604
80. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *J Virol* 2004; 324(1): 17-27.
81. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(5): 342-50.
82. Leto MG, Santos Júnior GF, Porro AM, Tomimori J. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011; 86(2): 306-17.
83. Hubbert NL, Sedman SA, Schiller JT. Human papillomavirus type 16 E6 increases the degradation rate of p53 in human keratinocytes. *J Virol* 1992; 66(10): 6237-41
84. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev* 2004; 68(2): 362-72.
85. Yim EK, Park JS. The role of HPV E6 and E7 oncoproteins in HPV-associated cervical carcinogenesis. *Cancer Res Treat* 2005; 37(6): 319-24.
86. McLaughlin-Drubin, M. E., D. Park, and K. Munger. 2013. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 110:16175–16180.
87. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003; 22(33): 5201-7.
88. Finnen RL, Erickson KD, Chen XS, Garcea RL. Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *J Virol* 2003; 77(8): 4818-26
89. Mork, J., A. K. Lie, E. Glatre, S. Clark, G. Hallmans, E. Jellum, et al. 2001. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 344:1125–1131.

90. Robinson, M., P. Sloan, and R. Shaw. 2010. Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncol.* 46:492–496.
91. Hoffmann, M., S. Tribius, E. S. Quabius, H. Henry, S. Pfannenschmidt, C. Burkhardt, et al. 2012. HPV DNA, E6* I-mRNA expression and p16INK4A immunohistochemistry in head and neck cancer-how valid is p16INK4A as surrogate marker? *Cancer Lett.* 323:88–96.
92. Harris, S. L., L. B. Thorne, and W. T. Seaman. 2011. Neil Hayes D., Couch M.E., and Kimple R.J., Association of p16INK4a overexpression with improved outcomes in young patients with squamous cell cancers of the oral tongue. *Head Neck* 33:1622–1627
93. Noffsinger, A. E., L. Suzuk, Y. Z. Hui, A. A. Gal, and C. M. Fenoglio-Preiser. 1995. Differential sensitivities of E6 type-specific and L1 consensus primers in the detection of human papillomavirus in anal carcinoma. *Mod. Pathol.* 8:509–514.
94. Smeets, S. J., A. T. Hesselink, E. J. M. Speel, A. Haesevoets, P. J. Snijders, M. Pawlita, et al. 2007. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int. J. Cancer* 121:2465–2472.
95. Ukpo, O. C., J. J. Flanagan, X.-J. Ma, Y. Luo, W. L. Thorstad, and J. S. Lewis. 2011. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA detection by a novel in situ hybridization assay strongly correlates with p16 expression and patient outcomes in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 35:1343–1350.
96. Schache, A. G., T. Liloglou, J. M. Risk, T. M. Jones, X. J. Ma, H. Wang, et al. 2013. Validation of a novel diagnostic standard in HPV-positive oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br. J. Cancer* 108:1332–1339.
97. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancer Ryan C. Chai, Duncan Lambie, Mukesh Verma, Chamindie Punyadeera *Cancer Med.* 2015 Apr;4(4):596-607.

98. Mork, J., A. K. Lie, E. Glattre, S. Clark, G. Hallmans, E. Jellum, et al. 2001. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.* 344:1125–1131
99. Cameron, J. E., I. V. Snowwhite, A. K. Chaturvedi, and M. E. Hagensee. 2003. Human papillomavirus-specific antibody status in oral fluids modestly reflects serum status in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 10:431–438.
100. Liang, C., C. J. Marsit, M. D. McClean, H. H. Nelson, B. C. Christensen, R. I. Haddad, et al. 2012. Biomarkers of HPV in head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Res.* 72:5004–5013.
101. Smith, E. M., J. M. Ritchie, K. F. Summersgill, H. T. Hoffman, D. H. Wang, T. H. Haugen, et al. 2004. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 96:449–455
102. Zhao, M., E. Rosenbaum, A. L. Carvalho, W. Koch, W. Jiang, D. Sidransky, et al. 2005. Feasibility of quantitative PCR-based saliva rinse screening of HPV for head and neck cancer. *Int. J. Cancer* 117:605–610.
103. Koslabova, E., E. Hamsikova, M. Salakova, J. Klozar, E. Foltynova, E. Salkova, et al. 2013. Markers of HPV infection and survival in patients with head and neck tumors. *Int. J. Cancer* 133:1832–1839.
104. Fakhry, C., B. T. Rosenthal, D. P. Clark, and M. L. Gillison. 2011. Associations between oral HPV16 infection and cytopathology: evaluation of an oropharyngeal “paptestequivalent” in high-risk populations. *Cancer Prev. Res.* 4:1378–1384.
105. Tumour-infiltrating lymphocytes predict response to definitive chemoradiotherapy in head and neck cancer P Balermipas, Y Michel, J Wagenblast, O Seitz, C Weiss, *British Journal of Medicine* (2014), 110,501-509.
106. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29: 4294–301.

107. Antonsson, A., M. Cornford, S. Perry, M. Davis, M. Dunne, and D. Whiteman. 2013. Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PLoS One* 9:e91761
108. Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:268–74.
109. Schantz SP, Byers RM, Goepfert H, Shallenberger RC, Beddingfield N. The implication of tobacco use in the young adult with head and neck cancer. *Cancer* 1988;62:1374–80.
110. Human papillomavirus (HPV) status of non-tobacco related squamous cell carcinomas of the lateral tongue J.S. Poling a, X.-J. Mab, S. Bui b, *Oral Oncology* 50 (2014) 306–310
111. Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the mayo clinic experience. *J Oral Maxil Surg* 2008;66:1875–80.
112. O’Sullivan B, Huang SH, Perez-Ordenez B, et al. Outcomes of HPV-related oropharyngeal cancer patients treated by radiotherapy alone using altered fractionation. *Radiother Oncol* 2012;103:49–56.
113. Li W, Thompson CH, O’Brien CJ, et al. Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil. *Int J Cancer* 2003;106:553–8.
114. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363:24–35.
115. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus – Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial Carole Fakhry , William H. Westra , Sigui Li , Anthony Cmelak , John A. Ridge , Harlan Pinto , Arlene Forastiere , Maura L. Gillison *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 261 – 269.