

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METASTATİK BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZU
BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELİN KADIOĞLU

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**METASTATİK BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZU
BELİRLEYEN FAKTÖRLER**

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. SELİN KADIOĞLU

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. İLKAY TUĞBA ÜNEK

İÇİNDEKİLER

TABLolar	III
KISALTMALAR	IV
TEŞEKKÜR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. NAZOFARENKS KANSERLERİ	9
2.2. ORAL KAVİTE KANSERLERİ.....	13
2.2.1. DUDAK KANSERLERİ.....	13
2.2.2. DİL VE AĞIZ TABANI KANSERLERİ	15
2.2.3. SERT DAMAK KANSERLERİ	15
2.2.4. RETROMOLAR TRİGON KANSERLERİ	15
2.3. OROFARENKS KANSERLERİ	19
2.4. HİPOFARENKS KANSERLERİ	21
2.5. LARENKS KANSERLERİ	23
2.6. PARANAZAL SİNÜS KANSERLERİ	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. SONUÇLAR	31
5. TARTIŞMA	44
6. KAYNAKLAR	47

TABLolar

Tablo-1 Tanımlayıcı özellikler

Tablo-2 Primer Tümör Bölgesine Göre Hasta Dağılımı

Tablo-3 Metastaz Bölgelerine Göre Hasta Dağılımı

Tablo-4 Kemoterapi Grupları

Tablo-5 Klinik Özelliklerin Sağkalım ile İlişkisi

Tablo-6 Metastaz Bölgelerinin Sağkalım ile İlişkisi

Tablo 7: Laboratuvar Değişkenlerinin Sağkalım ile İlişkisi

Tablo 8: Kemoterapi Gruplarının Sağkalım ile İlişkisi

KISALTMALAR DİZİNİ

KISALTMA	AÇIKLAMA
RT	Radyoterapi
KRT	Kemoradyoterapi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
USE	Ultrason Elastografi
EBV	Epstein-Barr Virüs
LDH	Laktat dehidrogenaz
ALP	Alkalin fosfataz
IC	İndüksiyon kemoterapisi
KPS	Karnofsky Performans Skoru
PFS	Progression free survival - Progresyonsuz sağkalım
OS	Overall survival - Genel sağkalım
BMI	Vücut kitle indeksi
COP-NLR	(combination of platelet count and neutrophil - lymphocyte ratio) platelet sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı

TEŞEKKÜR

Mesleđimde en iyi Őekilde yetiŐmem için bŧyŧk emeği olan, bilgi ve engin tecrŧbesinden faydalandığım, tez sŧrecinin her basamağında yanımda olan, desteğini ve ilgisini esirgemeyen saygıdeğer hocam, Dr.İlkay Tuđba Ūnek'e sonsuz minnet ve Őŧkranlarımı sunarım.

Klinikteki çalıŐmalarda vermiŐ olduğu desteği için Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı BaŐkanı Dr. İlhan Ūztop'a;

Tez sŧrecinde, materyal desteğinde gece gŧndŧz demeden yardımcı olan Dr.Seher Nazlı Kazaz'a;

Geriye dŧnŧk araŐtırmamdaki dosyalara ulaŐmamdaki en bŧyŧk yardımcım Sn.Funda Bağ ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nın tŧm gŧleryŧzlŧ personeline;

Her zaman ve her konuda ilgi, sevgi ve desteği ile yanımda olan sevgili eŐime, biricik anneme, babama ve yolunu izlediğim meslektaŐım, ağabeyim Dr.Serdar Aycan'a teŐekkŧrlerimi sunarım.

Dr. SELİN KADIOĞLU

Mayıs 2016

ÖZET

METASTATİK BAŞ BOYUN TÜMÖRLERİNDE PROGNOZU BELİRLEYEN FAKTÖRLER

Dr. Selin Kadioğlu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı / İZMİR 35340

selin_aycan@yahoo.com

Baş boyun kanserleri sıklığı artmakta olan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. Baş boyun kanserleri tüm vücut kanserlerinin %5-7'sini oluşturur.

Çalışma sonunda önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan baş-boyun kanserlerinin prognozunu etkileyen faktörleri sorgulayarak risk faktörlerinin saptanması, önlem alınmasının sağlanması ve tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda değerlendirme yapılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde 2005-2016 yılları arasında metastatik baş boyun tümörleri tanısı alan 58 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların klinik, demografik ve laboratuvar değerleri karşılaştırıldı.

İstatiksel olarak karaciğer metastazı ve albümin düzeyi sağkalım ile ilişkili bulundu. Diğer değişkenlerimiz de (primer tümör yeri, LDH düzeyi, hemoglobin düzeyi, nötrofil/lenfosit oranı, platelet düzeyi) literatür ile uyumlu bulundu. Ancak istatiksel olarak anlamlı değildi. Bu durumu hasta sayımızın az olması ile ilişkilendirdik.

Sonuç olarak bu çalışma metastatik baş boyun kanserli hastalarda karaciğer metastazı varlığının ve albümin düzeyinin sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Anahtar kelimeler: baş boyun kanseri, albumin, karaciğer metastazı, biyomarker

ABSTRACT

PROGNOSTIC FACTORS OF METASTATIC HEAD AND NECK TUMOR

Dr. Selin Kadioğlu

Dokuz Eylöl University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

İnciraltı / İZMİR 35340

selin_aycan@yahoo.com

Presently the number of Head and Neck Cancer patients are becoming more frequent. Head and neck cancers make up %5-7 of all cancer patients.

The aims of this study are; to discuss the prognostic factors of head and neck cancers to define the risk factors as these prognostic factors are important causes of mortality and morbidity in these patients.

In our retrospective study, 58 patients were evaluated who were diagnosed with head and neck cancer of the Medical Oncology Clinic in Dokuz Eylül University Medical Hospital between the years 2005-2016. We compared and evaluated the patients demographic and clinical findings in addition to their laboratory findings.

In our study we found that liver metastasis and serum albumin levels were found to be statistically significant in determining survival. Other variables like primary tumor sites, serum LDH levels, hemoglobin levels and neutrophil/lymphocyte ratio were found to be in accordance with previous studies, although not statistically significant. We suspect the reason for this is due to the low number of patients included in our study.

As a result in the metastatic head and neck cancer patients, we found that the presence of liver metastasis and serum albumin levels are determining factors of survival.

Keywords: head and neck cancer, albumin, liver metastasis, biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş boyun kanserleri, temel olarak larenks, oral kavite, farenks, (orofarenks, hipofarenks, nazofarenks) ve paranasal sinüs kanserlerini içermektedir (1,2). Baş boyun kanserleri, tüm kanserlerin yaklaşık %3'lük bir kısmını oluşturmasına ve tüm kanserler arasında 6. sırada yer almasına rağmen kansere bağlı ölümler arasında önemli bir yer tutmaktadır (2,3).

Baş boyun kanserlerinde en sık rastlanan histopatolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur.

Onkolojik açıdan hasta değerlendirildiğinde en önemli unsur prognozudur. Yassı hücreli kanserlerde prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün evresinden çok invazyon derinliği, yayılım paterni ve mitoz varlığıdır. Prognozda etkili diğer önemli faktör de boyun lenf nodlarının durumudur. Boyunda lenf nodunun pozitif bulunması prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Bu sebepten dolayı hastanın boynunun değerlendirilmesi tedavinin planlanmasında büyük önem göstermektedir (4).

En önemli etiyolojik faktör sigara ve alkol tüketimidir (2). Alkol kullanımının özellikle farenks kanserlerinin gelişiminde daha etkili olduğu ve aşırı alkol kullanımının larenks kanseri gelişme riskini 2.5 kat artırdığı saptanmıştır (5). Sigara ve alkolün birlikte tüketiminin yarattığı potansiyel kanser gelişme riski ayrı ayrı kullanımlarında ortaya çıkan riskin toplamından daha yüksektir (5, 6). Ülkemizde de sigara kullanımının yaygınlığı ve sigara kullanma oranlarındaki artış düşünüldüğünde gelecekte daha fazla baş-boyun kanserli olgu olacağı öngörülmektedir.

Tüm kanserlerde olduğu üzere baş-boyun kanserlerinde de hastalığın ortaya çıkmasından kaçınma, erken tanı ve tedavi ve düzenli takip çok önemlidir; çünkü bu bölge kanserlerinin önemli bir çoğunluğunun nedeni bilinmemektedir ve önlenemez niteliktedir. Baş boyun kanserlerinde erken dönemde tanı konması ve tedavinin uygulanması yüksek sağkalım şansı sağlamaktadır (7).

Bu bölge kanserlerinin tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi yöntemleri birlikte kullanılabilir, ki bu nedenle multi-disipliner bir yaklaşım oldukça önemlidir. Tedavinin planlanmasında multi-disipliner yaklaşılmalı ve ekipte cerrah, medikal onkolog, radyasyon onkoloğu, patolog, rehabilitasyon uzmanı, diş hekimi, konuşma-yutma terapistleri, diyetisyen bulunmalıdır (8).

Erken evre baş-boyun kanserli hastalarda çoğunlukla tek tedavi modalitesi yeterli olurken ileri evre baş-boyun kanserli hastalarda sıklıkla kombine tedavi yöntemlerine gereksinim olmaktadır. Ancak, kombine tedavilere rağmen ileri evre baş-boyun kanserli hastalarda morbidite ve mortalite oranları görece yüksektir (9). Bunun yanısıra, hastaların tedavi sonrası izlemleri de; gelişebilecek rekürrens veya metastazların erken saptanabilmesi, gerek kanser gerek tedavi ilişkili oluşabilecek sorunların erken tespit edilerek tedavisinin yapılabilmesi için önemlidir. (7,8)

Baş boyun kanserlerinin tanı ve tedavisinde etkin rol oynayan merkezlerin hasta gruplarını görebilmek, hastalık dağılımını tespit etmek ve tedavi yöntemlerinin etkinliğini inceleyebilmek için belirli aralıklarla verilerini analiz etmeleri önerilmektedir. Böylelikle, klinikler kendi çalışma sistemlerine ve sonuçlarına ayna tutarak gerekli yeni düzenlemeleri yapabilirler. Bu çerçevede, bu çalışmadaki hedef; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndaki 2004-2015 yılları arasında Baş boyun kanseri tanısı almış olan olguların demografik verileri, bölge dağılımı, TNM, evre ve tedavi bilgilerinin retrospektif olarak incelenmesidir.

Çalışma sonunda da önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan baş-boyun kanserlerinin prognozunu etkileyen faktörleri sorgulayarak risk faktörlerinin saptanması, önlem alınmasının sağlanması ve tedavi rejimlerinin etkinliği konusunda değerlendirilme yapılmasının sağlanması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

- **Epidemiyoloji**

Baş boyun kanserleri sıklığı artmakta olan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. ABD'de baş-boyun kanserleri, kanser ölümlerinin %2'sini oluşturmaktadır (10).

Baş boyun kanserleri tüm vücut kanserlerinin %5-7'sini oluşturur. Baş boyun kanserlerinin % 42'si oral kavitede yer alırken %25'i larenkste yerleşim gösterir. Diğer bulunduğu bölgeler ise %15 orofarenks ve hipofarenks, % 7 tükrük bezleri, % 4 nazofarenks, %4 burun ve paranazal sinüsler, % 3 tiroid, deri ve konnektif dokulardadır (11).

Yapılmış başka bir çalışmada larenks kanseri %6,7'lik oran ile en sık görülen kanserler içerisinde 2. Sırada bulunmuştur. Bu verilere göre oral kanserler tüm kanserlerin kadınlarda %2,3'ünü, erkeklerde ise %3,2'sini ve genel olarak ise kanserlerin %2,9'unu oluşturmaktadır (12).

Oral kavite kanserleri içinde %39'luk oranı ile dil kanseri en sık görülen kanserdir. Dil kanseri ardından artan sıklık oranı ile dudak, orofarenks-tonsil, ağız tabanı, bukkal ve gingiva-retromolar kanserler takip etmektedir (13).

En sık 5-7. dekatlarda görülmekte ve erkeklerde kadınlardan 3-5 kat daha yüksek sıklıktadır. Baş-boyun kanserlerinin %95'i skuamöz hücreli karsinom histolojik tipindedir (14).

Skuamöz hücreli baş boyun kanserleri en sık 5. kanser türüdür. Gelişmekte olan ülkelerde görülme oranı artış göstermektedir (15).

Baş boyun kanserlerinin 5 yıllık sağ kalım oranları % 45-55 arasında değişmektedir ve yüksek mortalite göstermektedir (16).

Hastalıkta rekürrens erken evre kanserlerde % 20-30 oranlarında iken, ileri evre kanserlerde bu oran % 50-60'lara kadar yükselmektedir. Özellikle geç tanı konulduğu zaman ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır.

Ülkemizde sağlıklı veriler olmamakla birlikte Fırat ve Hayran'ın yaptıkları çalışmaya göre 1992 yılında hastanelere yatan erkek kanser hastalarının %3,1'ini oral kavite ve farenks kanserleri, %6,4'ünü larinks kanseri olmak üzere, %9,5'ini baş-boyun kanserleri oluşturmaktadır. Kadınlarda ise %2,92'si oral kavite ve %3,5'i larinks olmak üzere kanserli hastaların %6,4'ü baş boyun kanserlidir (17).

Kanserden ölümler incelendiğinde 100000 kişilik popülasyonda erkeklerde oral kavite ve farenks %0,1 ve larinks %2,4 olmak üzere, baş boyun kanserleri %2,5 ölüme yol açmaktadır.

Kadınlarda ise 100000 kişilik popülasyonda baş-boyun kanserleri %0,7 ölümden sorumlu bulunmuştur. Larinks kanserleri erkeklerde en fazla ölüme neden olan kanserler sıralamasında akciğer, mide, prostat, lösemi ve barsak kanserlerinin ardından altıncı sırada bulunmaktadır (17).

Onkolojik açıdan değerlendirildiğinde en önemli unsur prognozudur. Bu tümörlerin bir çoğunu skuamöz hücreli karsinom oluşturur. Skuamöz hücreli karsinomlarda prognozu etkileyen en önemli faktör tümörün evresinden çok invazyon derinliği, yayılım paterni ve mitoz varlığıdır. Tiroid ve tükürük bezi tümörleri bu açıdan farklıdır. Bu tümörler için histopatoloji prognozu etkileyen en önemli unsurdur (18).

Prognozda etkili diğer önemli faktör de boyun lenf nodlarının durumudur. Boyunda lenf nodunun pozitif olması prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Bu yüzden hastanın boynunun değerlendirilmesi tedavinin planlanması için büyük önem göstermektedir.

- **Etiyoloji**

Baş-boyun kanserlerine neden olan faktörlerin saptanması amacıyla pek çok çalışma yapılmış ve hastalığın gelişmesinde rolü olabilecek faktörler saptanmıştır.

Baş boyun kanserlerinin etiolojisinde çeşitli risk faktörleri olmasına rağmen bu kanserlerin %5-10'luk kısmında her hangi bir risk faktörü bulunamayabilir (19).

Epidemiyolojik çalışmalarda baş boyun kanserlerinde aile öyküsü de risk faktörü olarak bulunmuştur. Özellikle multiple primer kanseri olan hastalarda herediter faktörlerin ağırlıkta olduğu düşünölmektedir (20).

Bu faktörlerin başında tütün ve alkol kullanımı gelmektedir. Baş-boyun skuamöz hücreli kanserli hastaların %85-95'inin tütün ve/veya alkol kullandığı tahmin edilmektedir. Tüm dünyada yaklaşık 1 milyar kişinin sigara ve 600 milyon kişinin de tütün çiğneme şeklinde tütün kullandıkları hesaplanmaktadır (21-22).

Baş-boyun kanserli hastaların yaklaşık %75'inin alkol kullandığı bildirilmektedir. Aşırı alkol kullanımının larinks kanseri gelişme riskini 2,5 kat artırdığı saptanmıştır. Sigara ve alkolün bir arada kullanılmasının ise, daha fazla risk artışına neden olduğu bildirilmektedir (23-24).

Baş boyun kanserleri insidansının dünyanın değişik yörelerinde farklılık göstermesi, risk faktörlerinin birbirleriyle sinerjistik etki göstermesinden dolaydır. Kanser insidansı risk faktörleri türleri ile popölasyonun genetik predispozisyonu açısından ölkelere özel olarak değişebilmektedir (25).

Baş boyun kanserleri dünyanın bazı yerlerine özel olmak üzere coğrafik dağılım gösterirler. Örneğin nazofarenks kanserleri Uzakdoğu'da, hipofarenks ve özefagus kanserleri Fransa'da, oral kavite kanserleri ise Hindistan'da daha fazla görölmektedir (26).

Baş boyun kanserlerinin % 42'si oral kavitede yer alırken %25'i larenkste yerleşim gösterir. Diğer bulunduğu bölgeler ise %15 orofarenks ve hipofarenks, % 7 tükürük bezleri, % 4 nazofarenks, %4 burun ve paranazal sinüsler, % 3 tiroid, deri ve konnektif dokulardadır (27).

Baş boyun kanserleri lokalizasyonlarına göre aşağıdaki biçimde gruplanmaktadır:

- Oral kavite
- Nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks
- Nazal kavite ve paranasal sinüsler
- Larinks
- Servikal özefagus
- Tükürük bezleri (Parotis, submandibuler, sublingual, minör tükürük bezleri)
- Tiroid
- Temporal kemik ve kulak
- Baş-boyun cildi
- Kafa tabanı tümörleri

- **Klinik**

Bu hastalarda şikayetler öncelikle iyileşmeyen yara, şişlik veya kitledir. Şişlik veya kitle primer olarak tümörün olduğu anatomik yerde olabileceği gibi, bu malignitelerin genellikle boyun lenf nodlarına metastaz yapmalarından dolayı boyunda kitle şeklinde de görülebilir. Bunlar dışında diğer semptomlar da; ağrı (çığnemekle, boğaz ağrısı, yutkunmakla, kulak ağrısı, odinofaji vs gibi), kanama, yutma bozuklukları, konuşma bozuklukları, nefes darlığı gibi şikayetler de görülebilir (28).

- **Tanı**

Her zaman kesin tanı patolojik inceleme ile konur. Bu lezyonlar çoğunlukla ülser-vejetan patolojiler olduğu için kolayca topikal anestezi ile poliklinik koşullarında alınan punch biyopsisi tanı konulabilmektedir. Lokal anestezi eşliğinde biyopsi yapılamadığı zaman genel anestezi eşliğinde direkt laringoskopi yapılarak biyopsi alınabilir (29).

- **Patoloji**

Makroskopik olarak bu lezyonlar genellikle ülsero-vejetan görünümlü (ekzofitik) kanserlerdir. Fakat sıklıkla infiltratif komponentleri de olabilmekle birlikte ender olarak sadece infiltratif görünümde (endofitik) de olabilirler. Teorik olarak tüm dokulardan kaynaklanan epitelial ve bağ dokusu kökenli malign tümörler görülebileceği gibi, bu bölge malignitelerinin çoğu skuamöz hücreli karsinomdur (30).

- **Radyolojik Görüntüleme**

Radyolojik görüntüleme 3 ana başlık altında incelenebilir.

1. Primer tümörün değerlendirilmesi
2. Lenfatik metastazın değerlendirilmesi
3. Uzak metastazın değerlendirilmesi

Bu amaçla çeşitli teknikler (ultrasonografi, doppler ultrasonografi, elastografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, pozitron emisyon tomografisi, anjiyografi) kullanılabilir. Bu tekniklerin birbirlerine göre üstünlüğü ve eksikliği vardır. Bunlar arasında en ucuz ve non-invaziv olan yöntem US'dir. Bilgisayarlı tomografi (BT) kemik dokunun, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak dokunun, anjiyografi vasküler tümörün değerlendirilmesinde üstündür. BT, MRG'ye göre daha ucuz, daha yaygın bulunan, daha kısa çekim zamanı gerektiren, daha az artefakta neden olan ve yüksek kaliteli multiplanar görüntüleme sağlayan bir yöntemdir. MRG'nin en önemli avantajı çekim esnasında radyasyona maruz kalınmamasıdır. Bununla birlikte günümüzde BT-perfüzyon, dinamik ve difüzyon MRG gibi teknik gelişmeler sayesinde kanser hastalarının radyolojik değerlendirme ve tedavi sonrası radyolojik takipleri çok daha başarılı bir şekilde yapılabilmektedir (31).

1. Primer Tümörün Değerlendirilmesi:

Larinks ve hipofarenks kanserlerinin değerlendirilmesinde BT daha çok tercih edilir. Bunun nedeni MRG'de çekim süresinin daha uzun olması nedeniyle yutkunma esnasında daha fazla artefakt oluşma olasılığıdır. Ancak bu hastalarda kıkırdak invazyonunun değerlendirilmesinde MRG daha hassastır. Oral kavite, orofarenks ve nazofarenks kanserlerinde ise yumuşak doku değerlendirilmesindeki üstünlüğü nedeniyle MRG daha çok tercih edilmektedir. Burun ve paranasal sinüs tümörlerinde ise gerek BT gerek MRG tek başına yeterli değildir. Bu hastalarda kemik dokunun değerlendirilmesi için BT, yumuşak doku ve intrakraniyal invazyonun değerlendirilmesi için ise MRG tercih edilmelidir. Primeri bilinmeyen boyun tümörlerinde ise primer tümörün araştırılmasında pozitron emisyon tomografisi (PET) yardımcıdır (31-32).

2. Lenfatik Metastazın Değerlendirilmesi:

Vücudumuzdaki lenfatik ağın yaklaşık 1/3'ü baş ve boyun bölgesinde yerleşmiştir. Bu nedenle baş boyun kanserlerinin servikal lenfatik metastaz oranı genel olarak yüksektir (33).

Lenfatik metastaz varlığı tümörün evresini dolayısı ile hastanın prognoz ve sağ kalımını önemli ölçüde etkiler. Lenf nodlarının sayısı, lokalizasyonu ve ekstrakapsüler yayılım varlığı önemli prognostik faktörlerdir. Bu nedenle baş boyun kanserli hastalarda tedavi planı yapılırken boyun lenfatik metastazının radyolojik değerlendirilmesi önemsenmelidir. Primer tümörün değerlendirilmesi için genellikle BT veya MRG tercih edildiği için lenfatik metastaz değerlendirilmesi de genellikle elde var olan bu tetkiklerle yapılmaktadır. Ancak özellikle bazı karmaşık olgularda ek tetkik olarak US, PET veya tek foton emisyon bilgisayarlı tomografiden (TFEBT) faydalanılabilir.

PET ve TFEBT'nin pahalı olması, kolay ulaşılabilir olmaması ve yüksek dozda radyasyona maruziyet özellikleri bu amaçla kullanımlarını kısıtlamaktadır. Son zamanlarda baş boyun kanserli hastalarda lenfatik metastaz tespiti için tercih edilen bir başka yöntem de ultrason elastografidir (USE).

3. Uzak Metastaz Değerlendirilmesi:

Baş boyun bölgesi kanserlerinde uzak metastazın en sık görüldüğü bölgeler akciğer, karaciğer ve kemiktir. Uzak metastazın ileri evre kanserlerde tedavi sonrası ilk 2 yıl içinde görülme olasılığı daha yüksektir. Tedavi planı aşamasında tümör evrelendirilirken uzak metastaz varlığının kontrolü amacı ile konvansiyonel akciğer grafisi veya toraks BT ve batın US tercih edilebilir. Ancak günümüzde bu amaçla PET-BT'nin kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. PET-BT ile beyin parankimi haricinde tüm vücut taranarak uzak metastaz haricinde olası 2. primer tümörler de tespit edilebilmektedir (32).

- **Tedavi**

Baş-boyun kanserlerinde lokal ve bölgesel yayılım önemli yer tutmaktadır. Tedavide öncelikle primer tümör ve varsa bölgesel yayılım kontrol altına alınmalıdır. Tedavide cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi seçenekleri tek ya da kombine olarak kullanılabilir (34).

Tedavi amaçlı agresif cerrahi girişimler yapıldığında fonksiyonel ve kozmetik kayıplar artmaktadır. Baş-boyun kanserlerinde hastanın iyi değerlendirilip en az zararla, en uygun tedavinin uygulanması zorunluluğu vardır.

2.1 Nazofarenks Kanserleri

Anatomik olarak nazofarenks nazal kavitenin arkasında, kafa tabanının altına yerleşmiş olan küboid açık bir odacıktır. Nazofarenks kanserleri komşu bölgelere erken dönemde yayılım gösterir, parafarengeal alana yayılım oranı yüksektir (%65-90). Yayılım sırasında %25-35 oranı ile kemik harabiyetine sık rastlanmaz (35,36).

Yerleşim yeri olarak cerrahisi zor bir yer olmakla birlikte radyokemoterapi duyarlılığıyla diğer bölgelerden farklılık gösterir.

Nazofarenks kanserleri seyrek görülen tümörlerdir, fakat bazı bölgelerde insidansı yüksek olarak izlenmektedir (37,38,39).

En sık görüldüğü bölgeler güneydoğu Çin başta olmak üzere Şangay, Hong Kong gibi güney doğu asya ülkeleridir. Nazofarenks kanseri görülme sıklığı 20 yaştan sonra artar ve 40-60 yaş arasında plato çizer ve daha sonraki yaşlarda düşme eğilimindedir (40). Erkek/kadın hasta oranı 2.2/1'dir (41).

Etiyolojide çevresel, viral ve genetik faktörler rol oynamaktadır. Genetik değişiklikler tümör supressör genlerin inaktivasyonu veya protoonkogenlerin aktivasyonu şeklindedir. DNA onarımı, apoptozis ve telomeraz aktivitesi ile ilgili genlerin de karsinogenezde hedef değişiklikler arasında olabileceği belirtilmektedir (42,43).

Hastalarda en sık saptanan semptom ve bulgu boyunda kitledir. Tümörün uzanımına göre hastaların semptomları değişiklik gösterir. Nazal fossaya doğru uzanan tümörler daha çok burun tıkanıklığı ve nazone konuşma ile kendini belli eder. Östaki tüp ağzını tıkayan tümörler ise kulak ağrısı, tıkanıklık ve işitme azlığına sebep olabilir.

Foramen ovale'ye doğru tümörün superiora yayılımı trigeminal sinir tutulumuna neden olarak fasiyal ağrı ve yüz duyusunda değişikliğe neden olabilir. Myozis, ptosis ve enoftalmus ile karakterize Horner Sendromu karotid kılıf içindeki sempatik trunkusun tutulumu ile ortaya çıkabilir.

Zengin submukozal lenfatik ağ nedeniyle lenf nodu metastazı hastalığın erken dönemlerinde dahi oluşabilir (44). Nazofarinks karsinomlarında başvuru anında %60-85 oranında lenfatik tutulum mevcuttur (45). Aynı şekilde lenfatik ağ zengin olduğu için erken dönemde servikal lenf nodu metatazı sık rastlanan bir bulgudur (%70-90) (46).

Tipik olarak lenf nodu metastazı üst arka boyun ve sternokleidomastoid kasın mastoide yapışma yerindedir; %40-50 hastada çift taraflı boyun tutulumu görülür (47).

Nazofarenks kanserlerinde retrofarengeal, jugulodigastrik, derin servikal lenf nodları etkilenmektedir. Kafa tabanı destrüksiyonu varsa, baş ağrısı yapabilir. Tümör aynı zamanda kafa tabanındaki foramenleri tutarak kranial sinir tutulumu yapabilir. En sık tutulan kafa çiftleri V. ve VI. Sinirlerdir (48).

Nazofarenks malignitelerinin yaklaşık %90'nını skuamöz hücreli veya indiferansiye karsinomlar oluşturmaktadır. Kalan %10 ise lenfomalar, plazmositom, melanom, rabdomyosarkomu içermektedir (49,50).

İndiferansiye karsinomların nazofarenks kanserleri arasında önemli bir yeri vardır ve çocukluk çağı tümörlerinin çoğunu oluşturarak EBV ile ilişki göstermektedirler. Uzak metastaz oranları daha yüksek olmasına rağmen daha radyosensitifdir ve 5 yıllık sağ kalım oranları daha iyidir (51).

Skuamöz hücreli karsinomlar göreceli radyorezistandır ve nüks oranları yüksektir. Kür oranlarının diğer tiplere oranla daha düşük olduğu belirtilmektedir.

Nazofarenks Kanserlerinde 2009 AJCC TNM Evrelemesi (52)

Primer tümör

T1: Tümör nazofarenkste sınırlı

T2: Tümör orofarenks ve/veya nazal fossanın yumuşak dokusuna taşmamış

T2a: Parafarengeal uzanım yok

T2b: Parafarengeal uzanım var

T3: Tümör kemik yapıları ve/veya paranasal sinüsleri invaze etmiş

T4: İntrakranial uzanım ve/veya kranial sinir ve/veya infratemporal fossa ve/veya hipofarenks ve/veya orbita tutulumu var

Bölgesel lenf nodları

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Supraklavikuler fossa seviyesi üzerinde, < 6 cm olan unilateral nodlar

N2: Supraklavikuler fossa seviyesi üzerinde, < 6 cm olan bilateral nodlar

N3a: Çapı 6 cm ve daha büyük olan lenf nodları

N3b: Supraklavikuler uzanımlı lenf nodları

Evreleme

Evre I: T1 N0 M0

Evre II: T2 N0 M0

Evre III: T3 N0 M0; T 1,2,3, N1 M0

Evre IVa: T4N0M0; T1, T2, T3, T4 N2M0

Evre IVb: T1,T2,T3 T4N3M0

Evre IVc: Herhangibir T Herhangibir N M1

Genç yaşta ileri evre hastalık oranı artmakla beraber hastalık daha iyi seyreder. Bazı çalışmalarda kadınlarda prognozun daha iyi olduğu bildirilmektedir (53). Tümör diferansiyasyonunun azalması da kötü prognozla ilişkilidir (54).

2.2 Oral Kavite Kanserleri

Oral kavite; önde vermillion hattından (alt ve üst dudakların mukoza ve cilt birleşim hattından) arkada isthmus faucium'a kadar uzanan, alttan ağız tabanı, üstte sert damak ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlı bir anatomik boşluktur (55).

Yanda ön tonsil plikaları, üstte tonsil üst kutupları seviyesinden geçen hayali çizgi ve altta sulcus terminalis'in oluşturduğu isthmus faucium, arkada oral kaviteyi orofarinksten ayırmaktadır (56).

Ağız kapalı iken üst ve alt diş arkuları oral kaviteyi 2 bölüme ayırır; ön bölüme vestibulum oris (oral kavite girişi), arka bölüme cavum oris propria (esas ağız boşluğu) denmektedir (55). Ağız kapalı iken, bu 2 boşluğu birbirine bağlayan bölge, mandibula ramusu ile son molar diş arasında kalan retromolar trigon'dur.

Oral kavitede bulunan yapılar ;

- Alt ve üst dudak mukozası
- Yanak mukozası
- Dişetleri ve dişler (üst ve alt diş arkuları)
- Sert damak
- Yumuşak damağın bir kısmı
- Dil korpusu
- Ağız tabanı
- Retromolar trigon'dur.

2.2.1 Dudak Kanserleri

Oral kavitenin ön sınırı dudaklar tarafından oluşturulmaktadır. Üst ve alt dudaklar yanlarda birleşerek işlevsel bir sfinkter oluşturur ve ağızdaki sıvıların dökülmesini önleme, çiğneme, yutma ve artikülasyonda önemli rol oynarlar.

Dudak kanseri, oral kavitenin en sık görülen kanseridir (%25-30). Olguların %90'ında skuamöz hücreli karsinom vardır ve olguların %90'ı alt dudakta görülür. Oral komissür kanserleri ise olguların %1-6'sını oluşturmaktadır. (57).

Genelde sigara içenlerde, 50-60 yaş civarında ve erkeklerde görülür. Etiyoloji multifaktöryeldir; ancak en önemli etken güneş ışınlarına uzun süreli maruz kalmadır. Olguların 1/3'ünden fazlasının mesleğinin açık havada, güneş altında yapılan işler olması, tümörlerin çoğunluğunun en çok ışına maruz kalan alt dudak vermilion hattında olması ultraviyole ışın maruziyetinin önemini destekleyen bulgular olarak sayılmaktadır (58,59). Pipo, sigara, dental hijyenin kötülüğü ve kronik alkolizm de dudak kanseri gelişimine etki eder.

Dudak kanserleri uzun süreli, geçmeyen yara şeklinde kendini gösterir ve inspeksiyonla kolaylıkla teşhis edilebilmektedir. Lenf nodu tutulumu erken evrelerde %10'un altındadır. Mental foramen mutlaka muayene edilmelidir, çünkü mental sinir tutulumu mandibulaya direkt yayılım ve perinöral invazyon açısından önemlidir. Erken evrelerde metastaz riski %2 civarındadır (60). Bu nedenle, erken evrelerde metastaz taraması şart değildir.

Tedavi edilebilir lokal baş boyun kanserleri içinde yer alan dudak kanserinde 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %90'dır (61). Tanının erken konması en önemli faktördür. Teşhis anında servikal lenf nodu metastaz varlığı sağkalım şansını %25-50'ye düşürmektedir (60).

Tümör boyutu 6 cm.'den büyük ve/veya bilateral lenf nodu metastazı olanlar en kötü prognozludur. İyi diferansiye yassı hücreli karsinomda sağkalım şansı yaklaşık %90 civarında iken, kötü/az diferansiye olanlarda %50'ye düşmektedir (62).

Rekürrensler sağkalım şansını %50 düşürmektedir (63). Rekürrensler daha geniş olma ve servikal metastaz yapma eğilimindedir.

2.2.2 Dil ve Ağız Tabanı Kanseri

Dil çok katlı yassı epitelle döşeli bir kas ve yumuşak dokudan oluşmaktadır. Corpus linguae ve radix linguae olmak üzere 2 ana bölüme ayrılır. Dil gövdesi ön 2/3 kısmı oluşturmaktadır, hareketli ve kaslardan oluşmuştur. Dil kökü ise arka 1/3 kısmı oluşturur (55).

Daha çok lenfoid dokudan oluşmaktadır. Dil gövdesi oral kavitede, dil kökü ise orofarinkste yer alır. Dilin ucunun lenfatik drenajı submental lenf nodlarına olurken, lateral kenarları submandibuler ve jugulodigastrik lenf nodlarına, medial yüzü ise juguloomohyoid lenf noduna direne olur (64).

Ağız tabanı, mandibula ile hiyoid kemik arasında uzanan milohiyoid kas tarafından oluşturulmaktadır (55). Ağız tabanında oluşan enfeksiyonlar ve malign neoplastik patolojiler sert bir destek olmadığından kolaylıkla lokal yayılım gösterebilirler. Bütün oral kavite tümörlerinde olduğu gibi erken evre dil ve ağız tabanı tümörlerinde de öncelikli tedavi seçeneği cerrahidir.

2.2.3 Sert Damak Kanserleri

Oral ve nazal kaviteyi ayıran yapıdır. Sert damağın 2/3 ön kısmını her iki maksiller kemiğin palatinal çıkıntısı, 1/3 arka kısmını ise palatinal kemiğin horizontal çıkıntısı yapmaktadır (55). Damağın lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına olmaktadır.

2.2.4 Retromolar Trigon Kanserleri

Retromolar trigon kitleleri bölgenin sınırlı olması nedeniyle erken dönemde genelde tonsil, anterior tonsiller plika ve yumuşak damağa yayılmış olarak saptanır. Mandibular periostun tutulumu erken ve sıktır. Tanı anında %50-60 hastada servikal lenf nodu tutulumu izlenmektedir (66).

Oral kavite kanserlerinin %95'ini skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Olguların %95'i 40 yaş üstündedir (ortalama 60 yaş). Oral kavitedeki skuamöz hücreli karsinomların %75'i ağızda %10'u da yer kaplayan bir mukoza alanında yer almaktadır. Bu bölge ön ağız tabanından başlar, gingivobukkal sulkusta ilerler, dilin lateral kenarını içerir ve retromolar trigon ve ön tonsiller plikada sonlanır. Bu bölge ağız içindeki tükürüğün en çok göllendiği ve temasta olduğu bölgedir.

Hastalıkların lenfatik yayılımı derin juguler ve lateral faringeal lenf nodlarına olur. Primer damağın lenfatik akımı submandibuler lenf nodlarıdır. Üst ve alt alveolar çıkıntının bukkal yüzlerinin lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına olur.

Dil kökü, nazofarenks, hipofarenks gibi diğer baş-boyun kanserlerinin aksine oral kavite kanserlerinin tanınması ve saptanması görece kolaydır. Klasik kanser belirtilerinin yanı sıra; iyileşmeyen yara, kanama, ağrı, ağız kokusu, konuşma bozukluğu, yutmada güçlük, trismus, kulak ağrısıdır. Dişlerin sallanması, ağız elemanlarının hareketlerinin kısıtlanması diğer belirtilerdendir. İleri evrelerde trismus görülebilmektedir. Ayrıntılı bir baş boyun muayenesi yapılması ikinci bir primer odak ve servikal lenf nodu metastazların saptanması açısından çok önemlidir. Gerekirse uzak metastaz tetkikleri de yapılarak klinik evreleme yapılmalıdır.

Oral kavite kanserleri baş boyun kanserleri arasında larinks kanserlerinin ardından ikinci sırada yer alır (67). En önemli risk faktörleri aşırı alkol ve sigara kullanımınıdır. Human papilloma ve herpes virüs alt tiplerinin de etyolojide yeri olduğu düşünülmektedir (68).

Oral kavite kanserleri genellikle orta yaş ve üzerindeki insanlarda görülen, kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol tüketimi ile ilişkili bir hastalıktır. Alkolün iritan etkisi ile oral mukozada kimyasal bir yanık oluşmakta ve hücre membran permeabilitesi artınca karsinojenlerin emilimi de artmaktadır. Özellikle tütün çiğneyenlerde, sigarayı ters içenlerde oral kavite kanseri görülme oranı artmaktadır. Diş ve ağız bakımının düşük olması, keskinleşmiş diş kenarlarının kronik irritasyonunun da etkili olduğu düşünülmektedir.

Alkol ve sigara kullanımı riski tek başına artırırken (69); HPV 16 seropozitifliği 2-3 kat (70,71,72), oral HPV enfeksiyonu 6 kat arttırmaktadır (73,74). Vitamin C, vitamin E gibi antioksidan alımının ise riski düşürdüğü belirtirmektedir (75,76). Düşük ağız hijyeni (diş çürüğü, tartar, mukozal irritasyon) de yaş, cinsiyet, diyet, alkol, sigara kullanımı gibi faktörlerden sonra 2-4 kat artmış riske neden olabilir (77,78).

Oral kavite mukozası non-keratinize çok katlı skuamöz epiteldir. Skuamöz hücreli karsinom tüm oral kavite karsinomlarının %90'dan fazlasını oluşturmaktadır (79,80,81). Skuamöz hücreli karsinom dışında kalan %10'luk bölüm de ise minör tükrük bezi kaynaklı tümörler, melanom, lenfoma ve sarkomlar gözlenmektedir (82).

En sık rastlanan oral kavite kanseri ; dudak kanseri (%39) olup, bunu sırasıyla dil, ağız tabanı, bukkal ve gingiva-retromolar kanserler izlemektedir (83).

Oral kaviteye başka bir bölgeden metastaz gelişmesi son derece nadirdir; fakat böbrek, akciğerlerden ve memeden metastaz gelişebilir. Metastatik lezyonlar en fazla mandibulayı tutar (84).

Oral kavite kanserlerinde en önemli prognostik faktör lenfatik metastazın varlığıdır. Oral kavite kanserlerinde başvuru anında hastaların %30'unda lenf nodu metastazı vardır (dudak ve sert damak kanserleri hariç) (85). Primer tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğüne göre lenf nodu metastazı sıklığı değişiklik göstermektedir.

Dil 2/3 ön kısmı lenfatiklerden çok zengindir ve bu bölge tümörlerinde lenf nodu metastaz riski diğer oral kavite kanserlerine göre daha fazladır. Oran %30 olarak belirtilmektedir (85, 86).

Sert damak kanserleri diğer oral kavite tümörlerine göre daha az lenfatik yayılım göstermektedir. Boyunda %10 ile %25 oranlarında metastaz yaparlar, sıklıkla retrofarengeal ve juguler sisteme drene olurlar.

Yanak mukozası kanserleri de agresif seyir gösterebilir. Ancak literatürde yanak tümörlerinde hiç boyun lenf nodlarına metastaz saptanmayan yayınlar da mevcuttur. Periparotid, submandibuler ve submental lenf nodları en sık tutulan lenf nodlarıdır (87).

Uzak metastaz oranları oral kavite kanserlerinde düşüktür. Ancak ileri evre olgularda (N2-N3) ve lokal ya da bölgesel rekürrens olduğunda uzak metastaz oranı yükselmektedir. En sık akciğer metastazı, daha az oranda karaciğer ve kemik metastazı görülmektedir (88).

Oral Kavite Kanserlerinde 2009 AJCC TNM Evrelemesi (52)

T1: 2 cm'den küçük

T2: 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük

T3:4 cm'den büyük

T4a: Kemiğin korteksine yayılım, dilin derin kaslarına tutulum, maksiller sinüs, yüz derisi

T4b: Mastikatör alana yayılım, pterygoid alan, karotid arter tutulumu, kafa tabanı

N0: Nod negatif

N1: Tek taraflı 3 cm'den küçük lenf nodu.

N2a: Tek taraflı 3 cm'den büyük 6 cm den küçük lenf nodu

N2b: Tek taraflı 6 cm'den küçük lenf nodları

N2c: Bilateral veya kontralateral birden fazla 6 cm'den küçük lenf nodları

N3: Tek ya da birden fazla 6 cm'den büyük lenf nodu

EVRELEME
Evre I : T1N0
Evre II: T2N0
Evre III : T1,2,3 N1 T3N0
Evre IVA: T1,2,3 N2 T4a N0,1,3
Evre IVB: T1,2,3 N3, T4b N0,1,2,3
Evre IVC: T1,2,3,4 N1,2,3 M1

2.3 Orofarenks Kanserleri

Orofarenks oral kavitenin posterior kısmında yer alır. Süperior sınırını yumuşak damak ile sert damak birleşim yeri oluşturur ve sert damak hizasından çizilen hayali bir çizgiyle arkaya doğru uzanır. Bu bölge dil kökü, tonsil plikaları, tonsiller fossa, yumuşak damağı, posterior ve lateral farengeal duvarları içerir. Bu bölgeler arasında lenfatik ve diğer bariyerler olmadığı için kanserler kolaylıkla bir bölgeden diğer bölgeye invaze olabilir. Ayrıca anteriyorda oral kaviteye ve retromolar bölgeye, posteriyorda epiglot ve hipofarenkse uzanabilir (89).

Orofarenks maligniteleri ülkemizde çok sık görülmemekle birlikte, görüldüğünde hasta ve hekim açısından önemli klinik problemler oluşturan kanserlerdir. Hastalar hekime çoğunlukla geç başvuruda bulunmaktadır.

Bu bölgeden gelişen kanserler, oral kavite ve larenks kanserlerine göre daha az farklılaşmış ve lenfatikten daha zengin kanserlerdir. Erken boyun lenf nodlarına metastaz yapmalarına rağmen radyoterapi ve kemoterapiye daha duyarlı kanserlerdir. Tedavi yaklaşımı multi disiplinler olmalıdır. Tedavinin belirlenmesinde birçok faktör rol oynamaktadır. Bu faktörler, primer tümörün hayati tehlike oluşturmadan cerrahi olarak rezeksiyonu, mandibulaya invazyonu, radyosensitivitesi ve tedavinin yapacağı morbidite sayılabilir (89).

Alkol ve tütün kullanımı risk faktörlerinin başında yer almaktadır. HPV tip 16 enfeksiyonu ve meyve-sebzeden fakir diyet diğer baş boyun malignitelerinde olduğu gibi risk faktörleri arasındadır (90). En sık skuamöz hücreli karsinom görülmektedir (91).

Orofarenkste daha az oranda minör tükrük bezi kaynaklı mukoepidermoid karsinom veya adenoid kistik karsinom görülebilir. Bu kanserler dışında seyrek olarak fibrosarkom ve rabdomyosarkom gibi malign mezenkimal tümörler görülebilir (92). Bu bölgede görülebilen diğer bir tümör türü ise erken boyun lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile az farklılaşmış bir tümör olan lenfoepitelyomadır. Lenfoepitelyoma radyoterapiye duyarlıdır (92).

Orofarenks kanserlerinde genel başvuru yakınması sıklıkla tek taraflı, progressif otalji ve disfaji ile birlikte olan boğazda rahatsızlık öyküsüdür (93). Birçok hastada boğazın gerisinde şişlik hissi vardır. İlk başvuruda lenf nodu metastazı sıklıkla görülmektedir. Boyunda kitle bazen başvuru yakınması olabilir. Özellikle dil kökünde lokalize tümörlerde bilateral servikal lenf nodu metastazı riski yüksektir.

Boyun lenf nodlarına metastaz orofarenks kanserlerinde genellikle görülen bir yayılımdır. Tümörün derinliği, büyüklüğü ve bölgenin lenfatikten zengin olması boyun lenf nodlarına metastazında rol oynar. Nörolojik muayene kraniyal sinir tutulumu için gereklidir. Tümörün boyutunu tam olarak tespit etmek zor olduğu gibi, sadece çapını belirlemek de tek başına yanıltıcı olabilir. Çünkü yüzeysel gibi görünen tümör, infiltratif ve derin olabilir. Bu sebepten ötürü lezyonun üçüncü boyutunun MR ya da BTgörüntüleme ile incelenmesi gerekmektedir (94).

Orofarenks Kanserlerinde 2009 AJCC TNM Evrelemesi (52)

T1: 2 cm'den küçük

T2: 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük

T3:4 cm'den büyük

T4a: Larenks, dilin derin kaslarına tutulum, medial pterygoid, sert damak,mandibula

T4b: Lateral pterygoid kas, pterygoid alan, lateral nazofarenks,karotid arter tutulumu,kafa tabanı

N0: Nod negatif

N1: Tek taraflı 3 cm'den küçük lenf nodu.

N2a: Tek taraflı 3 cm'den büyük 6 cm den küçük lenf nodu

N2b: Tek taraflı 6 cm'den küçük lenf nodları

N2c: Bilateral veya kontralateral birden fazla 6 cm'den küçük lenf nodları

N3: Tek ya da birden fazla 6 cm'den büyük lenf nodu

EVRELEME
Evre I: T1N0
Evre II: T2N0
Evre III: T1,2,3 N1 T3N0
Evre IVA: T1,2,3 N2 T4a N0,1,3
Evre IVB: T1,2,3 N3, T4b N0,1,2,3
Evre IVC: T1,2,3,4 N1,2,3 M1

2.4 Hipofarenks Kanseri

Hipofarenks; hyoid kemik seviyesinden krikoid kırırdağın alt sınırına kadar uzanmaktadır. Üstte orofarinks, altta özafagus ile devamlılık gösterir.

Hipofarenks, anatomik olarak piriform sinüs, postkrikoid bölge ve posterior faringeal duvar olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. Kanseri en sık olarak piriform sinüste görülmekte, bunu posterior duvar ve postkrikoid bölge izlemektedir. Bölgeler arasında anatomik engel olmaksızın mukoza devamlılığı olduğundan tümörün bir bölgeden diğer bölgeye geçmesi kolaydır. Tanı sırasında genellikle en az iki bölge tutulumu saptanır. Bu kanserler, sıklıkla submukozal yayılım eğilimi gösterirler. Normal görünümlü mukoza altından yayılan tümör ana tümöre uzak bir bölgede tekrar mukozal hale gelebilir. Tümörün yerleşimine göre hipofarenks tümörleri larenks, özefagus, trakeo-özefageal duvar, tiroid, orofarenks gibi komşu dokulara kolaylıkla yayılabilir.

Diğer baş-boyun karsinomlarında olduğu gibi sigara ve alkol kullanımı, nutrisyonel eksiklikler hipofarinks kanserlerine neden olmaktadır (95).

Postkrikoidal özafagus weblerine eşlik eden Plummer-Vinson (Paterson-Kelly) Sendromu da nedenler arasındadır. Neredeyse tüm hipofarinks malign tümörleri skuamöz hücreli karsinom'dur (95). Sıklıkla kötü differansiye tipi görülmektedir. En önemli belirti yutma güçlüğüdür ve kilo kaybı eşlik eder (96).

Sıklıkla tanı anında boyunda kitle de mevcuttur. Servikal lenf nodu metastazına bağlı kitle bazen tek başvuru yakınması olabilir. Hipofarenks kanserlerinde servikal lenf nodlarına metastaz oranı çok yüksek olup, en sık üst derin juguler (jugulo-digastrik) lenf nodlarında tutulum görülür. Olguların indirekt larengoskopi değerlendirmesinde piriform sinüslerde tükürük göllenmesi ve tümör görülebilir. Kesin tanı direkt larengoskopi ve özefagoskopi ile konulur. Boyunda kitlesi olan olgularda 5 yıllık yaşam olasılığı %25 civarındadır (97). Uzak metastaz riski %10 kadar olup öncelikle akciğer, kemik ve karaciğere metastaz olmaktadır

Hipofarenks Kanserlerinde 2009 AJCC TNM Evrelemesi (52)

Tx : Tümör değerlendirilememekte

Tis: Karsinoma insitu

T1: Tümör hipofarenksin bir bölgesinde sınırlı , < 2 cm

T2: Hipofarenksin birden fazla bölgesinde veya komşu bölgede var, fiksasyon yok, >2-4 cm

T3: Hipofarenksin birden fazla bölgesinde veya komşu bölgede var, hemilarengeal fiksasyon , >4 cm

T4a: Tiroid/krikoid kartilaj, hyoid kemik,özefagus veya yumuşak doku gibi komşu yapılara yayılım

T4b : Prevertebral fasya, karotid arter veya mediastene yayılım

N1: İpsilateral tek < 3 cm

N2a: İpsilateral tek >3-6 cm

N2b: İpsilateral multiple <6 cm

N2c: Bilateral veya kontralateral <6 cm

N3: >6 cm

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

2.5. Larinks Kanseri

Larinks tiroid kıkırdak üst kenarından krikoid kıkırdak alt kenarına kadar uzanmaktadır. Hyoid kemik ile trakea arasında yerleşmiştir. Supraglottik, glottik ve subglottik bölgelere ayrılır. Supraglottik larinks yalancı vokal kordlar, epiglot, ventriküller, ariepiglottik katlantılar ve aritenoid kıkırdaklardan oluşmaktadır (79).

Glottis, gerçek vokal kordlar, anterior ve posterior komissürler tarafından oluşturulmaktadır. Subglottik bölge ise glottisin alt sınırından krikoid kartilajın alt ucuna kadar uzanmaktadır. Hyoid kemik, tiroid kıkırdak ve krikoid kıkırdak larinksin dış duvarını oluşturur (79). Daha hareketli olan iç çatı ise epiglot, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar tarafından oluşturulmaktadır.

Larinks embriyolojik gelişim, fonksiyon ve lenfovasküler yapısı dikkate alınarak üç bölgeye ayrılmaktadır.

1. Supraglottik bölge: Epiglotun serbest kenarından larengeal ventrikülün apeksine uzanan alandır. Epiglotun larengeal yüzü, ariepiglottik katlantılar, aritenoid kıkırdağın larengeal yüzü, yalancı vokal kordlar ve ventrikülleri içerir.

2. Glottik bölge: Ventrikül apeksi ile bu noktanın 1 cm altından geçen horizontal plan arasındaki bölgedir. İki gerçek vokal kord, anterior ve posterior kommissürler içerir.

3. Subglottik bölge: Glottisin inferior sınırından başlayarak krikoid kıkırdağın inferior kenarına kadar uzanır (98).

Transglottik olarak adlandırılan tümörler ise glottik bölgeyi tutan ve diğer bölgelere uzanan tümörlerdir. Tipik olarak bir transglottik tümör, laringeal ventriküle hem supraglottik hem glottik düzeyleri tutarak uzanır (99). Larinks kanserleri tüm kanserlerin %2-5'i, baş-boyun kanserlerinin %45'ini oluşturur. (101,101,102).

Tüm kanserlerin kadınlarda % 0,4'ünü,erkeklerde % 2,2'sini oluşturur. Larenks kanserinin oluşma yaşı 60–65 arasında değişmektedir. Genellikle erkeklerde sık olup 7. dekatta insidansı yükselmektedir (103). Erkek:Kadın oranı 5:1'dir (104) .

Ayrıca kadınlarda sigara içme alışkanlığının artması da erkek/kadın oranının akciğer kanserine benzer şekilde azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (105). İkincil malignitelerle en fazla birliktelik gösteren tümör larinks kanseridir (104). Ülkemizdeki larinks kanserlerinin % 59'u glottik, % 40'ı supraglottik, % 1'i ise subglottik bölgede görülmektedir (106).

Larinksin premalign lezyonları genellikle lökoplaki olarak adlandırılmaktadır. Mikroskopik olarak hiperkeratozdan, epitelin yaygın displazisine kadar değişiklik gösterir. Karsinoma insitu, skuamöz epitelin bazal membrana invazyon yapmayan kanseridir ve kanserin en erken formudur. Bu lezyon metastaz yapmaz ve genellikle mikrolarengoskopi ile eksizyon veya lazerle tedavi edilir.

Skuamöz hücreli karsinomlar diferansiyasyon derecelerine göre 3 gruba ayrılmaktadır.

1. İyi derecede diferansiye
2. Orta derecede diferansiye
3. Az/kötü derecede diferansiye
4. Undiferansiye.

Tümörün diferansiyasyon derecesi larenks kanserinde önem taşımaktadır. Kötü diferansiye tümörler, iyi diferansiye tümörlere göre daha sık metastaz yaparlar ve çoğunlukla lenfatikler yoluyla metastaz yapar (107).

Az diferansiye kanserler radyoterapiye daha iyi yanıt verirken, iyi diferansiye kanserlerde erken metastaz riski daha azdır ve sıklıkla cerrahi olarak tedavi edilmesi önerilmektedir. Genelde iyi farklılaşmış tümörler iyi sınırlı ve ekzofitik olurken, kötü farklılaşmış tümörler submukozal yayılım yapmaya meyilli olup ülseratifler. Farklılaşmamış ve verrüköz kanserler daha azdır (108).

Larinks skuamöz hücreli karsinomunda tütün, etiopatogeneizde en başta suçlanan ajan konumundadır (109). A vitamininin ve provitamini olan retinoidlerin skuamöz hücreli karsinom riskini azalttığı bilinmektedir (110,111). Larinks karsinomlarında %40'lara ulaşan HPV DNA'ları gösterilmiştir (112,113).

Laringeal papillomlu hastaların 10 yıllık takiplerinde %21 oranında larinkste ya da aerodigestif traktusun diğer bölümlerinde skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir (114,115).

Larinks kanserlerinde esas olarak tümörün yerleşimine göre semptomlar değişmektedir. Ses değişikliği ya da ses kısıklığı glottik bölge tümörlerinde en erken belirtidir. Ses kısıklığının derecesi, vokal kord fonksiyonunun etkilenmesiyle ilişkilidir. Vokal kord sınırındaki küçük irregüleritelerde bile sesin kalitesi etkilenebilir ve glottik kanserler erken dönemde semptomatik olurlar. Vokal kordlardan uzak olan tümörler, semptomatik olana kadar büyük çaplara ulaşabilirler. Supraglottik kanserlerde yabancı cisim hissi veya ağrı, yutma alışkanlıklarında değişim, mekanik etkiyle sesin boğuk çıkması, laringeal sekresyonların aspirasyonuna bağlı olarak odinofaji, öksürük ve tek taraflı otalji, boğazda gıcıklanma, ağız kokusu, hemoptizi ve dolgunluk geniş ülsere tümörlerde ortaya çıkan semptomlardır (116,117). Dispne ve stridor, glottik ve infraglottik tümörlerin geç belirtileridir. Ağrı, hipofarinks ve supraglottik kanserlerde daha karakteristiktir ve ülseratif büyüme paterni ile ilişkilidir. Asemptomatik metastatik boyun kitlesi, priform sinüs kanserlerinde tipiktir (118)

Larinks ve hipofarenks kanserlerinin biyopsisinden önce bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkiklerinin yapılması gereklidir (119,120,121). Bu tekniklerle tümörün yayılımı tespit edilir ve radyoterapi planlamasında önemli bir bilgi oluşturur. BT hastalığın submukozal yayılımının belirlenmesinde en yararlı tekniktir. Bu teknikle tümörün larinks kartilajını tutup tutmadığı veya larinks kas invazyonunun derinliği tespit edilebilir. Fizik muayene ile fark edilemeyen derin servikal lenf nodu tutulumları BT ile görüntülenebilir. BT veya MRG teknikleriyle tümörün kesin anatomik boyutlarının tespiti parsiyel organ cerrahisi için de önemli bir bilgidir (122). Direkt laringoskopi tanı için gerekli dokunun alınmasını sağlar. Lokal veya genel anestezi ile yapılabilir. Tedaviye geçmeden önce biyopsi tanısı konulması gereklidir. Biopsi spesmeni yeterli olmalıdır ve submukozayı içermelidir.

Larinksin malign tümörlerinin büyük kısmını skuamöz hücreli karsinom oluşturur. (%95-98). Skuamöz hücreli karsinom, larenksi döşeyen skuamöz epitelden gelişir ve en sık görülen kanserdir. Sarkomlar ve minör tükrük bezi tümörleri diğer primer larinks tümörlerini oluşturur. Sarkomlar; fibrosarkom, kondrosarkom, rabdomyosarkom ve leiomyosarkomu içerirler. Minör tükrük bezlerinden kaynaklanan tümörler; adenokarsinom, adenoid kistik karsinoma ve mukoepidermoid karsinomlardır. Tüm laringeal kanserlerin % 1'ini oluştururlar (123).

Skuamöz hücreli karsinom dışındaki malignitelerin (verriköz, bazosellüler, fusiform hücreli karsinomlar, adenokarsinom, adenokistik karsinom ve mezanşimal kaynaklı maligniteler) görülme insidansları oldukça azdır (124).

Supraglottik bölge zengin lenfatik drenaja sahip olduğundan en fazla nodal metastaz oranına sahiptir (125). Supraglottik tümörlerde okkult lenfatik metastaz insidansı %12-40'dır.

Verrüköz kanserler gibi yüksek derecede diferansiye tümörler, metastaz yapmazlar. Tümörün diferansiyasyon derecesi azaldıkça metastaz oranı artar. Vokal kord bölgesinde lenfatiklerin yokluğu nedeniyle glottik larinks kanserleri supraglottik, subglottik larinks ve hipofarenks kanserlerine oranla çok daha az oranda lenf nodu metastazı yaparlar (126).

Risk T evresi arttıkça artar. Başlıca subdigastrik lenf nodlarına, daha az oranda da orta juguler zincir lenf nodlarına drene olur. Bu bölge tümörlerinde servikal lenf nodu metastazı insidansı %4-%27 arasındadır.

En sık uzak metastaz bölgeleri mediasten ve akciğerdir. Karaciğer, kemik ve beyin metastazları daha nadirdir (126).

Larinks Kanserlerinde 2009 AJCC TNM Evrelemesi (52)

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, tiroid kıkırdağın iç korteksine invazyon

T4a: Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmıştır

T4b: Tümör prevertebral alana, mediastenel yapılara veya karotise yayılmış

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, tiroid kıkırdağın iç korteksine invazyon

T4a: Tümör tiroid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

T4b: Tümör prevertebral alana, mediastenel yapılara veya karotise 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

T4a: Tümör tiroid/krikoid kartilajı tutmuş ve/veya larenks dışı dokulara yayılmış

T4b: Tümör prevertebral alana, mediastenel yapılara veya karotise yayılmış

Bölgesel lenf nodları (N)

N0: Nod negatif

N1: Tek taraflı 3 cm'den küçük lenf nodu.

N2a: Tek taraflı 3 cm'den büyük 6 cm'den küçük lenf nodu

N2b: Tek taraflı 6 cm'den küçük lenf nodları

N2c: Bilateral veya kontralateral birden fazla 6 cm'den küçük lenf nodları

N3: Tek ya da birden fazla 6 cm'den büyük lenf nodu

Uzak metastaz (M)

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

EVRELEME
Evre I : T1N0
Evre II : T2N0
Evre III: T1,2,3 N1 T3N0
Evre IVA: T1,2,3 N2 T4a N0,1,3
Evre IVB: T1,2,3 N3, T4b N0,1,2,3
Evre IVC: T1,2,3,4 N1,2,3 M1

2.6. Paranasal Sinüs Maligniteleri

Paranasal Sinüs Maligniteleri nonpalpabl oldukları için genellikle büyük boyutlara ulaştıklarında ve ileri evrede tanı alırlar. Nadir rastlanan malignitelerdendir. Tüm maligniteler arasında insidansı <1%'dir (127).

En sık görülen histolojik tip skuamöz hücreli karsinomdur. Rezekte edilebiliyorsa cerrahi ve buna ek olarak cerrahi sınır negatif olan olgular dahil RT uygulanmaktadır. Sfenoid sinüs karsinomları genellikle geç tanı almaktadır ve tedavisi RT olup, nazofarinks karsinomları gibi izlenmektedir. Maksiller sinus karsinomlarında esas tedavi cerrahidir ancak sfenoid sinüs, nazofarinks veya kafa tabanı tutulmuş ise sadece RT uygulanmaktadır (127). Maksiller sinus karsinomları genellikle teşhis edildiklerinden %75-80 sinus dışına taşmışlardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 18 yaş ve üzeri olan, yapılan biyopsi örneğinde baş-boyun bölgesinde malignite tanısı alan ve tedavi izlemlerine Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nde devam eden hastalar dahil edildi.

2004-2015 yılları arasında DEÜTF Tıbbi Onkoloji Bölümü başvurusu olan, metastatik baş-boyun kanserli hastalar çalışmaya alındı. Takiplerini DEÜTF Tıbbi Onkoloji Bölümü'nde sürdüren hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların verileri retrospektif olarak probel ortamında ve arşiv dosyalarında tarandı ve verilerin SPSS programına girişleri yapıldı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve histopatolojik verileri incelendi.

İstatistiksel analizler SPSS (versiyon 17) yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler, değişkenler için medyan (ortanca) ve minimum-maksimum verilerle yapıldı. Sürekli değişkenlerin analizinde, bağımsız ikili grupların karşılaştırılmasında normal dağılmayan durumda Mann-Whitney U testi, bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis testi kullanılarak analiz edildi. Sağkalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı. PFS (progresyonsuz sağkalım) ve OS (genel sağkalım) hesaplandı. PFS için nüks/metastaz tarihinden relaps tarihine kadar olan süre, OS için nüks/metastaz tarihinden son izlem tarihine kadar olan süre kullanıldı. Kemoreterapi sonundaki yanıt değerlendirme RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) kriterleri ile belirlendi. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Etik Kurulu onayı (Tarih:03/03/2016 ve Sayı 2016/06-35) alınmıştır.

4. SONUÇLAR

Çalışmamızda 58 hastanın 54'ü (%93) erkek, 4'ü (%7) kadın olup hastaların yaş ortalaması 62,8'dir. Erkeklerin ortalama yaşı 63, kadınların ise 61,25 tir.

Kadınlarda medyan yaş 60, erkeklerde ise 63'tür.

Hastalarımızın 33 tanesi 65 yaş ve üzeri olup, 25 tanesi 65 yaş altındadır.

39 hastamız sigara kullanıyor/kullanmış, 6 hastamız kullanmamış, 13 hastamıza ait kayıt yoktur.

Performansı ECOG 0-1 olan 53 hastamız (%91), 2-3 olan 5 hastamız (%9) vardır.

16 hastamızda (%28) operasyon öyküsü mevcut iken, 42 hastamızda (%72) biyopsi haricinde cerrahi işlem yapılmamıştır.

9 hastamızın tedavisinde RT kullanılmamıştır, 23 hastamızda adjuvan RT, 26 hastamızda ise lokal ileri RT tedavisi kullanılmıştır.

10 hastamızda (%17) adjuvan Kemoterapi kullanılmıştır, 48 hastamızda (%83) ise adjuvan KT kullanılmamıştır.

Tablo 1 : Tanımlayıcı Özellikler

		n (%)
Cinsiyet	Kadın	4 (7)
	Erkek	54 (93)
Yaş	≥65	33 (43)
	<65	25 (57)
Sigara	Var	39 (67)
	Yok	6 (10)
	Kayıt yok	13 (22)
ECOG	0-1	53 (91)
	2-3	5 (9)

		n(%)
Operasyon Öyküsü	Var	16 (28)
	Yok	42 (72)
RT	Yok	9 (15)
	Adjuvan	23 (40)
	Lokal ileri	26 (45)
Adjuvan KT	Var	10 (17)
	Yok	48 (83)

Hastalarımız primer tümör yerine göre;

Nazofarenks 8 kişi, Dudak/ Oral kavite/ Gingiva 7 kişi, Orofarenks 8 kişi, Hipofarenks 5 kişi, Larenks/ Vokal kord 25 kişi, Tükrük bezi 3 kişi, Nazal kavite/ Paranasal sinüs 1 kişi olarak dağılmıştır.

Tablo 2 : Primer Tümör Bölgesine Göre Hasta Dağılımı

	n(%)
Nazofarenks	8 (14)
Dudak/ Oral kavite/ Gingiva	7 (12)
Orofarenks	8 (14)
Hipofarenks	5 (9)
Larenks/ Vokal kord	25 (43)
Tükrük bezi	3 (5)
Nazal kavite/ Paranasal Sinüs	1 (2)

Hastaların 21'inde (%36) lokorejyonel rekürrens, 37'sinde (%64) metastatik ve/veya lokorejyonel rekürrens gözlenmiştir.

Metastaz bölgelerine göre değerlendirecek olursak;

Hastaların %32'sinde akciğer, %14'ünde karaciğer, %10'unda kemik metastazı görülmüştür. %36 hastada hiç metastaz görülmezken, %47 hastada 1 organ metastazı, %14 hastada 2 organ metastazı, %3 hastada 2'den fazla organ metastazı saptanmıştır.

Tablo 3 : Metastaz Bölgelerine Göre Hasta Dağılımı

		n(%)
Karaciğer	Var	8 (14)
	Yok	50 (86)
Akciğer	Var	32 (55)
	Yok	26 (45)
Kemik	Var	6 (10)
	Yok	52 (90)
Metastaz Sayısı	Yok	21 (36)
	1 organ	27 (47)
	2 organ	8 (14)
	>2 organ	2 (3)

Tablo 4 : Kemoterapi grupları

		n(%)
Setuksimab içeren KT	Var	10 (17)
	Yok	48 (83)
Platin içeren KT	Var	50 (86)
	Yok	8 (14)
Fluorosil içeren KT	Var	41 (71)
	Yok	17 (29)
Taksan içeren KT	Yok	38 (66)
	Var	20 (34)

Kemoterapi protokolleri incelendiğinde;

%86'sının Platin, %71'inin Fluorosil, %66'sının Doseksel, %17'sinin Setuksimab almış olduğu saptanmıştır.

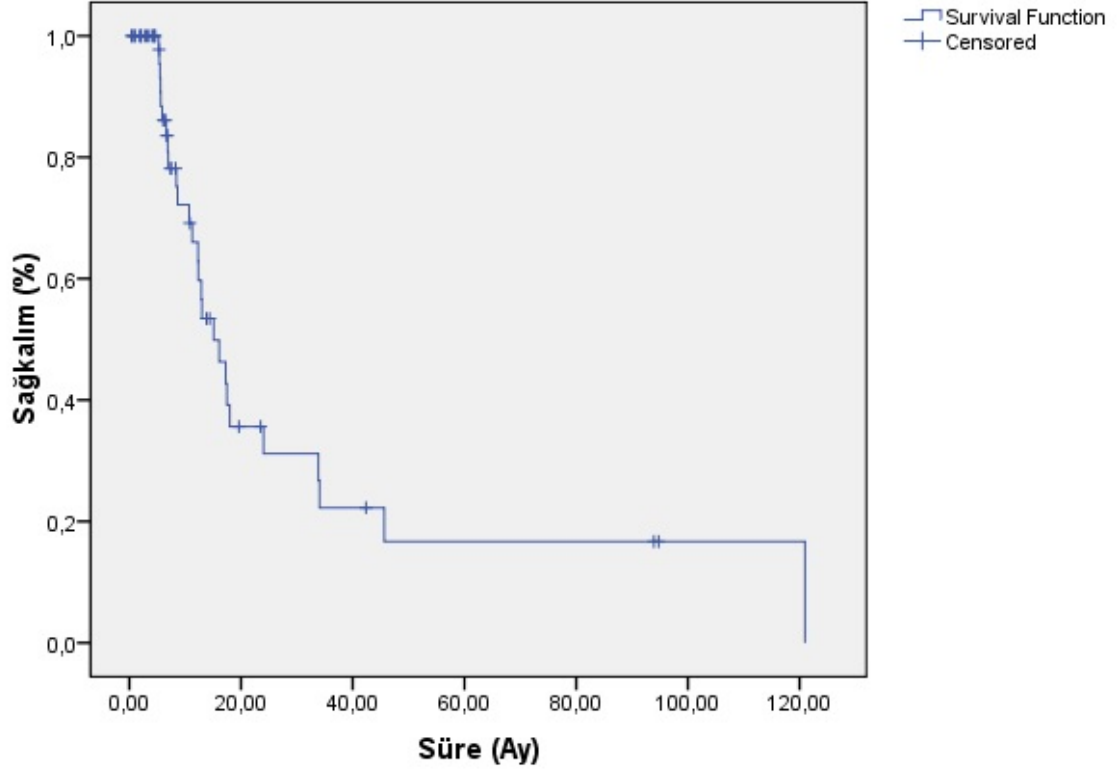
16 hastada stabil yanıt (%28), 17 hastada regresyon (%30), 18 hastada (%31) progresyon gözlenmiştir.

23 hasta (%40) ikinci sıra KT almıştır.

Hastaların %47'sinde relaps gözlenmiştir.

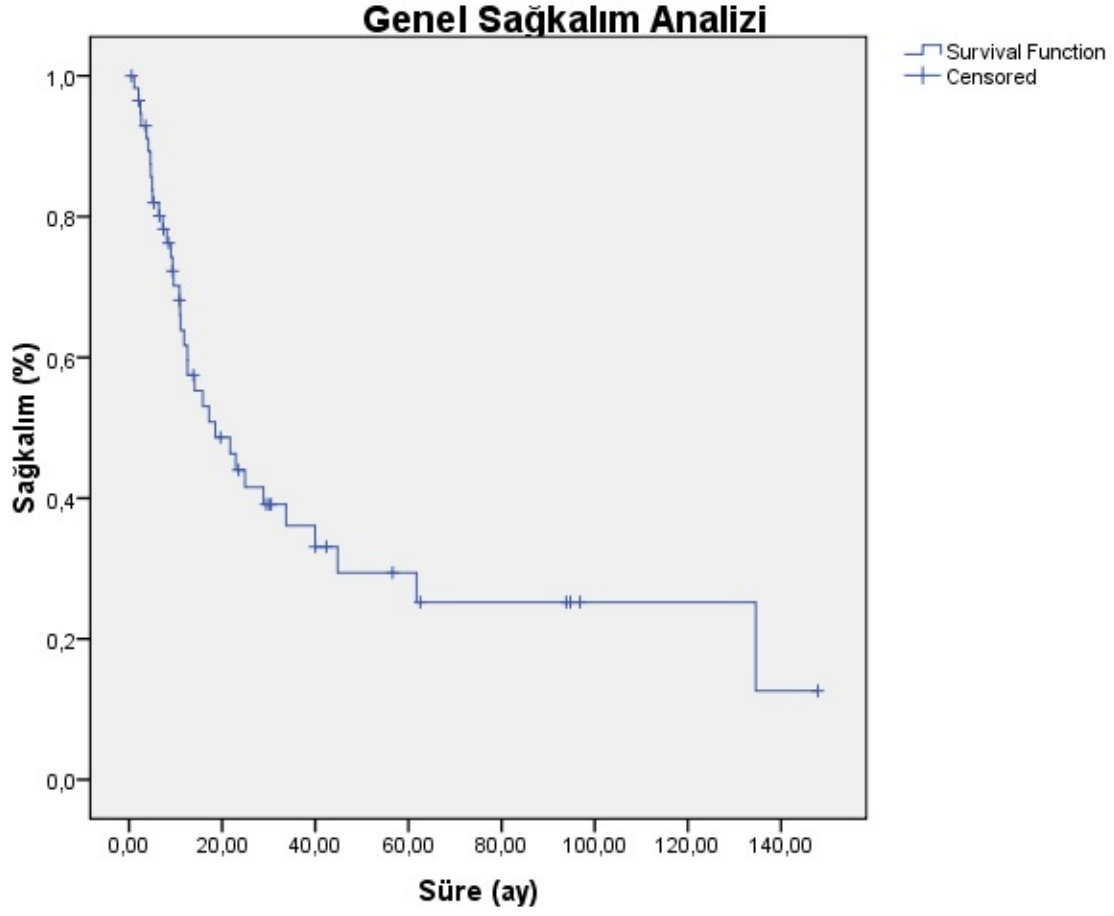
Çalışmaya katılan hastalarımızın 35'i yaşıyor (%60), 22'si ise (%38) hayatını kaybetmiştir.

Progresyonsuz Sağkalım Analizi



Hastaların 1-yıllık PFS oranı %66, 2-yıllık PFS oranı %35, 3-yıllık PFS oranı %22, 4-yıllık PFS oranı %16 bulunmuştur.

Medyan PFS süresi ise 15,11 ay saptanmıştır (%95 güven aralığında).



1 yıllık OS oranı %61, 2 yıllık OS oranı %44, 3 yıllık OS oranı %36, 4 yıllık OS %29 bulunmuştur.

Medyan OS süresi ise 18,53 ay saptanmıştır (%95 güven aralığında).

Tablo 5: Klinik Özelliklerin Sağkalım ile İlişkisi

	PFS	p	OS	p
Cinsiyet				
Kadın	11,7 (1,8-33,8)	0,824	21,4 (2,1-44,8)	0,779
Erkek	7,2 (0,4-120,9)	0,824	11,5 (0,6-147,9)	0,779
Yaş				
≤65	8,3 (0,6-93,9)	0,638	10,9 (0,6-134,6)	0,944
>65	6,7 (0,4-120,9)	0,638	12,6 (1,1-147,9)	0,944
Sigara				
Var (39)	7,4 (0,4-94,8)	0,286	12,6 (0,6-134,6)	0,525
Yok (6)	5,4 (1,8-12,4)	0,286	10,9 (2,1-30,6)	0,525
Operasyon öyküsü				
Var (16)	11,9 (2,1-120,9)	0,132	11,0 (0,6-96,8)	0,309
Yok (42)	6,8 (0,4-94,8)	0,132	14,8 (2,1-147,9)	0,309
RT öyküsü				
Var (49)	8,3 (0,4-120,9)	0,107	12,6 (0,6-147,9)	0,130
Yok (9)	5,6 (0,9-19,7)	0,107	6,5 (2,1-40,0)	0,130
Adjuvan KT				
Var (10)	6,2 (0,6-12,4)	0,153	9,4 (0,6-30,6)	0,162
Yok (48)	8,4 (0,4-120,9)	0,153	14,0 (1,1-147,9)	0,162

Primer Tümör Yeri

Nazofarenks	10,0 (0,4-33,8)	0,293	19,5 (0,6-96,8)	0,680
Dudak/ Oral kavite/ Gingiva	16,1 (3,6-120,9)	0,293	22,9 (3,6-147,9)	0,680
Orofarenks	7,5 (4,4-45,7)	0,293	9,2 (4,6-56,6)	0,680
Hipofarenks	4,4 (0,9-12,3)	0,293	5,1 (2,1-14,1)	0,680
Larenks/ Vokal kord	5,9 (1,0-42,4)	0,293	11,8 (2,1-62,6)	0,680
Tükrük bezi	6,9 (4,6-24,0)	0,293	8,5 (5,0-134,6)	0,680

Kadınlarda PFS ve OS süresi, erkeklere kıyasla daha uzun bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Operasyon öyküsü olanların PFS ve OS süresi, inoperable/operasyon kabul etmeyen hastalara göre uzun bulunmuştur.

	PFS	p	OS	p
Yaygınlık durumuna göre				
Lokorejyonel (21)	8,3 (0,6-120,9)	0,348	11,1 (0,6-147,9)	0,961
Metastatik (37)	6,9 (0,4-94,8)	0,348	12,6 (1,1-134,6)	0,961

Hastalarımızı yaygınlık durumuna göre değerlendirdiğimizde de, metastatik hastalarımızın sağkalımı, lokorejyonel metastaz yapan hastalar ile yakın bulunmuştur. Yani baş-boyun kanserlerine özel olarak; metastatik hastaların sağkalımı lokorejyonel metastazdan daha kötü saptanmamıştır.

Tablo 6: Metastaz Bölgelerinin Sağkalım ile İlişkisi

	PFS	p	OS	p
Karaciğer Metastazı				
Var (8)	4,7 (0,4-17,3)	0,053	5,7 (1,1-30,2)	0,021
Yok (50)	8,4 (0,6-120,9)	0,053	13,9 (0,6-147,9)	0,021
Akciğer Metastazı				
Var (32)	7,2 (0,4-94,8)	0,919	15,7 (1,1-134,6)	0,501
Yok (26)	7,1 (0,6-120,9)	0,919	11,0 (0,6-147,9)	0,501
Kemik Metastazı				
Var (6)	6,9 (4,4-19,7)	0,813	11,7 (4,7-96,8)	0,950
Yok (52)	7,4 (0,4-120,9)	0,813	12,2 (0,6-147,9)	0,950

Metastaz yerine göre değerlendirdiğimizde karaciğer metastazı olan hastaların, karaciğer metastazı olmayan gruba göre PFS ve OS süreleri daha kısa bulunmuştur ve karaciğer metastazı varlığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.



Tablo 7: Laboratuvar Değişkenlerinin Sağkalım ile İlişkisi

Laboratuvar değerleri	PFS	p	OS	p
(Medyan değere göre)				
LDH Düzeyi				
Yüksek	6,7 (0,4-94,8)	0,237	9,4 (0,6-134,6)	0,343
Düşük	10,7 (0,9-120,9)	0,237	13,8 (2,6-147,9)	0,343
ALP Düzeyi				
Yüksek	7,4 (0,4-120,9)	0,797	10,8 (1,1-147,9)	0,219
Düşük	6,9 (0,6-94,8)	0,797	14,1 (0,6-96,8)	0,219
Albumin Düzeyi				
Yüksek	11,3 (0,9-120,9)	0,072	18,5 (4,9-147,9)	0,037
Düşük	6,7 (0,4-45,7)	0,072	10,8 (0,6-134,6)	0,037
Kalsiyum Düzeyi				
Yüksek	6,9 (0,9-120,9)	0,768	12,6 (2,1-147,9)	0,465
Düşük	8,6 (0,4-94,8)	0,768	10,9 (0,6-94,6)	0,465
Hemoglobin Düzeyi				
Yüksek	10,8 (0,6-120,9)	0,359	14,1 (0,6-147,9)	0,852
Düşük	6,7 (0,4-94,8)	0,359	11,8 (1,1-96,8)	0,852
Lökosit Düzeyi				
Yüksek	7,4 (0,4-94,8)	0,570	10,8 (1,1-96,8)	0,803
Düşük	6,5 (0,6-120,9)	0,570	12,6 (0,6-147,9)	0,803

Nötrofil Düzeyi

Yüksek	6,9 (0,4-94,8)	0,465	10,2 (1,1-96,8)	0,279
Düşük	8,5 (0,6-120,9)	0,465	17,2 (0,6-147,9)	0,279

Lenfosit Düzeyi

Yüksek	8,5 (0,6-93,9)	0,414	10,8 (0,6-134,6)	0,680
Düşük	6,6 (0,4-120,9)	0,414	12,6 (1,1-147,9)	0,680

Nötrofil / Lenfosit oranı

Yüksek	6,8 (0,4-120,9)	0,460	11,8 (1,1-147,9)	0,803
Düşük	8,6 (0,6-93,9)	0,460	12,6 (0,6-134,6)	0,803

Platelet Düzeyi

Yüksek	6,9 (0,4-42,4)	0,864	12,2 (1,1-96,8)	0,957
Düşük	8,5 (0,6-120,9)	0,864	11,7 (0,6-147,9)	0,957

Laboratuar değerleri ile PFS ve OS değerlerini incelediğimizde,

LDH düzeyi yüksek olan grupta, hemogloblin düzeyi düşük olan grupta, nötrofil sayısı yüksek olan grupta, lenfosit sayısı düşük olan grupta, nötrofil/ lenfosit oranı yüksek olan grupta ve platelet sayısı yüksek olan grupta sağkalım daha kısa bulunmuştur. Albumin düzeyi yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre PFS ve OS süreleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha uzun saptandı.

Tablo 8: Kemoterapi Gruplarının Sağkalım ile İlişkisi

Kemoterapi	PFS	p	OS	p
Setuksimab				
Almış (10)	9,1 (2,1-120,9)	0,571	12,4 (2,1-147,9)	0,742
Almamış (48)	6,9 (0,4-94,8)	0,571	12,2 (0,6-134,6)	0,742
Platin grubu				
Almış (50)	7,4 (0,4-94,8)	0,270	12,6 (1,1-134,6)	0,666
Almamış (8)	3,6 (0,6-120,9)	0,270	8,1 (0,6-147,9)	0,666
Fluorosil				
Almış (41)	7,4 (0,4-94,8)	0,688	10,9 (1,1-94,8)	0,274
Almamış (17)	7,0 (0,6-120,9)	0,688	18,5 (0,6-147,9)	0,274
Taksan grubu				
Almış (38)	7,9 (1,0-94,6)	0,199	13,4 (2,1-134,6)	0,188
Almamış (20)	6,2 (0,4-120,9)	0,199	10,2 (0,6-147,9)	0,188

Kemoterapi almış hastalar grubunda, aynı ilacı kullanmamış hastalar grubuna göre PFS ve OS daha uzun saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görüldü.

5. TARTIŞMA

Baş boyun kanserlerinde prognozu belirleyen faktörler çeşitli ülkelerde ve çalışma gruplarında tartışılmış ve belirlenmeye çalışılmıştır. Farklı çalışma gruplarında prognoz LDH düzeyi, karaciğer metastazı, anemi varlığı, sigara içmiş olmak, servikal lenf nodu pozitifliği, tümör diferansiyasyonu, primer tutulum bölgesi ile ilişkilendirilmiştir (128-132).

Dong HK ve ark. 321 hasta ile yaptığı çalışmada (128) lokorejyonel baş boyun kanserli hastalarda eş zamanlı KRT (kemoradyoterapi) takiben indüksiyon KT (kemoterapi) verilen hastalarda KT sonrası uzak metastazın prognostik faktörleri araştırılmıştır. Tümör/lenf nodu durumu, primer bölge, tümör diferansiyasyonu, alt servikal lenf nodu tutulumu, KRT sikluslarının sayısı, tüm RT devam süresi ve indüksiyon kemoterapisine yanıt uzak metastazı ve sağkalım süresini etkileyen potansiyel risk faktörleri olarak düşünülmüştür. Çalışma sonunda lenf nodu durumu, RT devam süresi, servikal lenf nodu tutulum ilişkisi, indüksiyon kemoterapisine yanıt uzak metastaz için belirleyici faktör olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da RT öyküsü olanların olmayanlara göre, KT alanların almayanlara göre sağkalımları daha uzun saptanmıştır. Ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Zeng L ve ark. tanı anında uzak metastazlı 234 nazofarenks karsinomlu hasta ile yaptığı çalışmada (129) hastaların klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, tedavi modaliteleri analiz edilmiştir. Çalışmada medyan sağkalım 22 ay bulunmuş; 1, 2 ve 3 yıllık sağkalım ise sırasıyla % 82,2, 51,3 ve 34,1 olarak hesaplanmıştır. Tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili faktörler Karnofsky Performans Skoru (KPS)<80 , karaciğer metastazı, laktat dehidrogenaz (LDH) >245 IU/L ,kemoterapi siklus sayısının <4 olması saptanmıştır. 3 yıllık sağkalım KRT alan grupta yalnızca KT alan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %48,2, %12,4, p<0,001). Sağkalım ile ilişkili önemli bağımsız prognostik faktörler Karnofsky Performans Skoru (KPS), karaciğer metastazı, LDH seviyesi ve multiple metastazlar olarak belirlenmiştir (129).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kemik metastazı varlığı sağkalım ile ilişkili bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda karaciğer metastazı olan grupta OS 13,9 ay (0,6-147,9), karaciğer metastazı olmayan grupta OS 5,7 ay (1,1-32) saptanmıştır ve sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkili bulunmuştur. ($p < 0,021$)

Jin Y ve ark serum LDH seviyeleri ile metastatik nazofarenks karsinomlu hastalarda klinik yanıt ve sağkalım sonuçlarını öngörmeyi amaçlamıştır(130). 689 uzak metastazlı nazofarenks hastasında LDH seviyesi başlangıçta ve tedavinin her siklusunda ölçülmüş, tedavi öncesi ve sonrasındaki LDH seviyeleri ile tedaviye yanıt ve sağkalım arasındaki ilişki retrospektif olarak analiz edilmiştir. Tedavi öncesi LDH >245 IU/L olan hastalarda sağkalım, tedavi öncesi LDH <245 IU/L olan hastalara göre daha kötü bulunmuştur ($p < 0.001$). Tedavi sonrası LDH değerleri yükselmiş hastaların sağkalımları, tedavi sonrası LDH değerleri normal olan hastalara göre daha kötü bulunmuştur ($p < 0.001$). Tedavi öncesi ve sonrasında normal LDH değerlerine sahip hastalar en yüksek oranda tedaviye yanıt ve en olumlu prognozu göstermişlerdir (130).

Literatür ile uyumlu olacak şekilde bizim çalışmamızda da LDH düzeyi medyan değere göre yüksek grupta PFS 6,7 ay (0,4-94,8), düşük olan grupta ise 10,7 ay (0,9-120,9) saptandı. ($p=0,237$). OS ise LDH yüksek olan grupta 9,4 ay (0,6-134,6), düşük olan grupta 13,8 ay (2,6-147,9) saptandı. ($p=0,343$). İstatistiksel olarak anlamlı bulunmamasının, hasta sayısının azlığından kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

Zhang ve ark. retrospektif olarak 5830 hastalı kohort çalışmasında (131) hastalık spesifik sağkalım, uzak metastazsız sağkalım, lokorejyonal relaps olmaksızın sağkalım ile tedavi öncesi anemi ilişkisini analiz etmişlerdir. Tedavi öncesi anemi hastalık spesifik sağkalım (HR= 2.15, %95 confidence interval (CI) 1.62-2.85, $p > 0.001$) ve uzak metastazsız sağkalım (HR= 1.53, %95 CI, 1.08-2.10, $p=0.018$) ile ilişkili bulunmuştur. Alt grup çalışmalarında 45 yaş üzeri, erkek cinsiyet ve BMI <25 kg/m² hastalarda hastalık spesifik sağkalım sigara içme durumu ve klinik evresine bakılmaksızın değişmeden ilişkili bulunmuştur. Bu en geniş katılımlı rapor edilmiş kohort çalışmasında, nazofarenks karsinomlu hastalarda, tedavi öncesi anemi varlığının hastalık spesifik sağkalım ve uzak metastazsız sağkalımı belirleyen kötü prognostik faktör olduğunu saptamışlardır (131).

Yine bizim çalışmamızda da literatürü destekler şekilde, hemoglobin düzeyi yüksek hastalarda PFS/OS 10,8/14,1 ay, hemoglobin düşük hastalarda 6,7/11,8 ay (sırasıyla $p=0,359$, $p=0,852$) saptanmıştır. Ancak bu sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Nakahira ve ark. çalışmalarında (132) hipofarenks skuamoz hücreli kanserinde platelet sayısı ve nötrofil lenfosit oranının (COP-NLR) prognostik önemini retrospektif olarak araştırmışlardır.

$NLR=ANC/ALC$ (Absolute neutrophil count/ Absolute lymphocyte count)

$COP-NLR=$ combination of platelet count and neutrophil - lymphocyte ratio

Platelet $>300,000$ ve $NLR>3$ ayrı ayrı 1'er puan olarak değerlendirilmiş.

COP-NLR 0 ,1 ve 2 puan olarak karşılaştırılmış, Kaplan-Meier analizi ile değerlendirildiğinde 2 yıllık CSS (cancer specific survival) %83,1, %67,6 ve 43,2 bulunmuştur (sırasıyla 0,1 ve 2). Bu çalışmada hipofarenks skuamoz hücreli kanserde COP-NLR değerinin sağkalım değerlerinin tahmininde faydalı olabileceği öngörülmüştür (132).

Bizim çalışmamızda da nötrofil/lenfosit oranı yüksek olan hastaların PFS/OS süreleri 6,8/11,8 ay, düşük hastaların ise 8,6/12,6 ay bulunmuştur (sırasıyla $p=0,460$, $p=0,803$). Platelet düzeyi yüksek olan hastaların PFS süresi 6,9 ay iken, düşük olan hastaların 8,5 ay olarak saptanmıştır ($p=0,864$). Yine bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı çıkmasa da literatürü destekler niteliktedir.

Çalışmaya katılan hastalarımızın literatüre kıyasla daha yüksek oranda yaşıyor olması (%60), hastalarımızın büyük çoğunluğunun 2010 ve sonrası tanı almış hastalar olması ile ilişkilendirildi.

Hastalarımızı primer tümör yerine göre değerlendirdiğimizde, nazofarenks kanserlerine göre daha kötü prognozlu olarak bilinen hipofarenks kanserlerinin PFS ve OS süreleri, literatürü destekler nitelikte daha kısa bulunmuştur ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Laboratuvar değerleri ile PFS ve OS sürelerini incelediğimizde, LDH düzeyi yüksek olan grupta, hemogloblin düzeyi düşük olan grupta, nötrofil sayısı yüksek olan grupta, lenfosit sayısı düşük olan grupta, nötrofil/ lenfosit oranı yüksek olan grupta ve platelet sayısı yüksek olan grupta sağkalım daha kısa bulunmuştur. Bu oran literatür ile uyumlu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır. Albümin düzeyi yüksek olan grupta, düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PFS ve OS süreleri daha uzun saptanmıştır.

PFS ve OS süreleri; Setuksimab içeren tedavi alanlarda almayanlara kıyasla, Platin içeren tedavi alanlarda almayanlara kıyasla, Fluorosil içeren tedavi alanlarda almayanlara kıyasla, ve Doksetaksel içeren tedavi alanlarda almayanlara kıyasla daha uzun saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç olarak bizim ęalıřmamızda karaciğer metastazı varlığı ve serum albumin düzeyleri sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ilişkili bulunmuştur. Yine diğer değişkenlerimiz de literatür ile uyumlu olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun hasta sayısının az olması ile ilişkili olabileceği dşnld.

Mevcut veriler işığında baş boyun kanserlerinde prognozu etkileyen faktörlerinin belirlenebilmesi ve maliyet etkin önleyici sağlık hizmeti ęalıřmalarının geliştirilmesi için daha ęok sayıda hasta verilerini içeren kapsamlı ęalıřmalara ihtiyağ duyulmaktadır.

6.KAYNAKLAR

1. Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB. Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer *Cancer*. 2014 May 15;120(10):1507-13. doi: 10.1002/cncr.28588. Epub 2014 Feb 22.
2. Eskiizmir G Nonmelanoma skin cancer of the head and neck: reconstruction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012 Nov;20(4):493-513. doi: 10.1016/j.fsc.2012.08.003.
3. Ermertcan AT, Gencoglan G, Eskiizmir G, Temiz P. Microinvasive squamous cell carcinoma arising in discoid lupus erythematosus lesions successfully treated with imiquimod 5% cream. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Jan-Feb;79(1):115-7. doi: 10.4103/0378-6323.104686.
4. Coniglio, Netterville JL: Guidelines for patient management. In: Bailey BJ (eds): *Head and Neck surgery-Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Company, 1993; 1021-8.
5. Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, et al. Cancer of larynx in non-smoking alcohol drinkers and non – drinking tobacco smokers *Brj* 2002 ; 87 516-8.
6. Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE, et al. Neoplasms of the head and neck .In : *Bast Kufe, pollack Cancer medicine 5 th ed*, London BC decker 2000; 1173-220 .
7. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer, www.uptodate.com
8. Overview of treatment for head and neck cancer, www.uptodate.com
9. Thawley SE, Panje WR, Btasakis GJ, et al. *Copmrensive management of head and neck tumors* . New York : W.B. Saunders Company , 1986. 78
10. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistic, 1999. *CA Cancerj Clin* 1999; 49:8.
11. Coniglio, Netterville JL: Guidelines for patient management. In: Bailey BJ (eds): *Head and Neck surgery-Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott Company, 1993; 1021-8.
12. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al. Cancer statistics 1997. *CA Cancer J Clin* 1997; 47:5-27
13. Midilli RĖ, Akyıldız S, Yavuzer A ve ark. Oral kanserli 231 hastanın epidemiyolojik özelliklerinin retrospektif analizi. *KBB Forum* 2005; 4:4-7.
14. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samue et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
15. Parkin DM, Bary F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-6.

16. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:8-31.
17. Firat D, Hayran M. Cancer statistics in Turkey and in the World (1990-1992). Ankara : İz Matbacılık, 1995.
18. Coniglio, Netterville JL: Guidelines for patient management. In: Bailey BJ (eds): Head and Neck surgery-Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Company, 1993; 1021-8.
19. Jefferies S, Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncol 2001; 37:115-26.
20. Jefferies S, Eles R, Goldgar D, et al. The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck. Br J Cancer 1999; 79:865-7.
21. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al. Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995; 87:175-82.
22. Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, et al. Nutrition and pharyngeal cancer; results from a case control study in Spain. Head Neck 2002; 24(9):830-840.
23. Clayman GL, Lippman SM, Laramore GE, et al. Neoplasms of the head and neck. In: Bast, Kufe, Pollock, Weichselbaum, Holland, Frei, editors. Cancer medicine. 5th ed, London; BC Dancer Inc., 2000; 1173-220.
24. Rafferty MA, Fenton JE, Jones AS. The history, aetiology and epidemiology of laryngeal carcinoma. Clin Otolaryngol 2001; 26:442-6.
25. Patel MM, Patel DD, Parekh LJ, et al. Evaluation of telomerase activation in head and neck cancer. Oral Oncology 1999; 35:510-5.
26. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. Int J Cancer 1999; 80:827-41.
27. Coniglio, Netterville JL: Guidelines for patient management. In: Bailey BJ (eds): Head and Neck surgery-Otolaryngology. Philadelphia: Lippincott Company, 1993; 1021-8.
28. Lee KJ. Essential Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 8th ed. McGrawHill, 2002.
29. Million RR, Cassisi NJ, Mancuso AA. Larynx. In: Million RR, Cassisi NJ (eds). Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1994; 431-497.
30. Kaya, Barnes L. Pathology of the head and neck: General consideration. In: Myers EN, Suen JY (eds). Cancer of the Head and Neck. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996; 586-97.

31. Paul W. Flint, Lee A. Harker, Bruce H. Cummings Otolarinoloji baş ve Boyun Cerrahisi, Haughey, 2007.
32. Can Koç, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ve Baş-Boyun Cerrahisi, 2013
33. David Goldenberg, KBB ve Baş Boyun Cerrahisi El Kitabı,2013
34. Suen JY, Stern SJ: Cancer of neck. In: Myers EN, Suen JY (Eds). Cancer of the Head and Neck. 3th ed.Philadelphia : W.B. Saunders Company, 1996; 462-84.
35. Altun M, Undifferentiated nasopharyngeal cancer current diagnostic and therapeutic aspects 1995;32:859-77.
36. Xiao GL, Prognostic significance of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma J Surg oncol 1986;33;194-7
37. Mimi C. Yu, Jian-Min Y. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. Seminars in Cancer Biology 2002;12:421–429.
38. Titcomb CP Jr. High incidence of NPC in asia. J Insur Med 2001;33: 235-8.
39. Ellen T. Chang, Hans-Olov Adami. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15:17-65.
40. Thomas L. Vaughan, Nasopharyngeal Cancer in a Low-Risk Population1996 American Association for Cancer Research.
41. Lin CC, Chen TT, Lin CY et al. Prognostic analysis of adjuvant chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. Future Oncol 2013;9:1469-76.
42. Chang JT, Liao CT, Jung SM at al. Telomerase activity is frequently found in metastatic and malignant human NPC. British Journal of Cancer 2000;82:1946-51.
- 43.Kutach LS, Bolshakov, Ananthaswamy HN. Detection of mutations and polymorphisms in the p53 tumor suppressor gene by single-strand conformation polymorphism analysis. Electrophoresis 1999;20:1204-10.
44. Xiao GL, Prognostic significance of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma J Surg oncol 1986;33;194-7
45. August M, Dodson T, Natri A, Chuang S. Nasopharyngeal Carcinoma: Clinical Assesment and Review of 176 cases. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral
46. Altun M, Undifferentiated nasopharyngeal cancer current diagnostic and therapeutic aspects 1995;32:859-77.
47. Lu SJ, Linkage of nasopharyngeal susceptibiliyt locus of the HLA region Nature 1990 :346;470-71.

48. Hsu MM Tu SM, Nasopharyngeal carcinoma in taiwan cancer 1983;52:362-8.
49. Aktümsek A, Anatomi ve fizyoloji Nobel tıp kitapevleri 2001.
50. Francis CH, Tham I, Earnest A, Mun Lee K, J Lu Jiade. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer 2012;12:98.
51. Marks JE, Phillips JL, Menck HR. The national cancer database report on the relationship of race and national origin to the histology of NPC. Cancer 1998;83:528-8
52. Edge SB, Byrd DR, Compton CA et al. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual, 7th ed 2008;2:16-25.
53. Yang TS, Prognostic factors for lokal kontrol nasopharynx cancer radioather 2001;337-43.
54. Roth SL, Carcinoma of the nasopharynx the significance of lymphocytic infiltration açta oncol 1990 ;29(7): 897-901.
55. www.sağlik.gov.tr/upload/dosyalar/Dudak -ve-Oral Kavite-Kanserleri.pdf.
56. Haksever M. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme, Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemi Üzerine Değerlendirmeler. Kocatepe Medical Journal 2013;14:109-117.
57. Esclamado RM,Lip Cancer 1993 ;1509-1521.
58. Calcaterra TC Oral cavity and oropharynx 1993;1248-305
59. Karadeniz AN Bağ boyun tiroid kanserleri tunę matabaası 2000;161200.
60. L.Erişen Bağ Boyun Kanserleri 2003 975-420-293-1.
61. Andre´ Lopes Carvalho Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database Int. J. Cancer: 114, 806–816 (2005).
62. Calcaterra TC , Oral cavity and oropharynx in cummings 1993 ;1248-305.
63. Baker SR malignant neoplasms of the oral cavity !993 ;1248-305.
64. Moore K.L (ed). Clinically Oriented Anatomy Third Edition. 1992;8:783-851
65. Gullane P : Dudak ,oral kavite bağ boyun tümörlerine yaklaşım nobel tıp 1995 ; 65-91.
66. Shah JP, Candela FC Poddar AK .The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity . Cancer 1990 ;66(1):109-13.

67. Wingo PA, Bolden S, Tong T et al. Cancer statistics for African Americans. *CA Cancer J Clin* 1996;46:113-25.
68. Wynder EL, Etiological aspects of squamous cancers of the head and neck *JAMA* 1971;215:452-3.
69. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC et al. The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer* 2004;108:741–749.
70. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1772–1783.
71. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1626–1636.
72. Mork J, Lie AK, Glatte E et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344:1125–1131.
73. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108:766–772.
74. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1093–1102.
75. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL et al. Dietary patterns and risk of cancer of the oral cavity and pharynx in Uruguay. *Nutr Cancer* 2005;51:132–139.
76. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S et al. Epidemiology and prevention of oral cancer. *Oral Oncol* 1997;33:302–312.
77. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T et al. Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paanchewing and oral hygiene. *Int J Cancer* 2002;98:440–445.
78. Talamini R, Vaccarella S, Barbone F et al. Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer. *Br J Cancer* 2000;83:1238–1242.
79. Arıncı K. *Anatomi Güneş Kitabevi Ankara* 3. Baskı. 2001:30-50.
80. Ang K, Peters L, Weber R. Et al. Concomitant boost radiotherapy schedules in treatment of carcinoma of the oropharynx and nasopharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1339–45.

81. 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
82. Shah J, Patel S, Singh B. Jatin Shah's Head and Neck Surgery and Oncology 2012;8;232-287
83. Midilli R, Akyıldız S, Yavuzer A et al. Oral Kanserli 231 Hastanın Epidemiyolojik Özelliklerinin Retrospektif Analizi KBB-Forum 2005;4.
84. Alvi A, Myers EN, Johnson JT, Cancer of the oral cavity. In: Myers EN, Suen JY (eds). *Cancer of the Head and Neck*. 3th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996:321–60.
85. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1626–1636.
86. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004; 108:766–772.
87. 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.
88. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol* 1992;135:1093–1102.
89. Civantos FJ, Goodwin WJ. Cancer of oropharynx. In: Myers EN, Suen JY (ed). *Cancer of head and neck*, 3th ed. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders, 1996; 361-80.
90. Macfarlane GJ, Boyle P, Scully C et al. Rising mortality from cancer of the tongue in young Scottish males 1987;2:912.
91. Ellen T. Chang, Hans-Olov Adami. The Enigmatic Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:17-65.
92. Geden EM, Thawley SE, O'Leary MJ. Malignant neoplasm of the oropharynx. In: Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Richardson MA, Shuller DE (Ed). *Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 3th ed. Mosby -Year Book Inc. St. Louis, Missouri, 1998; 1463-1511.
93. Cummings WC, Flint WP, Harker AL. *Otolaryngology head and neck surgery*. 5th Edition, 2010;2:4:1358.

94. Backer SR. Malignant neoplasms of the oral cavity. In: CummingsCW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schüller DE (eds). Otolaryngology-Head and Neck Surgery. 2th ed.St Louis: Mosby year book, 1993; 1248–305.
95. Llatas Marina C, Mollá Celia L, García Ramón B et al. Hypopharyngeal cancer: analysis of the evolution and treatment results. Acta Otorrinolaringol Esp 2009;60:3-8.
96. Cummings WC, Flint WP, Harker AL et al Otolaryngology head and neck surgery. 5th Edition, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2010;2:1180.
97. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on cancer of the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1998;124:951-
98. Thawley SE, Panje WR Btasakis GJ , et al Copmrensive management of head and neck tumors . New York : W.B. Saunders Company , 1986.
99. Harry quon DH, Michael Feldman. Cancer of the head and neck. In abeloff Md : Clinical oncology, 3 3. Philadelphia: elseviere 2005; 1497.
100. Kaya S. Larenks Hastalıkları. Bilimsel Tıp Yay 2002;539–716.
101. Özlügedik S, Ünal A. Baş boyun kanserlerinde epidemiyoloji ve risk faktörleri. KBB Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım 2005;1:51–56.
102. Özüdoğru E, Kaya E. Larenks Kanseri. Galenos Aylık Tıp Dergisi. 2006;111:38-44.
103. Beasley NJ, Gullane PJ. Cancer of the Larynx, Paranasal Sinuses, and Temporal Bone. In: Lee KJ (eds). Essential Otolaryngology: Head & Neck Surgery. 8th ed.USA: McGraw-Hill,2002: 596–616
104. Basut O, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı.htm 2005(medline).
105. Sessions RB, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the larynx and hypopharynx. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed.Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001; 861–85
106. Elci OC, Dosemeci M, Blair A. Occupation and the risk of laryngeal cancer in Turkey.Scand J Work Environ Health 2001; 27:233–39
107. 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.
108. Mendenhall WM, Million RR, Stringer SP, Cassisi NJ. Squamous cell carcinoma of the glottic larynx: a review emphasizing the University of Florida philosophy. South Med J 1999; 92: 385–93

109. Ünal R, Mehel D, Ünal M. Larenks Kanserlerinde Etyoloji ve Patogenez. O.M.Ü Tıp Dergisi 2000;17: 61,68.
110. Shelle B, Lepper M, Liu S et al. Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study, Lancel 1981;2:1185-1190.
111. Graham S, Mettlin C, Marshall J, Priore R, Rzepka T, Shedd D. Dietary factors in the epidemiology of cancer of the larynx. Am J Epidemiol 1981;113:675-80.
112. Schiffman M, Philip E. Castle. Human Papillomavirus: Epidemiology and Public Health. Archives of Pathology & Laboratory Medicine 2003;8:930-934.
113. Agoston E, Robinson S, Mehra K et al. Polymerase Chain Reaction Detection of HPV in Squamous Carcinoma of the Oropharynx. American Journal of Clinical Pathology 2010;134:36-41.
114. Gungor A, Cincik H, Baloğlu H, Cekin E, Doğru S, Dursun E. Human Papilloma Virus Prevalence in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. The Journal of Laryngology&Otolology 2007;121:772-4.
115. Cherry J. Margulies SI. Contact ulcer of the larynx. Laryngoscope 1968;78:1937-1940.
116. Toprak M. Larenks ve larengeofarenksin tümörleri. In: ğenocak D (eds). Otorinolaringoloji Bağ ve Boyun Cerrahisi. 15.baskı. apa Ğstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000; 585–651.
117. Hızalan Ğ, Robin PE, Olofsson J. Tumor of the larynx. In: Kerr AG (eds). Scott-Brown's Otolaryngology. 5th ed. Butterworth and Co. Ltd, 1987; 186-99.
118. Harry quon DH, Michael Feldman. Cancer of the head and neck. In: Abeloff MD : Clinical oncology, 3. Philadelphia: Elsevier 2005; 1497.
119. Calcaterra TC, JG, Blackwell KE. Larynx and hypopharynx. Philadelphia, : W.B. Saunders co 2001.
120. Rumboldt Z, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. Curr Treat Options Oncol 2006; 7: 23-34.
121. Ruffing S, Struffert T, Grgic A, Reith W. [Imaging diagnostics of the pharynx and larynx]. Radiologe 2005; 45: 828-836.
122. Calcaterra TC, House J. Local anesthesia for suspension microlaryngoscopy. Ann Otol Rhinol Laryngol 1976; 85: 71-73.
123. Alavi S, Namazie A, Calcaterra TC, Blackwell KE. Glandular carcinoma of the larynx: the UCLA experience. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 485-489.

124. Demireller A. Larenks kanserleri. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi 2004;1183–1187.
125. Cummings WC, Flint WP, Harker AL et al Otolaryngology head and neck surgery. 5th Edition, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2010;2:1180.
126. Calcaterra TC JG, Blackwell KE. Larynx and hypopharynx. Philadelphia,: W.B. Saunders co 2001.
127. Cummings WC, Flint WP, Harker AL et al Otolaryngology head and neck surgery. 5th Edition, Philadelphia Pennsylvania: Elsevier Mosby, 2010;2:1180.
128. Dong HK, Won TK, Joo HL, Yong KK, Ji CL, Young JC, Young MS, Dong WK, et al. (2014) Analysis of the prognostic factors for distant metastasis after induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer, Cancer Res Treat. 2014 Aug 25
129. Zeng L, Tian Y-M, Huang Y, Sun X-M, Wang F-H, et al. (2014) Retrospective analysis of 234 nasopharyngeal carcinoma patients with distant metastasis at initial diagnosis: Therapeutic approaches and prognostic factors. Plos One 9(9): e108070.doi:10.1371/journal.pone.0108070
130. Jin Y, Ye X, Shao L, Lin BC, He CX, Zhang BB, Zhang YP, Serum lactic dehydrogenase strongly predicts survival in metastatic nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy, European Journal of Cancer (2013) 49, 1619-1626
131. Zhang LN, Tang J, Lan XW, Yang PYO, Xie FY, Pretreatment anemia and survival in nasopharyngeal carcinoma, Tumor Biol. (2016) 37:2225-2231.doi 10.1007/s13277-015-4042-6
132. Nakahira M, Sugasawa M, Matsumura S, Kuba K, Ohba S, Hayashi T, Minami K, Ebihara Y, Kogashiwa Y, Prognostic role of the combination of platelet count and neutrophil-lymphocyte ratio in patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma, Eur Arch Otorhinolaryngol.doi 10,1007/s00405-016-3996-3