

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KULAK-BURUN-BOĞAZ ANABİLİM DALI BAŐKANLIĐI

TISSUE POLYPEPTIDE ANTİGEN'İN (TPA) BAŞ-BOYUN BÖLGESİ
EPİDERMOİD KANSERLERİNDE TEŞHİS, PROGNOZ TAYİNİ VE
TEDAVİ TAKİBİNDEKİ DEĞERİ

UZMANLIK TEZİ

54815

ALİ KURNAZ

TBP. KD. ÜTĐM.

ANKARA - 1996

ÖNSÖZ

Bu tez konusu Gülhane Askeri Tıp Akademisi ve Askeri Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Başkanlığının 19 Ocak 1994 tarih ve KBB.AD: 0530-41-94 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Baş-boyun bölgesi kanserleri fonksiyonel ve kozmetik açıdan önemli kayıplara yol açarlar. Bu kanserlerin en sık görülen şekli epidermoid kanselerdir. Baş-boyun kanserli hastaların erken tanısı, prognoz tahmini ve tedavinin monitorizasyonu konusunda ciddi sıkıntılar vardır. Bu sıkıntıların giderilmesinde tümör belirteçlerinin önemli bir rolü olabilirse de günümüze kadar, bu amaçla rutin olarak kullanılabilecek bir tümör belirteci bulunabilmiş değildir.

Bu görüşten hareketle “Tissue Polypeptide Antigen’in (TPA) Baş-Boyun Bölgesi Epidermoid Kanserlerinde Teşhis, Prognoz Tayini ve Tedavi Takibindeki Değeri” konusundaki tez çalışılmıştır Bu konuda tez çalışmamı sağlayan ve uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesinden yararlandığım saygıdeğer hocam, Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet DÜNDAR’a, tez çalışmam süresince beni yönlendiren, proje hazırlığında ve olguların değerlendirilmesinde her türlü yardım ve bilimsel desteğini esirgemeyen tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Yalçın ÖZKAPTAN’a, klinik eğitimimde bilgi ve beceri kazanmamda katkılarından dolayı anabilim dalımızın saygıdeğer öğretim üyeleri Prof.Dr. Mustafa KAHRAMANYOL’a, Prof.Dr. Niyazi MUŞ’a, Yrd.Doç.Dr. Adnan ÖZÜNLÜ’ye, Yrd.Doç.Dr. Sertaç YETİŞER’e, bulguların değerlendirilmesinde değerli yardımlarını ve desteğini gördüğüm Yrd.Doç. Dr. Mustafa GEREK’e, tez aşaması süresince konuya ilgi ve desteğini esirgemeyen Onkoloji Hastanesi KBB Servisi uzmanlarından Op. Dr. Mehmet TURANLI’ya, serum TPA ölçümlerini yapan Dr. Biolog Mehmet

GÖKTAŞ'a, hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinin saklanmasıdan dolayı Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında biolog Nevin YÜCEL'e, yardım ve desteklerini esirgemeyen birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımızdaki doktor arkadaşlarıma, hemşire ve hizmetlilerine, ders çalışmam için bana huzurlu bir ortam sağlayan ve karşılıksız desteğini gördüğüm eşime şükranlarımı sunarım.

Ali KURNAZ



İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I -GİRİŞ.....	1-4
II -GENEL BİLGİLER	
A- Baş-boyun bölgesi	5-6
B- Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri	6-25
C- Tümör belirteçleri.....	25-35
D- Tissue Polypeptide Antigen.....	35-41
III -GEREÇ VE YÖNTEM.....	42-46
IV -BULGULAR.....	47-59
V -TARTIŞMA VE SONUÇ.....	60-68
VI -ÖZET.....	69
VII -İNGİLİZCE ÖZET.....	70
VIII -KAYNAKLAR.....	71-83

GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun bölgesinin kanserleri tüm kanserlerin %5-8,5'ini oluşturur. Bunların %80-85'i üst solunum ve sindirim yolları mukozası ve bunların eklerinden kaynaklanan epidermoid kanserlerdir. Bu nedenle, eğer özellikle başka bir tümör tipi belirtilmemişse, baş-boyun kanserleri ifadesinden epidermoid kanserlerin anlaşıldığı söylenebilir. Baş-boyun bölgesi kanserleri tedavisinde başta cerrahi yöntemler olmak üzere radyoterapi ve kemoterapi gibi modaliteler veya bunların kombinasyonlarından yararlanılır (22,49,53). Tedavi alanındaki gelişmeler, uzun yıllar sonuçlar üzerinde olumlu etkiler göstermişken, son 15 yıldır bu konuda bir duraklamanın olduğu ve hızla gelişen olanaklara rağmen sürvilerde önemli bir farklılığın görülmediği dikkati çekmektedir (49,53, 99). Bu duruma baş-boyun kanserleri ile ilgili çözüm bekleyen bazı sorunlar yol açmaktadır.

İlk sorun, kansere aday kişilerin daha başlangıçta ortaya konularak, onların işin ciddiyetine inandırılmalarında. Tütün ve alkolün bu alandaki kanserojen etkileri iyi bilinmektedir (68,73,116). Farklı ırk ve coğrafyalarda farklı kanser tip ve lokalizasyonlarının egemen olabilmesi, etyolojide genetik unsurların, çevresel faktörlerin, iklim, barınma ve beslenme alışkanlıklarının rolünü hatıra getirmektedir (49,63,114,120). Meslek faktörü ve viral enfeksiyonlar da diğer önemli hazırlayıcı faktörler arasındadır (68,69,113). Baş-boyun kanserlerinde, özellikle bu risk grupları içinde kansere aday kişileri somut bir biçimde ortaya çıkaracak bir endikatör ortaya konulması ihtiyacı şiddetle duyulmaktadır.

Aynı ihtiyaç, kanserli kişilerin erken teşhis edilebilmeleri konusunda da duyulmaktadır. Baş-boyun bölgesindeki birçok lokalizasyon hekim için ciddi muayene ve vizualizasyon güçlükleri gösterir. Nazofarenks, burun boşlukları ve sinüsler, dil kökü ve hipofarenks bu lokalizasyonlar arasındadır. Bu bölge kanserlerinin ilk belirtilerinin, çok sık görülen üst solunum yolları enfeksiyonlarının belirtilerine çok benzemesi ise diğer bir handikaptır, zira zaten muayene şartları güç olan bazı kanser lokalizasyonlarının muayenesinin ihmal edilmesine neden olur. İşte bu nedenlerle en tecrübeli hekimler bile baş-boyun kanserlerinin erken teşhisinde bazı hatalara düşerler. Mevcut tanı araçlarının yanısıra erken teşhiste hekime yardımcı olacak yeni yöntemlere ihtiyaç bulunduğu da aşıkardır.

Baş-boyun kanserlerinin geliştikleri organ ve dokular fonksiyonel ve kozmetik açıdan büyük önem taşırlar. Cerrahi tedavi sonrası bu bakımlardan oluşacak defektlerin yanısıra meydana gelebilecek psikolojik sorunları da dikkate almak gerekir. Gereğinden fazla radikal cerrahi yaklaşımlar bu sorunları artırırken, fazla konservatif kalındığında ise küratif tedavi etme şansı azalır.

Uygun tedavi yönteminin belirlenmesinde bir çok özelliğin dikkate alınması gerekir. Tümörün yeri, evresi, lenf nodlarının tutulumu ile uzak metastaz durumu, histolojik diferansiyasyon derecesi uygulanacak tedavi yönteminin seçiminde rol oynar (2). Baş-boyun kanserlerinin evrelemesinde rol oynayan TNM sisteminin eksikleri vardır. Evrelemede tümör derinliği dikkate alınmazken, bir çok vakada servikal nodal tutulum durumunun yanlış değerlendirilmesi, gereğinden az yada çok radikal yaklaşımlara neden olur. Palpasyonla N0 olarak değerlendirilen olgularda baş-boyunun bazı kanser yerleşimlerinde %30'a varan makroskopik ve mikroskopik lenf nodu

invazyonlarına rastlanabilir (22,13,71,113). BT ve MRI gibi sofistike yöntemler de bize bu olguların doğru değerlendirilmesinde ve sürviyi önemli ölçüde azalttığı bilinen kapsül dışına yayılımlar konusunda ancak çok sınırlı bilgiler verebilmektedir (44,127).

Diğer yandan baş-boyun bölgesi, multipl primer odağa ve ikinci primer tümörlere en sık rastlanılan yerlerdir. Bu hastalarda her yıl %3-6 oranında sekonder primer tümör gelişme riski vardır (20,24,52, 97). Primer hastalığın küratif tedavisi yapıldıktan sonra hasta çok detaylı olarak tetkik edilirken, tedaviden sonraki uzun dönemde sıklıkla sekonder primer tümörlerin taranması ihmal edilir. İlk odağın küratif olarak tedavi edilebilir yerler olmasına karşılık ikinci primerler genellikle daha problemli yerlerde karşımıza çıkarlar ve tedavileri de daha güç olur.

Baş ve boyun bölgesinde uzak metastaz diğer bölge malignitelerine göre yakın zamanlara kadar seyrek olarak izlenmekteydi (104). Uzak metastazların %80'i iki yıl içinde ortaya çıkar ve görülme oranları lenf nodu tutulumu ile doğrudan alakalıdır. Ancak klinik olarak uzak metastaza rastlanma oranı % 5-10 oranında iken, tümörden kaybedilen ve ölümü uzak metastazdan olmayan hastaların otopsilerinde metastaz bulguları % 50'ye kadar çıkmaktadır (13,22). Dolayısıyla primer odağın ve bölgesel lenf nodlarının tedavisi başarıyla yapılan hastalarda özellikle ilk iki yılda uzak metastaz açısından da takipleri gereklidir. Bu nedenlerle primer odakta rekürrens, diğer mukozal alanlarda ikinci primer tümörler ve özellikle akciğer ve kemiklere metastaz açısından uzun süreli yakın takiplere ihtiyaç vardır.

Baş-boyun kanserlerinde risk gruplarının taranması, erken teşhis ve doğru tedavi yönteminin seçilmesinde olduğu kadar prognoz tahmininde ve tedavisi gerçekleştirilen hastaların uzun süreli takipleri sırasında hastalığın durumunu

göstermede hekime yardımcı olacak metodlara gereksinim vardır. Tümör belirteçleri bu yöndeki çalışmaların bir boyutunu oluşturmaktadır.

Tümör belirteçleri, tümör hücresi tarafından veya tümör ile invaze normal dokular tarafından üretilen ve dolaşıma salınan makromoleküllerdir. Tümörlü hastaların kan ve vücut sıvılarında tesbit edilebilirler. Enzim, hormon, yapısal proteinler, genler olabilirler, çoğunlukla karbonhidrat ve lipid komponentlerine sahip proteinlerden oluşurlar. Tümöre ait antijenlerden, hücre DNA'sındaki onkogenlere kadar birçok makromolekülü kapsarlar. Tümör belirteçlerini, tümörün varlığını gösteren maddeler olarak da tarif edebiliriz (5,6,7,19,27,80,95).

Baş-boyun kanserlerinde bu ihtiyaçlara cevap verebilecek "ideal" bir tümör belirteci halen bulunamamıştır. Bu hedeflere yönelik çalışmalar sürmektedir. İyi bir tümör belirtecinde sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmasının yanısıra serumda bakılabilmesi, ölçümlerinin tekrar edilebilir oluşu, kolay ölçülebilmesi, ucuz olması, temininde kolaylıklar gibi özelliklerin de bulunması gerekir (87,95,130). Tissue Polypeptide Antigen (TPA) bu özelliklerin önemli bir kısmını karşılar görünmektedir. TPA, pankreas, göğüs, rektum ve prostat kanserlerinin tanısında ve tedavinin monitorizasyonunda umut verici sonuçlar vermiştir (20,33,42,75,83,119,130). TPA'nın baş-boyun kanserlerinde de benzer sonuçlar vermesi bu alanda ihtiyaç duyulan parametreler konusunda önemli bir boşluğu dolduracaktır.

Bu gerçekten hareketle, bir çalışma planlanmış ve bu çalışmayla TPA'nın baş-boyun epidermoid kanserlerinin teşhisi, prognoz tahmini ve tedavinin takibindeki değeri araştırılmak istenmiş ve sonuçlar ayrıntılı şekilde sunulmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

A- BAŞ-BOYUN BÖLGESİ

Baş-boyun bölgesi üstte kafa tabanı, altta toraks üst açıklığı ile sınırlı olan bölgede yüz ve servikal bölge yapılarından oluşmuştur. Bu yapıların beyinin, toraksın ve genel olarak vücudun fizyolojisinde çok önemli rolleri vardır. Bu bölgede bir çok organ ve boşluk bulunur. Üst solunum ve sindirim yolları, gözler, tükürük bezleri, tiroid bezi, damar ve sinir paketleri bunların başlıcalarıdır (22).

Üst sindirim sistemi, oral kaviteyi, orofarenksi, hipofarenksi, tükürük bezlerini ve servikal özefagusu kapsar. Bu yapılar beslenme fonksiyonu ve tat duyusu için majör organlardır. Üst solunum yolları burun boşluklarını, sinüsleri, nazofarenksi, orofarenksi, larenksi ve servikal trakeayı kapsar. Bu yapılar ise solunum ve fonasyon açısından majör organlardır. Ayrıca bu pasajın devamlılığı, tat, koku ve işitme duyuları açısından çok önemlidir. Yine yüz cildi kozmetik açıdan vücudun en önemli bölgesidir. Bu bölgede seyreden karotid arterler, internal jugular ven, kraniyal ve servikal sinir trunkusları, lenf damarları ve tiroid dokusu çok önemli fonksiyonları olan diğer yapılardır. Bu bölge organ ve dokularında oluşabilecek hasarlar sonucunda hastalarda çiğneme, yutma güçlükleri başgösterebilir. Dispne ve hatta asfiksi gelişebilir. Ses kalitesi bozulabilir yada tamamen kaybolabilir (22).

Üst solunum ve sindirim yollarının tüm lenf damarları servikal lenfatik sisteme, oradan da adeta kapalı bir sistem halinde torasik duktusa dökülürler. Aksiller fossa veya mediasten ile majör bağlantılar yapmazlar (22).

Baş-boyun bölgesinin dudaklardan hipofarenkse kadar sindirim yolları ve larenksin glottik kısmı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Burun ve larenksin diğer kısımları sillli silendirik epitel ile, nazofarenks her iki tip epitel ile karışık olarak döşelidir. Epidermoid kanserler bu epitelyal örtüden kaynaklanırlar. Silli silendirik epitelden epidermoid kanser gelişimi kronik irritasyonlara bağlı olarak ortaya çıkan yassı epitel metaplazisi ile açıklanmaktadır (22).

B- BAŞ-BOYUN BÖLGESİNİN EPİDERMOİD KANSERLERİ

Kanser, hücre siklusunu düzenleyen mekanizmaların kontrolünde olmadan ve bir uyarıya ihtiyaç duymadan aşırı hücre çoğalmasındır. Normal hücre çoğalmasında, stem cell denilen ana hücre ikiye bölünerek çoğalır. Hücrelerden biri tekrar ana hücreyi oluştururken, diğer hücre farklılaşarak ilgili fonksiyonu yapacak hücreye dönüşür. Kanserleşmede bu denge kaybolur ve hücreler sürekli ve kontrolsüz çoğalma yeteneği kazanırlar. Kanser hücrelerinin çoğalma hızları, etrafa invazyon ve yayılma güçleri farklılıklar gösterir ve bu güçleri giderek artar (61).

Baş-boyun bölgesinin kanserlerinin %85-95'i üst solunum ve sindirim yollarının mukozasından ve bunların eklerinden kaynaklanan yassı epitel hücreli (epidermoid) kanserlerdir. Eğer özellikle başka bir tümör tipi belirtilmemişse baş-boyun bölgesi kanserleri ifadesinden epidermoid kanserler anlaşılır. Bu bölgedeki diğer organlardan tükürük bezleri, tiroid, kas, kemik, kıkırdak, damar,sinir ve yumuşak dokulardan kaynaklanan diğer maligniteler ise %5-15 oranında görülürler. Tipleri ve kaynaklandıkları yerlere has yaklaşım şekilleri ile tedavi edilirler (22,49,53).

Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri agresif biyolojik özellikler gösterirler. Sınırlı mukozal alanlarda multipl odaklardan kaynaklanma eğilimindedirler. Bulunduğu yerlerde lokal invazyonlar yaparlar ve lenfatik drenaj yoluyla servikal lenf nodlarına bölgesel yayılım yaparlar (22,104). Tümör, primer odakta, hipofarenks ve özefagusta olduğu gibi intakt mukoza altından yüzeysel olarak uzak mesafelere kadar yayılabilir. Dildeki gibi altında kas doku varsa, kas ve fascia planında uzak mesafelere ulaşabilir. Larenkste olduğu gibi altta kartilaj olan yerlerde membranlar yoluyla veya kartilajı invaze ederek yayılırlar. Oral kavite tümörleri ise perinöral yayılım gösterebilirler (104). Primer odaktan yayılım tümörün yeri ve evresi ile yakından ilgilidir.

Hematojen yolla uzak metastazlarının çok seyrek olduğu düşünülmektedir. Servikal lenf nodlarına metastaz yapma yetenekleri istatistiksel olarak hem tümörün evre ve lokalizasyonuna, hem de bazı histolojik kriterlere bağlıdır. Boyunda metastaz olmadan uzak metastaz görülmesinin nadir olduğu ileri sürülmektedir. İlk muayenede genellikle %30-60 olguda lenf nodu tutulumu izlenir (22). Uzak metastazların %80'i nodal metastazın görülmesinden sonraki ilk iki yılda manifest hale gelir (104).

İnsidens: Baş-boyun bölgesinin kanserleri insandaki tüm kanserlerin %5-8,5'ini oluşturur. Bunların %85-95'i epidermoid kanserlerdir. Görülme sıklığı ülkeler arasında değişmektedir. Her yıl her 100.000 kişiden ABD'de 10, İskandinav ülkelerinde 1, İngiltere'de 4, Güney Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinde 15-20 kişi baş-boyun epidermoid kanserine yakalanmaktadır (49,63).

Bu tümörlerin görülme yerleri de ülkeler arasında değişkenlikler gösterir. Fransa'da hipofarenks kanserleri, İspanya ve İtalya'da supraglottik kanserler daha çoktur (63). Çin'de baş-boyun kanserleri tüm kanserlerin %45'ini yaparlar. Bunların

%28'i nazofarenks ve %16'sı ise diğer baş-boyun bölgesi tümörleridir (120). Bu bölge yapılarına dağılımları ise genel olarak dudakta %8,5, oral kavitede %17,5, orofarenks ve hipofarenkste %23,7 ve larenkste %26,6 oranında izlenirler (49,51).

1960'lı yılların ortalarından günümüze kadar geçen sürede tanı yöntemlerinde, özellikle görüntüleme alanındaki büyük değişikliklere karşın bu tümörlerin görüldükleri yerler, evre ve oranlarında belirgin değişiklikler olmamıştır. Bu dönemde tedavi ve bakım olanaklarında da gelişmeler olmasına rağmen, gözlenen gelişmeler sürviye yansımamıştır. Bu kanserlerde genel olarak 5 yıllık sürvi %45 civarındadır (49). Sürviyi artırmanın en emin yollarından bir tanesi insidensin düşürülmesidir. Epidemiyolojik çalışmalar ışığında etyolojideki ajanlar ve şüpheli faktörler büyük oranda ortaya konmuştur. Kanser gelişimi açısından risk altındaki kişileri taramak amacıyla personel yetiştirilmekte ve çalışmalarındaki verimi artırmak amacıyla araştırmalar yapılmaktadır (92,116). Halen kimlerde tümör gelişeceği bilinemediğine göre mümkün olan en büyük kitleleri risk faktörlerinden uzak tutmaya çalışmak, risk altındaki grupları belirleyerek bu grupları daha sıkı takip etmek gerekmektedir (66).

Risk altındaki grupların taranmasında klasik tanı yöntemlerini kullanmak zahmetli, pahalı ve zaman zaman da yetersiz kalan bir yoldur. Başarı oranı tümörün evresine bağlıdır. Kanser taramasında kolay ve güvenilir, aynı zamanda ucuz bir yöntem ihtiyacı şiddetle hissedilmektedir. Bu amaçla tümör belirteçleri üzerinde de çalışılmaktadır. Tümör belirtecilerinin sensitiviteyi düşük olduğundan dolayı taramada kullanımları iyi sonuç vermemektedir.

Sensitiviteyi ve spesifiteyi birlikte artırmak için tümör belirteçleri arasında uygun kombinasyonlar tesbit edilmeye çalışılmaktadır (42,108,111). Uygun

kombinasyonları yapıldığında mevcut tümör belirteçlerinin tarama amacıyla kullanılabilirlik duyarlılığı ulaşabilmektedirler (60). Ancak kombinasyon halinde tümör belirteci kullanmak faydalı olmasına rağmen ekonomik değildir. Kombinasyonlarının yerini tutacak ve daha başarılı olacak kolay ve ucuz yöntemlere ihtiyaç vardır.

Etyolojik ajanlar :Değişik ülkelerde her yıl 100.000 kişiden 1-20'sinde kanser geliştiği bildirilmektedir. Değişik ülke ve coğrafyalarda baş-boyun bölgesi tümörlerinin farklı organlarda değişik sıklıkta izlenmesi dikkat çekicidir. Yine tümörün yeri esas alındığında dahi çok farklı seyirler ve prognoz izlenmesi prognozu etkileyen değişik bir çok faktör olduğunu düşündürmektedir. Kanser etyolojisinden sorumlu tutulan ajanlar; diyet, çevresel faktörler, hava kirliliği, barınma şartları, kullanılan tütünün tipi, hijyen şartları, değişik enfeksiyonlar ve genetik yatkınlık olarak özetlenebilir. Sigara ve alkolün etkilediği bölgelerin kanserlerinin görülme sıklığı giderek artarken diğer bölgelerdeki kanserlerin insidensi sabit olarak izlenmektedir. Ülkeler arasındaki farklılıklarda coğrafi ve ırki faktörlerden çok diyet ve özellikle de alkol ve sigara tüketimindeki farklılıkların esas rolü oynadığı düşünülmektedir (51).

Baş-boyun bölgesi kanserleri gelişiminde tütün ve alkol kullanımı tartışmasız risk faktörlerindendir. Tütünün dudak, oral kavite, orofarenks, hipofarenks, larenks ve akciğer kanserleri gelişimindeki rolü ortaya konmuştur. Sigara larenks kanserlerinde direkt etkilidir. Tütünde nitrozaminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi iyi bilinen kanserojenler vardır. Katranın yanması ile metil kolantren, benzopiren, benzantrasen ortaya çıkar ve parçalanma ürünleri DNA'ya bağlanarak hasar oluşturur (73).

Alkolün kanserojen etkisi ise özellikle dil, ağız tabanı, vallekula, priform sinüs ve servikal özefagus kanserlerinde daha belirgindir. Alkol, doğrudan kanserojen olarak değil ama, tütünün kanserojen etkisini çok artıran bir ajan olarak görülmektedir (22,28,29,63). Oral kavite, hipofarenks, özefagus kanserlerinde alkol ve sigaranın sinerjistik etkileri söz konusudur (73). Tütün ve alkolün tedavide de olumsuz etkilerinden bahsedilmektedir (22,29,78).

Sigara tüketimi ile kanser gelişme riski arasındaki oran hesaplandığında günde 1-7 adet sigara içenlerde 2-4 kat, 8-15 adet sigara içenlerde 6,6-10,8 kat, 16-25 adet içenlerde 13,7-15,8 kat ve 26 adetten fazla içenlerde 16,4 kat ve daha fazla kanser gelişme riski olduğu tesbit edilmiştir. Filtresiz sigara ve siyah tütün kullananlarda risk diğerlerine göre 2 kat daha yüksek olarak bulunmuştur (116). En yoğun alkol ve sigara tüketimi orofarenks kanserlilerde izlenmiş, aşırı alkol ve sigara tüketenlerde rölatif risk 23,4 olarak tesbit edilmiştir (68).

Etyolojideki diğer önemli faktörler arasında kömür ürünleri, çimento, kaynak yaparken çıkan dumanlar, solventler, asbestoz, naftilamin, nikel saflaştırma, plastik üretimi, ağaç ve deri işleme gelmektedir (17,68,69,113). Nikel saflaştırma işinde çalışanlarda ve ağaç tozlarına maruz kalan işçilerde sinonazal bölge yassı hücreli kanserleri ve anaplastik kanserleri çok görülmektedir. Deri işçiliğinde ve hardal gazı üretiminde çalışanlarda yine, sinonazal kanserler daha fazla görülmektedir. Asbestozisin larenks kanseri yaptığına dair deliller mevcuttur. Cilt hastalığı sebebi ile çocukluk çağlarında radyoterapi uygulanmış olanlarda cilt kanseri 4 kat daha fazladır (94).

ABD’de sigara içme oranı %30 olduğu halde kanser gelişme riski çoğu Avrupa ve İskandinav ülkelerinden fazladır. Bu nedenle genetik ve çevresel faktörler de araştırılmaktadır. Muhtemelen çevresel faktörlerin baskılaması sonucu malignite ile histokompatibilite antijenleri arasındaki beraberlikler zayıf olarak izlenmektedir (114). Sadece HLA B14 ile epidermoid kanser arasında bağlantı tesbit edilmiş ancak, risk faktörü olarak izlenmemiştir (48).

Bazı sendromlarda baş-boyun bölgesi kanserleri gelişme risk yüksektir. Bunlar arasında Lynch II ve Bloom, Li Fraumeni, Ataksi Telenjektazi Sendromları, Fanconi Anemisi, kseroderma pigmentosum sayılabilir. Mutajenlerin yol açtığı kromozomal hasarlar bu bölgede de primer ve multipl primer kanser riskini artırmaktadır. Sister kromatid değişimleri ve mikronükleuslar maruz kalınan hasar ve hastalığı ortaya çıkarmada faydalıdır (114).

Patogenez : Neoplastik transformasyona uğrayan normal bir hücre, uzun yıllar süren bir çok aşamadan sonra kanser hücresine dönüşür. Bu aşamalar tek bir hücrede olur. Bu tek bir hücre sürekli çoğalır ve hepsi birbirinin aynı olan ve “klon” denilen hücre popülasyonlarını oluşturur. Başlangıçta yavru hücreler ilk kanserleşen hücrenin özelliklerini taşıırken, zamanla onlar da mutasyona uğrayıp yavru klonlar oluşturabilirler. Bu yavru klonlar daha agresiftirler ve bir müddet sonra ana klonu miktar olarak geçerler. Bu olay klonal genişleme olarak adlandırılmaktadır (61).

Kanserin DNA’daki değişiklikler veya mutasyonlardan kaynaklandığına ilişkin deliller vardır. İnisiyasyon denilen başlangıç evresinde kanserojen DNA üzerinde stabil değişiklikler oluşturur. Promosyon denen gelişme evresinde klon popülasyona ulaşır.

Progresyon denen ilerleme evresinde ise invazif kanser oluşur (61). Bu aşamalar uzun yıllar alırlar.

DNA'da bir çok mekanizma ile hasar oluşabilir. Oluşan hasar, amplifikasyon veya mutasyon sonucu proteinlerin üretimi veya fonksiyonları bozulur veya kaybolabilir. Normalden farklı ürünler ortaya çıkar. Kanser taramalarında bu farklı ürünler tesbit edilmeye çalışılmaktadır (61).

Kanser ile ilgili genler genellikle hücre siklusunda, hücrenin büyüme ve diferansiyasyonunda görevli proteinleri desteklerler. Bunlardan protoonkogenler hücre büyümesini olumlu etkileyen normal genlerdir. Protoonkogen onkogenlere dönüşünce fonksiyonları artar, daha çok miktarda veya daha aktif yada daha stabil proteinler üretirler. Tümör supressör genler ise negatif regülasyon yapan proteinler üretirler. Bunların mutasyonu sonucu ise proteinin fonksiyonunun azalması veya kaybolması ile hücre çoğalması üzerindeki kontrol kaybolur. Tümör supressör genlerin kaybı solid tümörlerde en sık rastlanan genetik değişikliktir (61).

Genel anlamda DNA'da ve dar çerçevede genler üzerinde oluşan amplifikasyon veya mutasyonlar bir çok mekanizma ile oluşabilir. Ekzojen mekanizmada, örneğin olarak sigarada bulunan kanserojenler nükleotidlerde değişiklikler yaparlar. Endojen mutasyonlar ise DNA'nın kimyasal instabilitesine, DNA sentezindeki hatalara ve bu hataların düzeltilebilme yeteneğine bağlıdır. Örneğin, kseroderma pigmentozum kanserle yakın ilişkili sendromlardan biridir ve burada DNA'nın tamir kapasitesi düşmüştür. Bazı DNA virüslerinin proteinleri p53 proteini ile kompleks yapabilir. C-myc gibi bazı onkogenler ise kromozomların sık olarak kırıldığı veya translokasyona uğradığı bölgelerde bulunurlar.

Kanserleşme süreci uzun yıllar alır. Bu süre zarfında kanserojen ajanların, örneğin kimyasal ajanların, gen modifikasyon-inaktivasyonlarının, virüslerin aynı hücrede buluşmaları gerekir. Bireysel kanserlerde birden çok genetik anormallik gözlenmektedir. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri gelişimi için 8-11 mutasyonun birikmesi gerekmektedir. Değişik kanserojen ajanlara değişik sürelerle maruz kalma sonucu farklı sürelerde farklı kombinasyonlar oluşur ve değişik sonuçlar ortaya çıkar. Bazı bireyler kısa süre kanserojen maddelere maruz kaldığı halde kanser gelişirken, çok daha uzun süreler daha yoğun kanserojen ajanlara maruz kalanlarda kanser gelişmeyebilir (61,66).

Epidermoid kanser olgularının %36-50'sinde 11q13 parçasının amplifikasyonu bulunmuştur. Burada Int2, hst-1, PRAD-1, genleri vardır ve bunlardan PRAD-1'in üzerinde durulmuştur (61,122). Bir diğer çalışmada ise PRAD1/cyclin D1 + HST1 amplifikasyonu araştırılmış ve yalnızca %3 oranında izlenmiştir (122). Genel olarak onkogenlerde oluşan değişiklikler karsinogeneziste ve/veya tümörün agresif davranışında etkilidirler (114).

Koruyucu hekimlik: Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri gelişiminde izlenen risk faktörleri sıklıkla kombinasyonlar halinde karşımıza çıkarlar. Özellikle alkol kullanan kişiler büyük çoğunlukla aynı zamanda sigara tiryakisidirler. Birden fazla risk faktörlerine maruz kalanlarda ise baş-boyun bölgesi kanserleri riski katlanmaktadır. Bu nedenle risk faktörlerinden bir tanesini bile ortadan kaldırmak kanser riskinde azalmaya yol açacaktır. Sigarayı bırakanlarda 5 yıl sonra kanser gelişme riskinin %50 ve 10 yıl sonra %70 azaldığı bildirilmektedir (116).

Diyetin, özellikle beslenme bozukluklarında baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinin oluşumuna katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Sigarayı bırakmak, alkol tüketimini olabildiği kadar azaltmak ve sebze tüketimini artırmakla kanser vakalarının ¼'ünün önüne geçilebilir. A vitamini ve bazı analogları (retinoidler) epitelyal dokularda normal diferansiyasyonu sağlarlar, nonkeratinize epitelde aberran diferansiyasyonu önlerler. A vitamini yokluğunda gelişen yassı hücreli metaplaziyi, geri normale döndürebilirler. Bunları yassı hücre diferansiyasyonunda görevli genleri baskılayarak yaparlar. Ayrıca premalign lezyonları da geri döndürebilirler (67).

Epidemiolojik çalışmalara rağmen insidensin düşürülmesi ve erken tanı konularında yeterince ilerleme sağlanamamıştır. Kanser başladıktan sonra ise tümörün yeri ve evresi en önemli prognostik faktörler olma özelliklerini korumaktadırlar. Bu nedenle erken teşhis ile bu kanserlerin erken evrelerde yakalanmaları, yaşam sürelerini ve kalitelerine belirgin olarak katkıda bulunacaktır.

Tanı :Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri tanısında etraflı bir anamnez, dikkatli fizik muayene, laboratuvar değerlendirme, panendoskopi, görüntüleme teknikleri, endoskopik ve ince iğne aspirasyon biyopsisi uygulama şeklinde bir yol önerilmektedir (30,47).

Servikal metastazlar için geliştirilmiş evreleme sistemi boyun lenfatiklerinin klinik muayeneye göre değerlendirilmesine dayanmaktadır. Boyunun sistemli ve dikkatli bir klinik muayenesinden sonra hastaların ve tümörün özelliklerine göre US, BT yada MRI ile değerlendirmeye devam edilebilir. Bu görüntüleme yöntemleri klinik olarak belirgin lenf nodlarının değerlendirmesinde faydalı bilgiler temin eder. Ancak küçük odakların tesbitinde faydaları sınırlıdır.

Reaktif lenf nodlarını metastatik olanlardan ayırdetmek için yapılan bir çalışmada ultrasonografinin doğruluk değeri %94 ve BT'nin doğruluk değeri %79 olarak gözlenmiştir (110). Servikal lenf nodlarında santral nekrozu ve ekstrakapsüler yayılımı göstermek amacıyla yapılan, BT ve MRG kullanılan bir çalışmada BT'nin başarısı %91-96 arasında ve MRG'nin başarısı %78-90 olarak gözlenmiştir (128). Lenf nodu tutulumunu tesbit etmek amacıyla sintigrafik çalışmalar da yapılmaktadır (1).

Rekürrensin takibinde BT'nin değerinin araştırıldığı bir çalışmada ise benign ve malign değişikliklerin sıklıkla birbiri ile karıştığı gözlenmiştir (96). Normalde BT ve MRI'de bir cm'den daha büyük ve ortası nekroze lenf nodları malign olarak değerlendirilmektedir. Bu kitlenin yuvarlaklığı, sınırlarının düzenliliği de aranan kriterler arasındadır ancak, bir cm'nin altındaki lenf nodlarında bu kriterlere bakabilmek güç olmaktadır. Multipl primer tümörler için özefagus taramasında baryumlu özefagus grafisi önerilmektedir (44).

Klinik muayene ve evrelendirmenin yanında, görüntüleme tekniklerinin de gerçek durumu tam olarak yansıtmadığına ilişkin deliller çoktur. Oysa erken teşhis ve doğru evrelendirme, sürvi açısından büyük önem taşır ve tedavi planlamasında etkili olur (22,49). Kas tutulumu yoksa, organ hareketleri bozulmamışsa (T1-2 evreleri ile bazı T3 evrelerinde) radyoterapi kullanılabilir. Radyoterapinin kullanılmadığı olgularda cerrahi de aynı oranda tedavi sağlar, ancak fonksiyon kayıpları ve hastanın her an farkedeceği, gözönünde olan kozmetik defektlere yol açar (22).

Bu bilgilere ve gelişmiş tanı olanaklarına rağmen baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli hastaların %40-45'i lokalize hastalık ile, %40-45'i lokorejyonel hastalık ile ve

%7-10'u uzak metastaz ile başvururlar (49). İlk muayenede genellikle %30-60 oranında lenf nodu tutulumu izlenir (22).

Bu nedenlerle hastaların erken tanınması, tedavi öncesinde doğru evrelendirilebilmeleri ve prognozlarının doğru tahmini tedavi yaklaşımlarını ve hastaların hayat kalitelerini çok etkiler.

Tedavi ve Takip : Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri diğer bölgelerin malignitelerine göre daha seyrek izlenirler ve prognozları da daha iyidir. Ancak, yaşamsal öneme sahip bölgeleri tutmaları bu kanserlerin önemini çok artırır. Bu bölge kanserleri lokal ve loko-rejyonel yayılıma meyillidirler ve tedavideki en önemli nokta primer odağın ve bölgesel yayılımın kontrolüdür. Bu amaçla bölge yapılarına müdahale edilir. Tedavi girişimleri sonucunda genellikle fonksiyon kayıpları ve kozmetik defektler oluşur. Bu organ ve dokuların fonksiyon ve kozmetik açıdan rezervleri son derece azdır. Bu kayıplardan hastaların yaşam kaliteleri olumsuz yönde etkilenir. Hastalarda sosyal ve psikolojik problemler de ortaya çıkabilir

Tedavide kür sağlamak için radikal yaklaşımlar uygulandığında bölgedeki organ ve dokulara daha fazla hasar verilir ve bu da fonksiyon ve kozmetik kayıpları artırır. Aşırı konservatif yaklaşımlar uygulandığında ise küratif tedavi şansı azalmaktadır. Bu nedenle bu bölge tümörlerinde hastayı doğru değerlendirerek en az zararla en uygun tedaviyi uygulama zorunluluğu vardır. Erken teşhis, tümörün prognozunu doğru tahmin ederek en uygun tedaviyi uygulamak ve gerek primer odağın ve gerekse ortaya çıkabilecek ikinci primer tümörlerin takibi olası problemleri azaltabilir.

Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde 1960'lara kadar radyoterapi en sık kullanılan tedavi modeli olmuştur. Bu tarihlerde cerrahi ile radyoterapinin tek başlarına

veya kombine olarak kullanımları başlamış ve bu tedavi şekilleri olması gereken yerlerini almışlardır. Lokalize hastalıklarda genellikle cerrahi tercih edilirken, bölgesel hastalıkta radyoterapi veya kombinasyonlara yönelinmektedir (49).

Lenf nodu tutulumunda tümörün yeri, boyutu ve histolojik diferansiyasyonu rol oynar. Klinik muayenede N0 olarak değerlendirilen hastalarda yapılan histopatolojik incelemeler sonunda %34-38 oranında gizli lenf nodu metastazına rastlanmıştır. Bu lenf nodlarından %21-53'ünde ise ekstrakapsüler yayılım tesbit edilmiştir (2). Lenf nodu metastazında nodun çok hızlı bir büyüme paterni vardır. Başlangıçta servikal lenf nodları N0 olarak değerlendirilen bir hasta, 2-3 hafta içerisinde boyunda N2-3 evresinde bir lenf nodu ile karşımıza gelebilir. Lenf nodlarına metastaz da genellikle tümörün tedavisini takibeden ilk 2 yıl içinde izlenir. Bu nedenlerle özellikle ilk iki yılda hastaların çok yakın takipleri gereklidir (104).

Boyuna metastaz yapmış 492 hastanın tedavi takiplerinde en sık nüks, % 20 ile primer odakta, %14 ile uzak metastaz ve %7 ile boyunda izlenmiştir. Sürviyi etkileyen en önemli faktörler tümörün yeri, nodun fiksasyonu, T ve N evresi ve tutulan zincir sayısı olarak gözlenmiştir (23). N0 hastalarda %82, N3 hastalarda %47 ve ekstrakapsüler yayılım olan hastalarda %31'inde kür sağlanabilmiştir (2). Rekürrens 452 hastada %30 olarak izlenmiştir (64).

Bölgesel kontrolü etkileyen faktörler arasında verilen ışının dozu, primer tümörün yeri, lenf nod fiksasyonu ve yeri sayılabilir (23,50).

Baş-boyun kanserlerinde klinik olarak uzak metastaza rastlanma oranı % 7-15 oranındadır. Uzak metastazların %80'i nodal metastazın görülmesinden sonraki ilk iki yılda manifest hale gelir (104). Lenf nodu tutulumu olmayanlarda uzak metastazın çok

seyrek olduğu ileri sür÷lmüştür, fakat tümörden kaybedilen ve ölümü uzak metastazdan olmayan hastaların otopsilerinde metastaz bulguları % 50'ye kadar çıkmaktadır (13,22). Buna ilave olarak, beklenenden daha çok hematogen yayılım yaptığına dair (%32) yayınlar vardır (40). Kemik iliği aspiratı yapılan baş-boyun epidermoid kanserli 108 hastadan 41'inde (%37) yassı hücreli kanser hücreleri tesbit edilmiştir. Bunlardan %26.3'ü evre I, %47.7'si ise evre IV kanser olguları olarak bildirilmiştir. Bu hastalarda daha fazla nüks ve metastaz izlenmiştir (125). Uzak metastazı etkileyen diğer faktörler tümörün yeri ve evresidir (50,104). Küratif tedavi oranlarında artış ve yaşam sürelerinin uzaması ile uzak metastaz görülme sıklığının artması beklenmektedir.

Baş-boyun bölgesi multipl primer odağa ve ikinci primer tümörlere en sık rastlanılan yerdir. Alan kanserizasyonu teorisi için öne sür÷len delillerden birisi de bu tümörlerdir. Kanserojenler üst solunum ve sindirim yollarında geniş mukozal alanları etkilediğinden, çoğunluğu üst solunum ve sindirim yollarında olmak üzere multipl primer tümörler gelişebilmektedir. İnsidensleri indeks tümörün bulunduğu yere ve yıllara göre değişiklikler göstermektedir. Toplam görülme riski %2,4-33 arasındadır (20,24,52,97).

İkinci primer tümörlerin %10'u senkron, %30'u ilk yıl, %30'u 1-5 yıl içinde ve kalanı 5-20 yılda görülür. Özefagustakilerin çoğu simultane iken akciğerlerdekiilerin çoğu metakrondur (59,97). Yıllık insidens %3,5 olarak bulunmuştur (20). Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri hastalarında ikinci primer tümörler en sık baş-boyun bölgesinde %50-53, sonra bronşlarda %24-34 ve özefagusta %23-63 gözlenmektedirler ve %85'i epidermoid kanserlerdir. Baş-boyun bölgesinde en sık larinks ve oral kavite

kanserlerinde, daha sonra orofarenks ve hipofarenks kanserlerinde izlenir (20,24,52,59,97,126).

Bu odakların çoğu insitu ve T1 evresindedir, bu nedenlerle tanıda ve evrelendirmede güçlüklerle sebep olurlar. Semptomsuz hastaların toluidin mavisinin de yardımı ile panendoskopik takiplerinde, ikinci primer tümör tesbiti %13'e kadar ulaşmaktadır (97).

Elias ve ark. yaptıkları bir araştırmada 1982 -1990 yılları arasında, opere edilen 181 özefagus epidermoid kanser hastasında toplam 324 kanser tesbit etmişlerdir. Bunların % 97'si üst solunum ve sindirim yollarında olmak üzere 181 hastadan %50'si baş-boyunda olmak üzere %56'sında en az bir kanser daha tesbit etmişlerdir. Hastalardan %19'u baş-boyun bölgesinde, %3'ü diğer bölgelerde olmak üzere %22'sinin daha önce bir kanser sebebi ile tedavi edildiğini tesbit etmişler ve kabaca 5 yıllık sürviyi %20.7 olarak bulmuşlardır (32). Aşırı alkol ve sigara en kuvvetli risk faktörü olarak belirlenmiştir (126).

İlk odağın küratif olarak tedavi edilebilir yerler olmasına karşılık ikinci primerler ve metastazlar genellikle daha problemlilerde karşımıza çıkarlar ve tedavileri de daha güç olur. Oluşabilecek multipl primer tümörlerin ve metastazların erken dönemde yakalanarak küratif tedavi şansını artırabilmek için hastaların ilk on yıl sıkı takipleri gerekmektedir (20,41,97).

Sürvi ve prognostik faktörler: Baş-boyun bölgesi kanserlerinde ölüm sebepleri lenf nodu metastazı, asfiksi, kaşeksi, büyük damarların invazyonu ve uzak metastazlardır (13). Prognozu ve sürviyi etkileyen en önemli faktörler tümörün kaynaklandığı yer ve evresidir. Beş yıllık sürvi, lokalize hastalıkta %61, bölgesel

hastalıkta %30 ve uzak metastaz varlığında %11 olarak izlenmiştir (49). Genel olarak 5 yıllık sürvi %45-50 dolaylarındadır (49,53).

Sürvinin 1960-85 yılları arasında %39'dan %47'ye yükseldiğini bildiren yayınlar vardır. Bu artış bölgesel hastalığın kontrolündeki başarının %21'den %41'e çıkmasına bağlanmıştır. Ancak 1960'ların ortalarından beri aynı oranda sürvi bildiren yayınlar da vardır. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli olan 4500 hastayı kapsayan bir çalışmada genel olarak 5 yıllık sürvi %45 ve yıllara göre ortalama olarak; 1960-65 yılları arasında %40, 1966-70 yılları arasında %43, 1971-75 yılları arasında %42, 1976-80 yılları arasında %48 ve 1981-84 yılları arasında %44 olarak izlenmiştir (49). Sürvide ilerleme kaydeden yayınlarda ulaşılan oranlar da yaklaşık bu değerlerdir.

Prognozu etkileyen faktörlerden birisi tümörün kaynaklandığı yerdir. Genel olarak beş yıllık sürvi 1980'de dudak kanserleri için %87, larenks kanseri için %67, sinonazal kanserlerde %48, oral kavite kanserlerinde %45, dil kanserlerinde %32, farenks kanserlerinde %27, özefagus kanserlerinde %5-20,7 olarak bildirilmektedir (32,70,88,128).

Bu grupta hipofarenks kanserleri en kötü prognoza sahip kanserlerdir (29). Paranasal sinüs, temporal kemik ve kulak kanserleri ileri evrelere ulaşana kadar nadiren servikal metastaz yaparlar (57). Erken yüzeyel glottik kanserlerde metastaz %5'in altında iken vokal kord fiksasyonu yapanlarda %20'lere yaklaşır. Larenksin subglottik, supraglottik yerleşimli veya diğer bölgelerine yayılmış tümörlerinde, nazofarenks, orofarenks, hipofarenksin yassı hücreli tümörlerinde servikal metastaz riskleri daha çoktur, tedavi ve sürviyi etkileyen faktörlerin başında gelirler.

Diğer prognostik faktörler: TNM sınıflandırması halen, kullanılan en önemli prognostik faktördür (49). Ancak, evre kendi başına değil, tümörün yeri ile birlikte değerlidir. Ayrıca, nodal tutulumda kapsül dışına yayılım olup olmaması da önemli prognostik faktörlerdendir (29,91,93).

Histolojik diferansiyasyonun etkisi bir çok araştırmada incelenmiştir. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli hastalarının büyük çoğunluğu iyi diferansiye kansere sahiptir (2). Histolojik evrenin değerlendirildiği 2007 hastada 50 yaş altında %44, üzerinde %34, kadınlarda %32, erkeklerde %26 oranında iyi diferansiyasyon gözlenmiştir. Larenks ve ağız kanserlerinde iyi diferansiye, farenkste daha ziyade az diferansiye tümörler gözlenmektedir. Tümörün evresi ile diferansiyasyon arasında ilişki gözlenmemiştir. Az diferansiye tümörlerde %46 lenf nodu invazyonu ve %3,4 uzak metastaz izlenirken, iyi diferansiye tümörlerde lenf nodu tutulumu %28, uzak metastaz ise %1,2 olarak izlenmiştir. Beş yıllık sürvi az diferansiye olanlarda %27, iyi diferansiye olanlarda %33 olarak tesbit edilmiştir (129).

Supraglottik kanserli 51 hastada tümör dokusu incelenmiş ve histopatolojik özelliklerle hastalığın seyri arasında ilişki ortaya konmaya çalışılmıştır. Lenf nodlarının invazyon evresi, sayısı, kapsül yırtılması, lenf nodunun yeri ve tümöre ait büyüme paterni, mitoz sayısı, diferansiyasyon derecesi, hücrel cevap, nükleer polimorfizm, kenar invazyonu, nekroz, damar invazyonu, ülser, yayılım, keratin ve cerrahi sınırlar değerlendirilmiş, kapsül rüptürü bulunmasının ve metastatik lenf nodu sayısının sürviyi olumsuz yönde etkilediği görülmüştür. Bu araştırmada histopatolojik bulguların prognostik değerinin TNM sınıflamasından daha önemli olduğu düşünülmüş, ancak bu araştırmanın tedaviden sonra yapılabilmesi, radyoterapi uygulananlarda mümkün

olmaması, zorluğu gibi sınırlayıcı faktörler dile getirilmiştir. Ayrıca olgu sayısı ve olguların baş-boyun bölgesindeki kanser odaklarına dağılımı da dar tutulmuştur (45). Bir diğer çalışmada 108 hastada diferansiyasyon derecesi dışındaki histolojik ve biyolojik parametrelerin sürvi ile ilişkisi tesbit edilememiştir (50). Histolojik diferansiyasyonun kısmi bir önemi olduğu düşünülmektedir (29).

Malignensi skorunun prognostik önemi olmadığı düşünülmektedir. T ve N evresi, DNA içeriği, kemoterapiye cevap ise önemli bulunmuştur (29). Yaş ve cinsiyetin bağımsız değil ama, tümörün yerine göre etkileri olduğu tesbit edilmiştir. Yaşlılarda dil ve ağız tabanı kanserlerinin, erkeklerde oral kavite, larinks ve tonsil kanserlerinin daha malign seyrettiği bildirilmiştir (104).

Semptomlar, yaş, cinsiyet, tedavi, önceden trakeostomi uygulanması, sigara ve alkol tüketimi, tümör lenf nodlarının özellikleri gibi 24 parametrenin incelendiği 511 T3N0-3M0 larenks kanserli hastada T ve N evreleri, tedavi öncesi trakeostomi, cerrahi sınır ve kombine tedavi prognostik faktörler arasında sayılmıştır (9). Alkol alımı, nodal tutulum ve kord fiksasyonu olanlarda sürvi %79'dan %14'e düşmüştür (91).

Kötü prognozün önüne geçmek ve prognostik bilgi elde edebilmek amacıyla hücre kinetikleri ve DNA üzerinde de araştırmalar yapılmaktadır. Anormal DNA içeriği insan kanserlerinde çok görülür ve kromozomal dengesizliğin bir yansımasıdır. Tümörün büyüme hızının araştırıldığı bir çalışmada hücre siklusundaki proliferasyon fazlarının süreleri ile prognoz arasında kaydadeğer ilişki tesbit edilememiştir (26). Buna karşılık bir başka çalışmada tümörün hücresinin proliferasyon hızı incelenmiş ve tümörün ikiye katlanma zamanının prognostik önemi olduğu sonucuna ulaşılmıştır (85). İndiferansiye tümörlerde anöploid belirsiz olarak yüksek izlenmiş ve anöploid DNA'lı

olgularda relaps ve ölümün diploid DNA'lılardan 3 kat daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (55). Radyoterapi uygulanan hastalarda anöploid hücrelerin diploidlerden daha iyi cevap verdiği ileri sürülmüşse de radyosensitivite ile DNA içeriği arasında ilişki kurulamamıştır (90).

Tümör hücresi üzerindeki antijenlerin miktar ve tür olarak normal hücrelerdekinden farklı olduğu kabul edilir. Buradan hareketle hastaların immun kompleks seviyeleri araştırılmış ancak, sürvi ile arasında bağlantı kurulamamıştır (118).

Naturel killer T lenfositleri üzerinde yapılan bir çok araştırma yapılmaktadır. Bir araştırmada çalışmalarda prognostik değerlerinin olmadığını ileri sürülmüştür (29). Ancak, orta ve az diferansiye tümörlerde NK sitotoksosite miktarı ile tümöre bağlı ölüm, bölgesel ve uzak metastazlar arasında ters orantı tesbit edildiğini bildiren yazarlar da vardır. Nonspesifik immun reaksiyon ile hastalığın seyri ve evresi arasında ise bir bağlantı bulunamamıştır (14).

Kan transfüzyonlarının T lenfositleri ve makrofajlar üzerinde olumsuz etkilerde bulunarak immun supresyon oluşturdıkları bilinmektedir. Bu etkinin baş-boyun bölgesi epidermoid kanserleri için de geçerli olup olmadığı araştırılmıştır. Doksandört olguluk bir çalışmada tedavi esnasında kan transfüzyonu uygulanmış olması tümörün evresi ve nodal tutulumdan daha kıymetli bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (54). Bir başka çalışmada 217 olgu incelenmiş ve tedavi sırasında yapılan kan transfüzyonlarının, diğer faktörlerden bağımsız olarak, prognoza herhangi bir etkide bulunduklarına dair delil bulunamamıştır (98).

Prognostik önemi olabilecek pek çok faktörün incelenmesi sonrasında halen tümörün yeri ve evresi en önemli prognostik faktörler olarak gözlenmektedir. Buna rağmen, tümörün yeri ve evresinin bir çok zayıf noktaları vardır. Tümör evrelemesinde kriter alınan ölçü sadece yüzey çapıdır. Bu ölçü kıymetli olmakla birlikte tümörün derine olan invazyonu da, servikal metastaz açısından, en az yüzey çapı kadar önemlidir. Yine özefagus kanserlerinde olduğu gibi, tümör intakt mukoza altından uzak mesafelere kadar yayılabilmekte ve evrelendirmede hatalara yol açabilmektedir. Tümörün diferansiyasyon derecesi de yayılımını etkilemektedir. Bir çok vakada insitu veya T1 seviyesinde multipl primer tümörler vardır ve gözden kaçıkları için tedavi planlamasında hatalara yol açarlar (72).

Bunların yanında TNM sınıflaması tedavi öncesi yapıldığından, radyoterapi ile tedavi edilenlerde histopatolojik evreleme mümkün olmamaktadır. N0 boyunlarda bildirilen yüksek oranlardaki gizli metastazlar hatırlanacak olursa, primer tedavi olarak radyoterapi uygulanan olgularda tümörün evrelendirmesi konusunda daima yanılgıya düşülebilir. Cerrahi tedavi uygulanan olgularda tümör dokusunun ve lenf nodlarının incelenmesi mümkün olacaktır. Bu olgularda ise bulguların doğruluğu cerrah ve patoloğun dikkat ve yetenekleri ile sınırlıdır. Bir çok histopatolojik inceleme teknik sebeplerle gerçekleştirilemeyebilmektedir. Bunlardan başka perinöral, perivasküler, perilenfatik invazyon olup olmaması, tümörün ekspansif mi, invazif mi geliştiği, biyolojik özellikleri gibi histopatolojik parametrelerin lehlerinde olduğu kadar aleyhlerinde de deliller vardır (71,121).

Mevcut prognostik faktörler, hastalığın seyrini tayin etmede yeterince güvenilir değildir. Ayrıca baş-boyun bölgesi epidermoid kanser riski taşıyan grupların taranması

ve başlamış kanserlerin erken evrelerde tanısı için kolay, ekonomik ve güvenilir bir yöntem yoktur. Bu tümörlerin tedavisi hasta aleyhine büyük zararlar doğurabildiği için en uygun tedaviyi seçmede hekime yardımcı olacak parametrelere ihtiyaç halen devam etmektedir. Tedavinin takibinde kullanılabilecek erken uyarı sistemleri de mevcut değildir. Bu problemlerin yanında baş-boyun bölgesi maruz kaldığı ajanlar sebebi ile en sık multipl primer tümör gelişen yerlerdendir. Primer odağın tedavisi başarı ile yapılsa bile uzun süre hasta multipl primer tümör riski altında yaşamaktadır.

Bu problemleri en aza indirmek için baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinin erken tanısı, prognozunu doğru tahmin edilerek en uygun tedavinin uygulanması ve gerek primer tümörün takibi ve gerekse ortaya çıkabilecek ikinci primer tümörlerin yakın takibi gerekmektedir. Bu amaçlarla tümör belirteçleri üzerinde yoğun olarak çalışılmaktadır.

C-TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri, tümör hücresi tarafından veya tümör ile invaze normal dokular tarafından üretilen ve dolaşıma salınan makromoleküllerdir. Enzim, hormon, yapısal proteinler, genler olabilirler, çoğunlukla karbonhidrat ve lipid bileşenlerine sahip proteinlerden oluşurlar. Tümöre ait antijenlerden hücre DNA'sındaki onkogenlere kadar birçok makromolekülü kapsarlar. Tümörlü hastaların kan ve vücut sıvılarında tespit edilebilirler. Tümör belirteçlerini tümörün varlığını gösteren maddeler olarak da tarif edebiliriz.

Bu makromoleküller sağlıklı kişilerde kanda ve/veya dokularda bulunmayabilirler ve sadece belirli kanserlerde ortaya çıkabilirler, yada; normal olarak

kanda ve/veya dokularda belirli konsantrasyonlarda bulunurlar ve belirli kanserlerde bu konsantrasyonlarında değişiklikler olur. Tümör belirteçlerindeki bu değişikliklerin kanda ve/veya dokularda tesbit edilmesi kanserler hakkında bize bilgiler verir. Bu bilgiler ışığında hastalarda kanser riski veya başlangıcı olup olmadığı, başlamış bir kanserin yeri, yaygınlığı, evresi, nasıl bir seyir izleyebileceği ve tedavi sonrası dönemde tedavinin başarısı ve başka odaklardan gelişebilecek primer tümörler hakkında değerlendirmeler yapmak mümkün olabilir.

Günümüzde değişik tümör belirteçleri belirli kanserlerin taramasında, teşhisinde, prognozun tayini, tedavi planlamasında ve tedavinin takibinde kullanılmaktadırlar. Bu çalışmalardan tatminkar sonuçlar elde edebilmek için, tümör belirteçlerinin bazı özellikleri taşıması gereklidir. Bunların başında sensitivite ve spesifite gelmektedir. Sensitivite değerlendirilen tüm hastalar içinde test sonucu pozitif olan hastaların oranıdır ($\text{Sensitivite} = \frac{\text{Test pozitif hasta sayısı}}{\text{Test pozitif hasta sayısı} + \text{Test negatif hasta sayısı}}$). Spesifite ise değerlendirilen tüm benign hastalığı olanlar ve sağlıklılar arasındaki test negatiflerin oranıdır ($\text{Spesifite} = \frac{\text{Test negatif normal olgu sayısı}}{\text{Test negatif normal olgu sayısı} + \text{Test pozitif normal olgu sayısı}}$).

İdeal tümör belirtecinin sensitivitesi ve spesifitesi %100 olmalıdır. Araştırılan hastalık varsa daima pozitif sonuç vermeli, yoksa daima negatif sonuç vermelidir. Sensitivite ve spesifite ne kadar yüksek ise o kadar güvenilir sonuçlar elde edilir. Teşhis veya hastalığı doğrulamak için “yanlış pozitif” sonuçlar, hastalığı ekarte etmek için “yanlış negatif” sonuçlar önlenmelidir (5,76,95).

Bunların yanında ideal bir tümör belirteci hedef kanser çok küçük boyutlarda iken dahi pozitifleşmeli, çok küçük konsantrasyonlarda bile tesbit edilebilmeli, kanser

taramasında ve tanısında kullanılabilirdir. Belirli bir tümöre özgü olmalı ve tümörün orijinini göstermeli, sağlıklı kişilerde veya başka hastalıkları olanlarda negatif sonuç vermelidir. Kanserin tüm evreleri ile ilişkili olmalı ve tümörün kitlesi, hacim ve genişliği arttıkça serumda tesbit edilen değerleri buna paralel olarak değişmeli, tedavi ile tümör ortadan kaldırıldığında hızla normale dönmelidir. Metastaz, rekürrens veya ikinci bir primer tümör geliştiğinde klinik belirtilerden daha erken dönemde tekrar pozitifleşmelidir. Tedavi öncesinde ve sonrasında izlenen değerlerine bakarak prognozu ve tedavinin etkinliğini değerlendirme ve rekürrens gelişimi ihtimalini tahmin etme olanağı vermelidir. Araştırılmasında kullanıldığı tümörün etkin bir tedavisi olmalı, ayrıca ölçümü ucuz, kolay ve tekrar edilebilir olmalıdır (5,7,19,58,80,86,87,111).

Bir çok tümör belirteci, vücudun değişik yerlerinden kaynaklanan kanserlerde bu özellikleri taşıyıp taşımadıkları açısından incelenmektedir. Bunlardan bazıları baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde de araştırılmıştır.

Baş-boyun kanserleri için bu taleplere cevap verebilecek "ideal" bir tümör belirteci halen bulunamamıştır. TPA ise göğüs, akciğer, kolon, mide, mesane, serviks-uterus, prostat kanserlerinde kıymetli katkılar sağlamaktadır (20,33,75,83). Epitelyal bir tümör belirteci olan TPA, epitel ile döşeli bir bölge olan baş-boyun bölgesinin yassı epitel hücreli kanserlerinde bu boşluğu doldurabilir.

Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde çok sayıda tümör belirteci üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Bunlar gözden geçirilmiş ve önemli sayılanlar kısaca değerlendirilmeye çalışılmıştır:

Ferritin : Ferritin, demir depolanması ve metabolizmasında anahtar rol oynayan izometrik bir proteindir. Sağlıklı bireylerde büyük çoğunluğu dokularda, çok küçük bir

miktarı ise serumda bulunur. Serum ferritini, proliferatif aktivitenin organa spesifik olmayan bir endikatörüdür. Orta yaşıñ üzerinde ve sigara içenlerde daha yüksek serum ferritin değeriğine rastlanır (42,74). Serum ferritin değeriği baş-boyun karsinomları, lenfoma, lösemi, meme kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kanser, malign melanoma, testis germinal hücre tümörü ve nöroblastoma gibi bir çok malignitede yükselir (46).

Ferritin, bir çok benign lezyonda, karaciğer hastalıkları ve inflamatuvar hastalıklarda artabilmektedir (5,115). Benign hastalıklarda %22 oranında yüksek bulunmuştur (5,80). Spesifitesi düşük olduğı için tümör varlığını tesbit etmek veya ekarte etmek için tek başına serum ferritin değeriği yeterli değildir (46,115). Ancak bu kanserlerin bütün basamaklarında yüksek sensitivite gösterdiğinden dolayı (%60), hasta monitarizasyonunda en önemli tümör belirteçlerinden birisi olduğı ileri sürülmüştür. Serum ferritin değeriği primer lezyonun genişliğı ve lenf nodu metastazı ile korrelasyon gösterir (77,115). Artan serum ferritin değeriği metastazı yansıtır. Tedavi takibinde faydalı olduğı düşünölmektedir (74,77,87,115).

Sialik asit ve Türevleri : Sialik asit normal hücre membranının en dışında yerleşen, glikolipid ve glikoprotein-polisakkarit dizisinin son molekülüdür, nörominic asidin asilat türevidir. Neoplastik dönüşümden sonra enzim aktivitesi değışikliğıne bağılı olarak üretimi ve salınımı artar. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli 77 olguda sialik asitin değışik türevlerinin ölçümü yapılmıştır.

Lipid asosiye sialik asidin (LASA) sensitivitesi %71-spesifitesi %99,8 bulunmuştur. Tümörün evresi ile korrelasyon gösterdiğı ve tedavi sonuçlarını yansıttığı ileri sürülmüştür (77). Sınır değeri 125mg/dl alan bir çalışmada ise sensitivitesi

%16'ya düşmüştür (111). LASA lenf nodu tutulumu ile korrelasyon göstermiş ve yüksek serum seviyeleri tesbit edilenlerde daha sık metastaz izlenmiştir (37).

Lipid-bound sialic acidin (LSA) serum seviyeleri 135 göğüs, baş-boyun bölgesi epidermoid kanseri, GIS ve akciğer kanser hastasında, 38 kronik nontümöral hastada ve 57 sağlıklı olguda ölçülmüştür. LSA seviyelerinin maligniteli ve kronik hastalığı olanlarda sağlıklı kontrol grubundan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen, kanserliler ile kronik hastalığı olanlar arasında fark izlenememiştir (65). Bir başka çalışmada LSA'nın sensitivitesi %94,4 olarak bulunmuştur. Tedaviden 1 ay sonra düşmeye başladığı ve 6-24 ayda normale döndüğü, rekürrens veya nüks durumlarında tekrar yükseldiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar ile LBSA umut vericidir. Ancak tümörün seyrine reaksiyon zamanı çok uzundur. Ayrıca sensitivitesini %63,4 ve spesifitesini %78 olarak tesbit etmiş çalışmalar vardır (12,89,99). Bu sonuçların başka çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Sadece baş-boyun kanserli 165 hastada yapılan bir araştırmada Protein bound sialik asit (PSA), FSA ve LSA bakılmış ve en iyi sonuçların alındığı PSA'nın benign lezyonluların %57'sinde, malign lezyonluların %52'sinde yükseldiği izlenmiştir. Kanserli hastalarda ölçülen değerler daha yüksektir ve tedavi ile bu değerlerde düşme izlenmiştir (12). Bu sonuçlarla her üç belirteç de kullanışlı bulunmamıştır. PBSA ileri evre tümörlerde daha yüksek seviyelerde ve prognoz ve tedaviye cevap ile korrelasyon göstermiştir. SCCAg ve LSA kombinasyonlarında sensitivite artmakta, ancak spesifitesi düşmektedir yada tam tersi söz konusu olmaktadır (95,111).

Tissue Polypeptide Spesific Antigen (TPS) : TPA'nın epitoplarından M3'e karşı reaksiyon veren bir monoklinal antikordur ve TPA ile aynı yerlerde kullanılmaktadır.

TPS ve squamous cell carcinoma antigen (SCCAg)'in serum değerleri primer t m rl  113, relaps görülen 19 and tedavi sonrası nüks izlenmeyen 59 hastada araştırılmıştır. Anormal serum değerlerine TPS primer t m rl  hastalarda %37, n ksl lerde %53 oranında rastlanmıştır. Serum değerleri nodal hastalık ile korrele iken tümör boyutu, yaş veya histolojik grade ile korrelasyon izlenmemiştir. Tedavi  ncesi yüksek TPS değerine sahip olanlarda prognoz daha kötü olmuştur (79).

Karsinoembriojenik Antijen (CEA) :1965'te tarif edilen bir glikoproteindir. F tal barsak, pankreas, karaciğer hücrelerinde ve parotis bezinde, gastrointestinal sistemin diğer bazı kısımlarında izlenir. Normal ve malign dokulardaki varlığı sadece miktar olarak farklılık gösterir. Kompleks bir yapısı ve bir çok antijenik determinantı vardır. Anaplastik tümörlerde bulunmaz. Kolon kanserlerinde çok yüksek seviyelere ulaşabilir. Tümöre spesifik değildir. Bronş, göğüs, pankreas ve gastrik kanserlerde de artar. Karaciğer ve alt sindirim yollarının diğer hastalıklarında, sigara kullananlarda yüksektir (7,58,82,101). Bir tarama testi olarak sadece kolorektal kanserlerde kullanılabilir (7).

Epidermoid kanserlerdeki varlığı diferansiyasyon ile orantılıdır (101). İyi diferansiye kanserlerin keratinize olanlarında tümör dokusunda ve çevredeki problemli mukozada CEA pozitifliği izlenir, indiferansiye olanlarda görülmez (100). Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde sensitivitesi en çok %27 (%10-27) ve spesifitesi %85 bulunmuştur (42,77.)

CEA, TPA ve ferritinin kombine olarak kullanıldıklarında sensitiviteleri %57 bildirilmiştir (42). Özefagusun epidermoid kanserlerinden iyi diferansiye olanlarda %82, orta diferansiye olanlarda %50, az diferansiye olanlarda %14 bulunmuştur (21). Bir diğer çalışmada sensitivite %36 bulunmuş, ileri evrelerde yüksek olduğu ancak hastalığın seyrini yansıtmadığı tesbit edilmiştir (11).

CEA yüksek yalancı pozitiflik ve yüksek yalancı negatiflikten dolayı sensitivitesi düşük ve güvenilirliği azdır (58,77). Spesifite düşüklüğü ve evreleme hakkında yardımcı olmadığından sınırlı bir kullanım alanı vardır (87).

Histamin : Preoperatif histamin değerleri kanser hastalarının % 24.3'ünde yüksek bulunmuştur ancak, tedavi sonrası düzensiz bir seyir izlemektedir. Diğer tümör belirteçleri ile kombinasyonu düşünülebilir.

Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCAg): Uterus serviksi epidermoid kanserlerinden izole edilen TA-4 tümör antijeninin pürifiye bir alt fraksiyonudur. Tümör hastalarında tedavi öncesi SCCAg değerleri normal sınırlarda ve bazı çalışmalarda normalin hemen üst sınırında izlenmiştir. Sensitivitesi %20,4-47,5 ve spesifitesi %55-78 arasında tesbit edilmiştir. Tedavi öncesi yüksek serum SCCAg değerine sahip olanlarda prognoz daha kötü olduğu, ayrıca seri ölçümlerinin rekürrensini erken tesbiti hakkında sınırlı bilgi verebileceği bildirilmektedir (18,26,31,35, 79,95,103,105,111).

Sitokeratin 19 :Sitokeratin 19 bir intermediyat hücre filament proteinidir, basit epitelde malign kısımlarında bulunur. Serum seviyelerinin hastalığın evresiyle alakalı olduğu ve tedavi monitorizasyonunda kullanılabileceğine ilişkin veriler vardır. Sınır değeri 1,3 ng/mL alındığında sensitivitesi %60, spesifitesi %94, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %89 bulunmuştur . Ancak akciğer kanserlerinde yapılan bir diğer çalışmada kontrol grubunun değeri 7.2 +/- 2.63 ng/ml bulunmuştur. Bu durum önceki sonuçların şüphe ile karşılanmasına sebep olmaktadır (16).

Baş-boyun kanserli 108 hastadan yapılan kemik iliği aspiratında 41 hastada (%37) cytokeratin No. 19'a karşı oluşan antikor yardımı ile yassı hücreli kanser hücreleri tesbit edilmiştir. Evre I'de %26.3, evre IV de ise (%47.7) oranında bulunmuştur. Tümörün differansiasyonunun ve yerinin etkisi olmayıp, primer tedavi esnasında kemik iliğinde yassı epitel tesbit edilenlerde daha fazla nüks ve metastaz izlenmiştir (125). Bu sonuçlar metastazın erken dönemde tesbit edilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR): TGF-alfanın hücre membranındaki reseptörüdür. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli hastalarının kanser gelişen mukozalarında bu faktörler araştırılmıştır (26). Baş-boyun bölgesi epidermoid kanseri, 10 kanser hücre serisi ve kontrol grubunu oluşturan 7 hasta üzerinde yapılan çalışmada kontrol grubuna göre TGF-alpha mRNA değerleri normal mukozada ve tümörde 5 kat, ve EGFR mRNA normal mukozada 29 kat ve tümörde 69 kat artmış olarak bulunmuştur. Bu faktörlerin arttığı normal mukozalarda malignite riski yüksektir. Yine baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli 36 hastada normal epitel ve premalign lezyonlarda yapılan incelemelerde tümöre yakın yerlerdeki normal epitelde kontrol epiteline göre 2 kat fazla değerler tesbit edilmiştir. Bu bulgu alan kanserizasyonu teorisini destekler niteliktedir. Displaziden kanser bölgesine geçince bu seviyeler daha da yükselmektedir. Bu bulgular risk altındaki kişileri tesbitte ve kemopreventif çalışmalarda monitör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (43,102).

Diğer bir çalışmada yüksek oranda EGFR tesbit edilen hastalarda daha kısa sürelerde nüks izlenmiştir (36).

Tümör Nekroz Faktörü-Alfa (TNF-alpha) : Bir pleiotropik sitokindir. Tümörlerin bazı sistemik ve lokal etkilerinden, örneğin kaşeksi ve kemik nekrozundan sorumludur. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde de varlığı gösterilmiştir (88). Bir başka çalışmada 26 baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli hastada TNF-alfa değeri kontrol grubunun 100 katı kadar yüksek bulunmuş, tedavi ile seviyesinin düştüğü ama, diferansiyasyon ve evre ile korrelasyon. göstermediği bulunmuştur. Tümör tanısında faydalı olacağı ileri sürülmektedir (107).

44-kd Onkofötal Transplantasyon Antijeni :İnsan ve rodentlerde, normal fötal gelişim esnasında hamileliğin erken ve orta dönemlerinde bazı fötal hücrelerde görülen transplantasyon antijenidir. Yirmibeş baş-boyun epidermoid kanserli olgudan yapılan biyopsilerde 44-kd onkofötal transplantasyon antijeni araştırılmış ve hepsinde pozitif bulunmuş, kontrollerde ise tesbit edilememiştir. Kandan yapılan ölçümlerde vereceği sonuç bilinmemektedir (25).

Prostaglandin E: Kanser hastaları, kanser olmayan hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan bir araştırmada PgE seviyeleri kanserlilerde diğer hasta grubundan, bu hastalar grubunda da kontrol grubundan daha yüksek izlenmiştir. Rekürrens gözlenenlerde PgE seviyeleri tedavi öncesinde de sonrasında da diğerlerinden yüksek çıkmıştır (56). Bu bulgulara karşın baş-boyun bölgesi epidermoid kanserli hastalarının çoğunluğu yaşlı hastalardır ve bir çok kez diğer sistemik hastalıklardan muzdariptirler. Bu nedenle spesifite sorunu olacağı düşünülmüştür (56).

Serumglikoproteinleri : Serumglikoproteinlerinin tesbitinin de TNM'den daha fazla katkı sağlamadığı bildirilmektedir (84,123)

KI 67 ve PCNA : Hücre siklusunda çekirdekte izlenen antijenlerdir. Bunlara hassas monoklonal antikorlar hücre siklusunun çeşitli evrelerinde değişik derecelerde işaretlenmeler gösteriyorlar. Bu antijenlerin işaretlenme indeksleri hücre siklusu ile proliferasyon aktivitesi ile korrelasyon gösteriyorlar, histolojik diferansiyasyon ile korrelasyon gösteriyorlar, ancak sürvi ve prognoz ile ilgileri gösterilememiştir (53,66).

CK2 : Protein kinaz veya kazein kinaz, sitozol ve çekirdekte DNA, RNA ve protein sentezi ve diferansiyasyonda rol oynayan bir enzimdir. Baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde üst solunum ve sindirim yollarında bu enzim aktivitesinde değişikliğin rol oynadığı ve kanserlerde çok arttığı ve seviyesinin kötü prognoza işaret ettiği bulunmuştur (34,39).

p53 : Tümör supressor genlerdendir. Hücre çoğalmasını regüle eder. Bu genin fonksiyonunun kaybı p53 proteinin over ekspresyonuna yol açar ve aşırı hücre çoğalması olur. Bu da kötü prognoza işaret eder. Bir çalışmada 81 baş-boyun kanserli olgudan %62'sinde p53 overekspresyonu izlenirken, normal epitelde ve komşu epitelde izlenmemiştir. Bu bulgu multistep tümör gelişimini destekler. Ayrıca senkron tümörlerin metastaz mı 2. primer mi olduğunu ayırtetmemize yardım edebilir (62)

hCG : Hamilelik esnasında plasentadan salınan normal bir glikoproteindir. Seri ölçümleri gestasyonel trofoblastik tümörlerde ve testis, over ve diğer bölgelerin germ hücreli tümörlerinde kullanışlıdır. Gestasyonel trofoblastik tümörlerde sensitivitesi çok yüksektir (82).

A9 antijeni : Normal dokularda bazal membran seviyesinde sınırlı olan ve hücre adezyonu ile ilgili ekstrasellüler matriks reseptörü olan bir antijendir. Yassı hücreli karserlerde hücre polarizasyonu kaybolur ve A9 artar.Yassı hücreli karsinomun erken

rekürrens ve progresyonunda kıymetli bir tümör belirleyicisidir (117). A9 yüksek olan vakalarda erken relaps daha sıktır. Bu parametreler rastlandığında tedavide daha agresif davranmak gerektiği ileri sürülmüştür (124).

S-Glutatyon Transferaz (GST-pi) :Farinks ve larinks kanserlerinde glutatyon S-transferaz (GST-pi) araştırılmıştır. GST-pi larengeal kanserlerde (35 vaka) %80 ve faringeal kanserlerde (36 vaka) %52.8 oranında izlenmiştir. Normal epitelde negatif olmasına karşılık, prekanseröz lezyonlarda pozitif bulunmuştur. Radyoterapi ile seviyesi azalsa da tedavinin seyri ile korrelasyon göstermemiştir (112). Tümöre yakın bölgelerden alınan mukozalarda yüksek değerler tesbit edilenlerde ikinci primer tümörlerin çok sık görüldüğü bildirilmiştir (15).

D-TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN :

Tissue polypeptide antigen (TPA), B. Björklund ve V.Björklund tarafından ilk kez 1957'de uterus serviksi yassı hücreli karsinomundan izole edilmiştir. Sitokeratin 8, 18, 19 içeren moleküler bir komplekstir. Bu sitokeratinler kanser hücrelerinde en sık rastlanan sitokeratinlerdir. İntrasellüler flaman ağını oluşturular ve biokimyasal olarak intermediate flamanlar ile bağlantılıdır. Hücre siklusunun geç S ve G2 evrelerinde sentezlenirler ve mitozdan hemen sonra salınırlar. Hücre bütünlüğünde önemli, yapısal bir rol oynadıkları düşünülmektedir (86).

TPA tüm erişkin insanlarda kanal ve kavileri döşeyen basit ve stratifiye yassı epitelin hücre içi bir komponentidir. Sağlıklı dokulardan ter ve tükürük bezlerinin duktal ve merkezi kısımlarında , ağız boşluğu ve özefagusta, üst ve alt solunum yollarında, tonsillerde vs., hemen hemen tüm tek ve çok katlı epitelyal dokularda epitelin değişik

katmanlarında bulunur. İyi bir epitelyal dağılım gösterir ve epitelyal karakterdeki hücrelerin tanımlanmasında kullanışlı bir araçtır (81). Oral kavite ve özefagus epitelinde bazal tabakada yüksek, yüzeyel tabakalara doğru giderek azalan oranda izlenir. Epiglot, kord vokaller ve tonsillerde sadece epitelin bazal hücrelerinde gösterilmiştir. Trakea, bronş ve bronşiollerin, üretra, mesane, üreter ve renal pelvisin tüm epitelyal hücrelerinde gösterilmiştir (81,100).

İnsan kanser dokuları, fetus, plasenta gibi hızlı büyüyen dokularda, geniş bir anaplastik tümörler grubunda yüksek oranlarda elde edilmiştir (75,100). Hücre çoğalmasını yansıtır ve proliferasyon belirteci olarak da kullanılır. Bu özellikleri nedeniyle hem kanser varlığını tesbit etmek için, hem de tümör aktivitesini göstermek için kullanılır.

Nonepitelyal dokularda, renal proksimal tübül, pankreas, hepatosit, myoepitelyal hücreler, testiküler tübüller, çoğu glandüler asiniler, lenf nodu ve kemik iliğinde bulunmaz (81). Sağlıklı kişilerde normal serum TPA değerleri 8-83 Ü/L arasında ve ortalama 45 ± 18 Ü/L dir. Sağlıklı kişilerde yüksek TPA değerlerine ise %2-7 oranında rastlanmaktadır (8,9,75,119).

Benign lezyonlu hastalarda yüksek TPA değerlerine %15-36 oranında rastlanmaktadır (75,119). Karaciğer hastalıkları ve özellikle kolestaz hallerinde, akut ve kronik pankreatit, akut ve kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında, bronkopnömonilerde serum TPA değerlerinde artış gözlenmektedir (3, 4,8,33,77).

TPA sayılan özellikleri ile epitelyal orijinli kanserlerde ilgi odağı olmuştur. Baş-boyun bölgesinde geniş alanlar epitelyal dokularla kaplıdır. Bu nedenle bu bölgenin epidermoid kanserlerinde de TPA ile araştırma yapılmıştır. Genel olarak TPA ile

yapılan çalışmalardan değişik sonuçlar alınmıştır. Serumda yüksek TPA değerlerine %28-85 arasında rastlanmaktadır (9,19,20,42,75,77,119). Dokuda ise yüksek TPA değerlerine %93 oranında rastlanmaktadır. Sensitivitedeki farklılıklar genellikle alınan sınır değerlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Yüzde 28'lik sensitivite sınır değeri 120Ü/L olan bir çalışmaya aittir (42). Sınır değeri 130 Ü/l olan bir başka çalışmada %34 olan sensitivite, sınır değeri 95 Ü/L alındığında %85'e yükselmiştir (119). Larenks kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise sensitivite %30 iken, spesifite %98 olarak bulunmuştur (77).

Becciolini ve ark. orofarenks, larenks, nazofarenks, oral kavite ve sinüslerden kaynaklanan 77 epidermoid kanser olgusunda yaptıkları araştırmada TPA sınır değerini 85Ü/L değer olarak almışlar ve ortalama TPA değerini 98+/-3 Ü/L olarak bulmuşlar ve hastaların %65'inde yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Kontrol grubunun ise %97,5'inin normal sınırlarda ve TPA ortalamasının 45+/-3ü/l olduğunu tesbit etmişlerdir. Tedavi ncesi TPA değerlerinin tümörün yayılımı ve nodal tutulum ile doğru orantılı olduğunu ve TPA seviyeleri sınır değer üzerinde olması durumunda kötü prognoza işaret ettiğini tesbit etmişlerdir. TPA değeri yüksek olanlarda 6 yıllık sürviyi %22, düşük olanlarda ise %61 olarak bildirmişlerdir (9).

Epitel ile döşeli başka organların kanserlerinde de, hastaların serum veya tümör dokularında TPA seviyeleri araştırılmış ve bu kanserlerdeki değeri tesbit edilmeye çalışılmıştır. Göğüs, kolorektal bölge, pankreas, akciğer, özefagus kanserleri bunlar arasındadır.

Menendez-Botet ve ark. sınır değeri 90 Ü/L olarak almışlar ve vücudun göğüs, akciğer, kolon, mide, mesane, serviks-uterus, prostat gibi çok değişik yerlerinden

kaynaklanan 513 kanser olgusunda klasik hemaglutinasyon testi ile TPA değerlerini araştırmışlardır. Olguların %74'ünde yüksek olduğunu bulmuşlardır. TPA değerlerini genellikle karsinomun yeri ve histolojik tipi ile korrelasyon göstermemiştir (75). Benign lezyonlularda bu oranı %36 ve sağlıklı gönüllülerde %3 olarak tesbit etmişlerdir. Benign lezyonlulardaki yüksek seviyelerden dolayı peşpeşe örnekler almayı ve birkaç hafta yüksek kalanlarda önemsenmesini tavsiye etmişlerdir (75).

Nicolini ve ark. cerrahi tedavi uygulanan 285 göğüs kanseri hastasında tedaviyi takip ve rekürrensin erken teşhisi amacıyla yaptıkları araştırmada TPA'nın klinik belirtiler ortaya çıkmadan 3-4 ay önce ve belirgin olarak arttığını tesbit etmişler ve sensitivitesini %63 olarak belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada metastatik hastalarda organa özgü bir sonuç elde edilememiş ama, TPA lm CEA ve CA 15-3'ten daha kıymetli bulunmuştur (83).

Panucci ve ark. 28 pankreatik kanser hastasında yaptıkları araştırmada TPA'nın sensitivitesi %96, spesifitesi %64 olarak bulmuşlar ve TPA değerlerinin hastalığın evresi ile uyumlu olmadığını tesbit etmişlerdir. Pankreas kanserini teşhiste ve kronik pankreatitten ayırmamızda TPA seviyelerinin bize yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir ancak, TPA bir çok pankreas dışı hastalıkta da artmaktadır (33).

Cosimelli ve ark. kolorektal kanserli hastaların tümör dokularında ve sağlam mukozalarında TPA bakılmış ve her iki grupta da belirgin olarak yüksek bulunmuş ve kolorektal kanserlerde prognostik önemi olmadığına karar verilmiştir (130). Stahl ve ark ise kolorektal kanserli hastalarda TPA'nın CEA ile yaklaşık aynı kıymette ve prognostik bir tümör belirteci olduğunu ileri sürmüşlerdir (109).

Özefagus kanserlerinde de benzer sonuçlar alınmaktadır. Gion ve ark. sınır değeri 120Ü/L aldıkları çalışmada sensitiviteyi TPA için %28, CEA için (5ng/ml için) %27 ve ferritin için (395 ng/ml için) sensitiviteyi %34 bulmuşlardır. Bu çalışmada TPA değerleri lenf nodu tutulumu, tümörün genişliği ve metastaz ile korrelasyon göstermiş ve TPA değerleri prognoz ile ters orantılı bulunmuş ve iyi bir tedavi monitörü olduğu iddia edilmiştir (42).

Buccheri ve ark. ise değişik histolojik tipteki 226 akciğer kanseri hastasında sınır değeri 100ü/l olarak aldıklarında sensitiviteyi %61 bulmuşlardır. Sınır değeri yükseltince spesifitesi artsa da yanlış negatiflik oranı yükselmektedir. Bu çalışmada TPA seviyelerinin tedavi öncesi hastalığın evresi ile , tedavi sonrasında ise hastalığın seyri ile korrele olduğunu bildirmişlerdir. Tedavi öncesinde yüksek TPA değerlerinin kötü sürviye işaret ettiğini bulmuşlar ve iyi bir tedavi monitörü olarak kabul etmişlerdir (20).

Volpino ve ark. TPA değerinin tedavi sonrası düştüğünü, fluktuasyonlar gösterenlerden 180Ü/Lnin altında olanların %20'sinde, üzerinde olanların %77 rekürrens izlendiğini bildirmişlerdir. TPA seviyeleri tümörün evresi ile ve histolojik tipi ile uyumlu bulunmamıştır. Akciğer kanserli hastalarda da TPA değerlerine bakılmış ve prognoz tahmini ile tedavi takibinde yararlı olup olmadığı araştırılmıştır. Volpino ve ark. bu çalışmada sınır değer 95ü/l almışlar ve sensitiviteyi %80, spesifiteyi %85 olarak bulmuşlardır, ancak TPA diğer akciğer hastalarının %25'inde ve sağlıklı kontrol grubunun %14'ünde yüksek izlenmiştir (119).

Radyoterapi uygulanan hastalarda tükürük bezlerindeki hasara bağlı olarak ilk haftalarda serum değerleri yükselmektedir. Bu nedenle radyoterapi görenlerde serum değerlerine tedavi bittikten bir süre sonra bakmak daha uygundur (8).

TPA'nın serum dışında kanser gelişen veya prekanseröz dokulardaki varlığını tesbit etmeye yönelik çalışmalar da vardır. Bu tür immunohistokimyasal çalışmalarda nazofarenks kanserli 58 hastadan %93'ünde tümör dokusunda yoğun TPA değerlerine rastlanmıştır. Tümörün histolojik diferansiyasyon derecesi arttıkça dokudaki TPA değerlerinin arttığı tesbit edilmiştir. TPA parotis tümörleri ve inflamatuvar hastalıklarında, pleomorfik adenom ve mukoepidermoid kanserlerinde de immunohistokimyasal olarak tesbit edilebilir. Tükürük bezlerinin duktal yapılarından gelişen kanserlerde TPA tesbit edilebilirken, parankimden gelişenlerde izlenmez.

Serum TPA değerlerinin ölçümünde otoriteler tarafından oldukça değişik sonuçlar bildirilmektedir. Bu farklılıkların iki kaynağı olduğu düşünülmektedir. Birincisi TPA'nın hassas olduğu sitokeratinlerin değişik organların kanserlerindeki ağırlıklarının farklı olmasıdır. İkinci faktör ise farklı yerlerde üretilen TPA poliklonal antikor kitlerinin birbirinden farkı ile hastanın evresi, kan örnekleri alımı gibi uygulamalarda bir standardizasyonun mümkün olmamasıdır. Tümör belirteçleri arasındaki biyolojik varyasyonlar yanında içki, sigara ve diğer çevresel faktörlerin de bu farklılıkların ortaya çıkmasında rolleri olabilir. Göğüs kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada 1-4 seri halinde ve her seride 2-4 haftada aralıklarla 3-6 kan örneği olacak şekilde kan örnekleri toplanmıştır. Bu örneklerde serum CEA, TPA ve CA 15,3 seviyeleri araştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde her üç belirteç için de aynı bireyin değişik ölçümlerinde bariz farklılıklar gözlenmiştir. Kişilerin biyolojik

değişkenliklerinden kaynaklanan bu farklılıkların en aza indirilmesi için tümör belirteçlerinin seri ölçümlerinin yapılması ve seviyerindeki %10-25'lik değişikliklerin önemszenmesi önerilmektedir (86).



GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada Eylül 1994-Mayıs 1996 tarihleri arasında GATA KBB Anabilim Dalında baş-boyun bölgesi epidermoid kanseri tanısı alan 30 olguda tedavi öncesi ve sonrası dönemlerde serum TPA değerleri araştırılmıştır.

Olgulara epidermoid kanser tanısı rutin KBB muayenesi, panendoskopi ve biyopsi işlemleri ile ve US, BT ve MRI görüntüleme yöntemleri ile konulmuştur. Tümörün sınırlarının ve yayılımının değerlendirilebilmesi için rutin olarak ultrasound ile boyun taraması, akciğer grafisi ile akciğer ve mediasten taraması yapılmıştır. Evresi II, III ve IV olan olgularda tümörün kaynaklandığı yere bağlı olarak, yayılımını tesbit etmek ve tarama amacıyla bilgisayarlı tomografi tetkiki yapılmıştır. Hipofarenks ve dil kanserleri gibi uzak metastaz riski yüksek olgularımıza, bu tetkiklerin yanında sintigrafik olarak karaciğer-dalak ve kemik taraması yapılmıştır. Olgular, elde edilen bulgular ışığında AJC 1992'ye göre TNM sınıflandırmasına tabii tutulmuştur (121).

Olgular, seçilen tümör belirleyicisinin değerini tümörden bağımsız olarak yükseltebilen benign lezyonlar, karaciğer, akciğer, pankreas, barsak hastalıkları ve diğer organ ve dokuların kanserleri yönünden araştırılmış ve bu tür organ hastalıkları bulunan veya benign lezyonları, inflamatuvar hastalıkları olan olgular çalışma dışına çıkarılmıştır.

Kanser olguları yaş, cinsiyet, alışkanlıklar yönünden araştırılmıştır. Olguların 25'i erkek (%75), 5'i (%25) kadındır. Yaş ortalamaları 55; en yaşlı olgu 70 ve en genç olgu 34 yaşındadır. Erkek olguların yaşları 37-74 arasında ve ortalamaları 56,16; kadın

olguların yaşları 34-70 arasında ve ortalama 53,4 olarak tesbit edilmiştir. Kanser olgularının özellikleri tablo halinde verilmiştir (Tablo-I).

Tablo-I: Kanser olgularının yaş, cinsiyet, tümörün primer odağı, evresi ve tedavi yaklaşımı ve takip sürelerine göre dağılımı.

No	Yaş	Cins	Yer	T	N	M	Evre	Tedavi	Takip (ay)
1.	66	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi	24
2.	46	K	Hipofarenks	0	0	0	II	Cerrahi	6
3.	70	E	Larenks	4	2	0	IV	Cerrahi + Kt*	2
4.	61	E	Larenks	3	0	0	III	Cerrahi	22
5.	61	E	Larenks	3	1	0	III	Cerrahi	22
6.	60	E	Larenks	1	0	0	I	Cerrahi	21
7.	61	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi	21
8.	40	E	Özefagus	4	2	0	IV	Radyoterapi	20
9.	34	K	Hipofarenks	3	1	0	III	Cerrahi	12
10.	67	E	Hipofarenks	2	1	0	III	Cerrahi + Rt**	-
11	59	E	Larenks	1	0	0	I	Cerrahi	18
12	56	K	Dil	1	0	0	I	Cerrahi	18
13	65	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi	18
14	56	E	Larenks	1	0	0	I	Cerrahi	16
15	69	E	Larenks	2	0	0	III	Cerrahi	5
16	37	E	Larenks	3	0	0	III	Cerrahi + Rt	15
17	37	E	Dil	1	0	0	I	Cerrahi+ Rt	15
18	44	E	Dudak	1	2	0	IV	Cerrahi+ Rt	15

19	70	K	Kulak	2	0	0	II	Cerrahi	14
20	42	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi	14
21	50	E	Larenks	3	1	0	III	Cerrahi + Rt	12
22	41	E	Hipofarenks	3	3	0	IV	Cerrahi	9
23	61	K	Dil	2	0	0	II	Cerrahi	5
24	74	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi + Rt	7
25	65	E	Larenks	2	0	0	III	Cerrahi	11
26	50	E	Larenks	2	0	0	II	Cerrahi	9
27	66	E	Larenks	3	1	0	III	Cerrahi + Rt	11
28	67	E	Cilt	4	0	0	IV	Cerrahi + Rt	5
29	43	E	Dil	1	0	0	I	Cerrahi	4
30	53	E	Hipofarenks	3	1	0	III	Cerrahi + Rt	9

Kt*= Kemoterapi, Rt**= Radyoterapi

Tümörlerin kaynaklandıkları yerlere göre olguların dağılımları tablo halinde verilmiştir (Tablo-II).

Tablo-II: Kanser olgularının primer kanser odağına göre dağılımı.

Tümörün Yeri	Sayısı	Yüzde (%)
Larenks	17	56,7
Hipofarenks	5	16,6
Dil	4	13,3
Cilt	2	6,7
Dudak	1	3,3
Özefagus	1	3,3

Takip : Olgular tedavinin takibini yapmak amacıyla tedavi sonrası birinci yılda bir-birbuçuk ayda bir ve ikinci yılda iki-üç ayda bir rutin kontrollere çağırılmışlardır. Kontrol muayenelerinde her seferinde rutin kulak-burun-boğaz muayenesi ve indirekt laringoskopik muayene, üç ayda bir boyun ultrasound ve akciğer grafisi tetkikleri yapılmıştır. Stage II-IV olgulara birinci 6 ayda ve stage III-IV olgulara ikinci 6. ayda da total kemik ve tek fazlı karaciğer-dalak sintigrafileri tekrarlanmıştır. Altı ayda bir özefagoskopik tarama yapılmıştır. Ayrıca kontroller esnasında ihtiyaç duyulan durumlarda tetkikler genişletilmiş, tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme ile bronkoskopiden de yararlanılmıştır. Olgulardan 28 tanesi 5-24 ay takip edilmiş, 2 olgu takip dışına çıkmıştır. Ortalama takip süresi 14,8 ay olmuştur.

Kan örneklerinin toplanması : Olguların hepsinden primer tedavilerine başlamadan hemen önce bir kez ve tedavileri tamamlandıktan, örneğin cerrahi tedavi bittikten, enfeksiyon vs. iyileştikten, radyoterapi sonlandıktan 8 hafta sonra bir kez olmak üzere iki adet kan örneği alınmıştır. Tedavi sonrası dönemde 1 yıldan fazla süreyle takibi mümkün olan 11 hastadan, tedavinin birinci yıl takibi için kan örnekleri toplanmıştır.

Olgu grubu ile yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanımı gibi konularda uyum gösteren sağlıklı 20 gönüllüden alınan kanlarla kontrol grubu oluşturulmuştur. Kontrol grubundaki olgulardan 2 tanesinde çok yüksek gelen TPA değerleri sonrasında yapılan araştırmada karaciğer hastalıkları bulunduğu tesbit edilmiş ve bu iki olgu kontrol grubundan çıkarılarak kontrol grubundaki olgu sayısı 18 olarak belirlenmiştir.

Olgu ve kontrol grubundan alınan tüm kanlar, bireyler aç iken, venöz kan örneği olarak alınmıştır. Kan örnekleri 2 saat içerisinde Heraeus Santrifuge 4000 marka

santrifüj aletinde 3000 devirde 3 dakika süreyle santrifüj edilmiş ve serumları ayrılmıştır. Serumlar, incelenene kadar, -70 C' da Heraeus sepatech marka HC9.55 V.T.A model buzdolabında saklanmıştır.

Serum TPA değerlerinin ölçümü : Ölçümler için Prolifigen TPA IRMA Sangtec Medical poliklonal antikor kiti kullanılmıştır. Sınır değer 90 ünite/litre (Ü/L) olarak alınmış ve bu değer üzerindeki TPA değerleri pozitif kabul edilmiştir.

Ölçüm yöntemi: 100 mikrolitre olgu serumu üzerine, 100 mikrolitre diluent ilave edildikten sonra bir adet monoklonal antikor kaplı boncuk içine konarak 4 saat süreyle çalkalayıcı üzerinde ve oda ısısında inkubasyona bırakılmıştır. İnkubasyondan sonra 3 kez 2 ml serum fizyolojik ile yıkama yapılmış, üzerine 2 mikrolitre işaretli antikor ilave edilerek 17-20 saat oda ısısında tekrar inkubasyona bırakılmıştır. Bu inkubasyonun sonunda 3 kez 2 ml fizyolojik serum ile yıkanmış ve bir dakika süreyle iso-data 100 series marka gama sayıcıda sayım yapılmıştır.

İstatistikî analizler : Bulgular SPSS for Windows paket programı kullanılarak bilgisayara girilmiş ve değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerde olgu grubunun tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri ile hastalığın teşhisi, prognoz tayini ve tedavinin seyri arasında ilişki araştırılmıştır. TPA değerleri Student t testi ile, gruplanmış olguların hastalık durumları chi-square testi ile analiz edilmiştir. Olguların karşılaştırılmasında istatistikî anlamlılık değeri <0,05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Olguların yaşı, cinsiyet, tümörün yeri, TNM sınıflandırması ve evresi ile tedavi öncesi, tedavi sonrası erken dönemde (8. haftada) ve bir yıldan fazla takip edilebilen onbir olgunun 1. yılda ölçülen serum TPA değerleri tablo halinde sunulmuştur (Tablo-III). Tedavi sonrası dönemde tümöre ait hiç bir bulguya rastlanmayan olgular semptomsuz olarak nitelenmiştir.

Serum TPA değerleri tedavi öncesinde 15 olguda yüksek izlenmiş, diğer 15 olguda ise normal sınırlarda bulunmuştur. TPA'nın sensitivitesi %50,0 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerde ise normal sınırlarda bulunmuştur.

Tedavi öncesi TPA değeri yüksek bulunan 15 olgudan 7 tanesinde tedavi sonrası erken dönemde (8. haftada) yapılan ölçümlerde TPA değerleri yine yüksek bulunmuş ve bu grupta tümör bağlı olarak 4 eks gözlenmiştir. Tedavi sonrası erken dönemde TPA yüksekliğini koruya 3 olgudan iki tanesinde 1. yıl takiplerinde TPA normale dönmüş, diğer olguda ise yüksekliğini sürdürmüştür. Bu üç olgu halen semptomsuzdur.

Tedavi öncesi TPA değeri yüksek bulunan 15 olgudan geriye kalan 8 olguluk grupta ise tedavi sonrasında TPA normale inmiştir ve bu grupta bir eks gözlenmiştir.

Tedavi öncesinde TPA değerleri normal sınırlarda olan 15 olgudan 13 tanesinde tedavi sonrasında erken dönemde TPA değerleri normal sınırlarda bulunmuş, iki olguda

ise yüksek TPA değerlerine rastlanmıştır. Bu 13 olgudan bir tanesi takip edilememiş, bir olguda ise (23. olgu) takibin 3. ayında bölgesel lenf nodlarında nüks gelişmiştir. Bu olguya kurtarma tedavisi uygulanmıştır ve halen semptomsuzdur. (Tablo-XIV) Tedavi sonrası TPA değerleri yükselen iki olgudan bir tanesinde (16. olgu) tedavinin 6. ayında lokal odakta nüks izlenmiş ve kurtarma tedavisi başarılı olamamıştır. Diğer olgu tedavi sonrası 4. aydadır ve halen semptomsuzdur.

Tablo-III: Olguların özellikleri ve sınıflandırmaları ile tedavi öncesi, tedavi sonrası 8. haftadaki ve 1. yıldaki serum TPA değerleri

Olguların karakteristikleri								TPA değerleri (Ü/L)		
No	Yaş	Cins	Yer	T	N	M	Evre	Ted. öncesi	8. haftada	1. yılda
1.	66	E	Larenks	2	0	0	II	111	62.5	25
2.	46	K	Hipofarenks	0	0	0	II	132.5	107.5	Eks
3.	70	E	Larenks	4	2	0	IV	102.5	196	Eks
4.	61	E	Larenks	3	0	0	III	116.5	50	26
5.	61	E	Larenks	3	1	0	III	184	132	57,5
6.	60	E	Larenks	1	0	0	I	57	50	59
7.	61	E	Larenks	2	0	0	II	83	68	59
8.	40	E	Özefagus	4	2	0	IV	223	148	Eks
9.	34	K	Hipofarenks	3	1	0	III	61.5	75.5	40,5
10.	67	E	Hipofarenks	2	1	0	III	83	58.5	T.D.
11	59	E	Larenks	1	0	0	I	101	75	44,5
12	56	K	Dil	1	0	0	I	97	98.5	75,5
13	65	E	Larenks	2	0	0	II	54	57.5	78,5

14	56	E	Larenks	1	0	0	I	50	72.5	85,5
15	69	E	Larenks	2	0	0	III	92	89	Eks
16	37	E	Larenks	3	0	0	III	84.5	107.5	Nüks
17	37	E	Dil	1	0	0	I	58	72	-
18	44	E	Dudak	1	2	0	IV	100.5	91.5	92,5
19	70	K	Kulak	2	0	0	II	90	67	-
20	42	E	Larenks	2	0	0	II	50	50	-
21	50	E	Larenks	3	1	0	III	136	68,5	-
22	41	E	Hipofarenks	3	3	0	IV	36	76,5	-
23	61	K	Dil	2	0	0	II	73,5	60	Nüks
24	74	E	Larenks	2	0	0	II	121,5	73,5	-
25	65	E	Larenks	2	0	0	III	48	49,5	-
26	50	E	Larenks	2	0	0	II	60	31	-
27	66	E	Larenks	3	1	0	III	153	78,5	-
28	67	E	Cilt	4	0	0	IV	104	60	-
29	43	E	Dil	1	0	0	I	65,5	109	-
30	53	E	Hipofarenks	3	1	0	III	192,5	93	Eks

Not : 1-)T.D. : Takip dışı 2-) Birinci yıl bölümünde karşısına not düşülmeyen olgular halen hastalıksız ancak, takipte 1. yılı doldurmamış veya takip kanı alınamamış olgulardır.

Olguların tedavi öncesi TPA değerlerinin ortalaması kontrol grubunun TPA değerleri ortalamasından yüksek bulunmuştur.(Tablo-IV) Aradaki fark istatistiki olarak anlamlıdır($p<0,001$)

Tablo-IV : Olguların tedavi öncesi TPA değerleri ile kontrol grubunun TPA değerleri ortalamalarının karşılaştırılması.

TPA değerleri	ortalama	standart sapma (SD)	p değeri
Olgu Grubu (Tedavi öncesi)	97,45	(+/-) 45,32	
Kontrol Grubu	41,33	(+/-) 19,40	<0,001

Serum TPA değerleri tedavi sonrası erken dönemde (8. haftada) tedavi öncesine göre belirgin olarak düşmüştür(Tablo-V). Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo-V: Olgu grubunun tedavi öncesindeki ve tedavi sonrası 8. haftadaki TPA değerleri ortalamaları

TPA değerleri	ortalama	standart sapma (SD)	p değeri
Tedavi öncesi	97,45	(+/-) 45,32	
Tedavi sonrası	81,05	(+/-) 33,45	0,036

Bir yıldan fazla takip edilen 11 olguda tedavi sonrası 1. yılda serum TPA değerleri ölçülmüş ve tedavi öncesi TPA değerlerine göre belirgin olarak düşüş

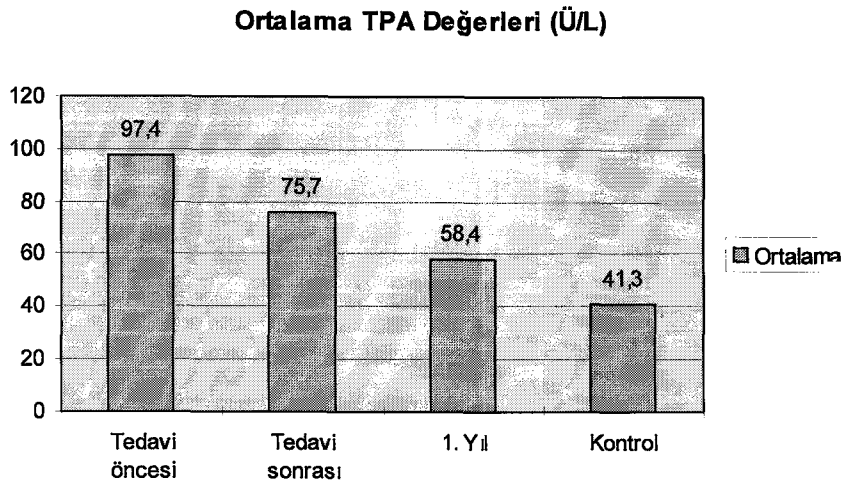
gösterdikleri tesbit edilmiştir(Tablo-VI). Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo-VI: Olgu grubunun tedavi öncesi TPA değerleri ile tedavi sonrası 1. yıldaki TPA değerleri ortalamaları

TPA değerleri	ortalama	SD	p değeri
Tedavi öncesi	92,63	(+/-) 45,32	
Tedavi sonrası 1.yıl	58,41	(+/-) 22,97	0,048

Olguların tedavi öncesi ve tedavi sonrası TPA değerleri ile kontrol grubunun TPA değerleri bir tablo halinde özetlenmiştir.(Tablo-7) Kanseri olgularının TPA değerleri ortalamaları, her üç ölçümde de kontrol grubunun ortalamalarından yüksek izlenmektedir. Tedaviye bağlı olarak TPA değerleri giderek düşmektedir ancak tedavi sonrası dönemdeki ölçümler arasındaki fark istatistiki anlam taşımamaktadır.

Tablo-VII: Olgu grubunun tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri ortalamaları ile kontrol grubunun ortalamaları



Tedavi sonrasında 1. yılda TPA değerleri düşmeye devam etmiş ve 8. haftada tespit edilen TPA değerlerinin altına inmiştir, ancak aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo-VIII: Tedavi sonrası TPA değerleri

Tedavi sonrası TPA değerleri	ortalama	SD	p değeri
8. haftada	75,68	(+/-) 24,16	
1.yılda	58,41	(+/-) 22,97	0,068

Otuz olgudan 5 tanesi tümör sebebi ile eks olurken, iki olguda nüks gelişmiştir (Tablo-IX).

Tablo-IX: Yüksek TPA değerlerine sahip olan olgularla nüks eden veya eks olan olguların özellikleri

Olguların karakteristikleri								Serum TPA (Ü/L)		
No	Yaş	Cins	Yer	T	N	M	Evre	Tedavi öncesi	8. haftada	Birinci yılda
8	40	E	Özefagus	4	2	0	IV	223	148	eks
30	53	E	Hipofarenks	3	1	0	III	192,5	93	eks
5	61	E	Larenks	3	1	0	III	184	132	57,5
27	66	E	Larenks	3	1	0	III	153	78,5	-
2	46	K	hipofarenks	0	0	0	II	132,5	107,5	eks
21	50	E	Larenks	3	1	0	III	136	68,5	-
24	74	E	Larenks	2	0	0	II	121,5	73,5	-

4	61	E	Larenks	3	0	0	III	116.5	50	26
1	66	E	Larenks	2	0	0	II	111	62.5	25
3	70	E	Larenks	4	2	0	IV	102.5	196	eks
18	44	E	Dudak	1	2	0	IV	100.5	91.5	92,5
28	67	E	Cilt	4	0	0	IV	104	60	-
11	59	E	Larenks	1	0	0	I	101	75	44,5
12	56	K	Dil	1	0	0	I	97	98.5	75,5
15	69	E	Larenks	2	0	0	III	92	89	eks
16	37	E	Larenks	3	0	0	III	84.5	107.5	nüks
29	43	E	Dil	1	0	0	I	65,5	109	-
23	61	K	Dil	2	0	0	II	73,5	60	nüks

Not : Birinci yıl bölümünde karşısına not düşülmeyen olgular halen hastalıksız ancak, takipte 1. yılı doldurmamış veya takip kanı alınamamış olgulardır.

Tümör sebebi ile eks olan 5 olgudan dördünde (2,3,8ve 30.olgular) TPA değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında yüksek bulunmuştur. Beşinci olguda (olgu no 23) tedavi öncesinde TPA yüksek iken tedavi sonrası erken dönemde düşme göstermiştir. Tümör sebebi ile eks olan olgularda hem tedavi öncesinde, hemde tedavi sonrasında ölçülen TPA değerleri, semptomsuz olguların TPA değerlerinden daha yüksek bulunmuştur. Aradaki farklar istatistiki olarak anlamlıdır.(Tablo-X, Tablo-XIV) Bu bulgular TPA ortalamaları karşılaştırıldığında da istatistiki olarak anlamlıdır (Tablo-XII).

Tablo-X: TPA değerlerine göre hastalığın seyri

Tedavi öncesi TPA değerleri	semptomsuz olgular	eks olan olgular	nüks eden olgular	p değeri
<90 Ü/L	12	-	2	
>90 Ü/L	10	5	-	0,027*

*= p değeri eks olan olgularla semptomsuz olguların karşılaştırılmasına aittir.

Tedavi öncesinde yüksek TPA değerlerine sahip olan olgularda eks görülme sıklığı normal TPA değerlerine sahip olan olgulardan çoktur. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$).

Tablo-XI: Tedavi sonrası TPA değerlerine göre hastalığın seyri

Tedavi sonrası TPA değerleri (Ü/L)	semptomsuz Sayı	olgular %	eks olan olgular	%	nüks eden olgular	%	p değeri
<90 Ü/L	18	90	1	5	1	5	
>90 Ü/L	4	44,4	4	44,4	1	11	0,02*

*= p değeri eks olan olgularla semptomsuz olguların karşılaştırılmasına aittir.

Tedavi sonrasında yüksek TPA değerleri izlenen olgularda tümöre bağlı ölüm oranı yüksek bulunmuştur.(Tablo-XIV) Olgu sayısı az olmakla birlikte tedavi sonrası erken dönemde yüksek TPA değerleri gösteren olguların %44,4'ünde tümöre bağlı ölüm görülmüştür. Fark istatistiki olarak anlamlıdır($p<0,05$).

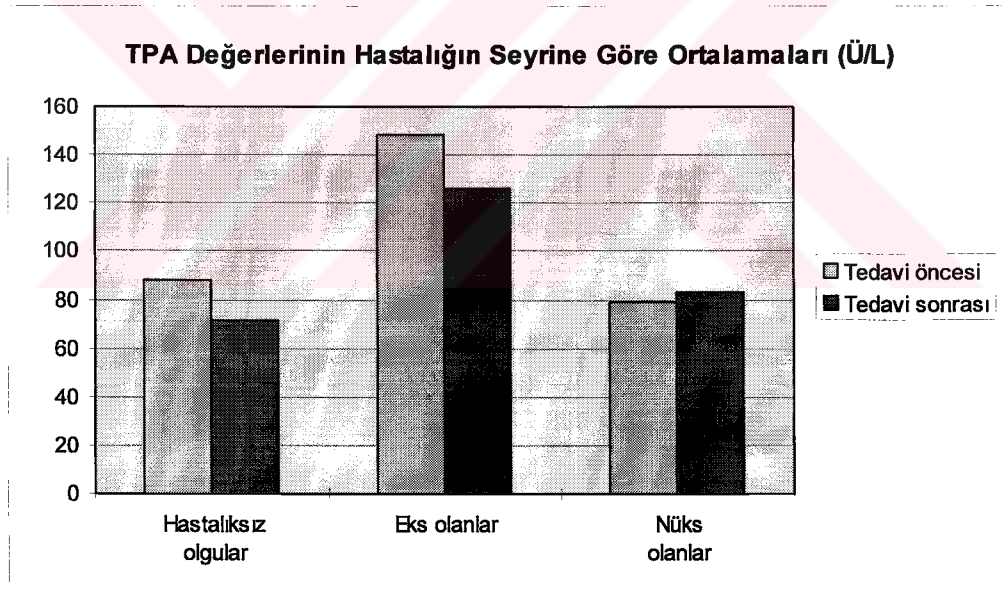
Tablo-XII: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalamalarına göre hastalığın seyri

Hastalığın seyri	semptomsuz olgular	eks olan olgular	nüks eden olgular	p değeri
Tedavi öncesi TPA ortalaması (Ü/L)	88,06+/-38,48	148+/-57	79+/-7,7	*0,029 **0,92
Tedavi sonrası TPA(Ü/L) ortalaması	71,29+/-22,11	126,7+/-45,2	83,7+/-33,6	*0,004 **0,64

* p değeri semptomsuz olgularla eks olan olguların karşılaştırılmasına aittir.

**p değeri semptomsuz olgularla nükseden olguların karşılaştırılmasına aittir.

Tablo-XIII: TPA ortalamaları ile hastalığın seyri arasındaki ilişki



Eks olan olgularda tedavi öncesinde ve tedavi sonrası erken dönemde TPA ortalamaları semptomsuz olgulardan ve nüks olgularından yüksek olarak izlenmektedir. Nüks olan olguların tedavi öncesi ve sonrası TPA ortalamaları ise hastalık belirtisi kalmayan olgulara yakındır.

Nüks izlenen iki olguda TPA değerleri tedavi öncesinde düşük iken bunlardan 16. olguda TPA değeri tedavi sonrası erken dönemde yükselmiş ve kurtarma tedavisi başarısız olmuştur. Nüks izlenen ikinci olguda ise (23. olgu) ise tedavi sonrasında da TPA normal sınırlarda izlenmiş ve kurtarma tedavisinin sonuçları kısa dönem başarılıdır. Nüks gelişen olguların tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri semptomsuz olgulardan istatistiki olarak farklılık göstermemiştir. (Tablo-X,XI,XII)

Tablo-XIV: Tedavi öncesi TPA değerleri normal sınırlarda olan 15 olgudan tedavi sonrası semptomsuz olguların özellikleri

Serum TPA değerleri (Ü/L)

No	Yaş	Cins	Yer	T	N	M	Evre	Önce	8.haftada	1.yılda
19	70	K	Kulak	2	0	0	II	90	67	-
7.	61	E	Larenks	2	0	0	II	83	68	59
10.	67	E	hipofarenks	2	1	0	III	83	58.5	-
9.	34	K	hipofarenks	3	1	0	III	61.5	75.5	40,5
29	43	E	Dil	1	0	0	I	65,5	109	-
26	50	E	Larenks	2	0	0	II	60	31	-
17	37	E	Dil	1	0	0	I	58	72	-
6.	60	E	Larenks	1	0	0	I	57	50	59
13	65	E	Larenks	2	0	0	II	54	57.5	78,5
20	42	E	Larenks	2	0	0	II	50	50	-
14	56	E	Larenks	1	0	0	I	50	72.5	85,5
25	65	E	Larenks	2	0	0	III	48	49,5	-
22	41	E	Hipofarenks	3	3	0	IV	36	76,5	-

Tedavi öncesinde serum TPA değerleri erkek olgularda 98,6+/-45,48 Ü/L ve kadın olgularda ise 90,1+/-27,1 Ü/L olarak bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiki önemi yoktur ($p>0,05$).

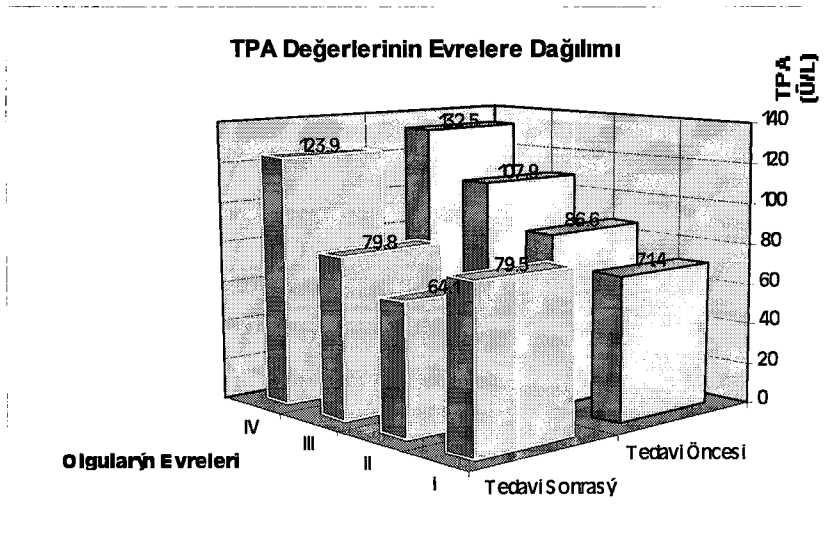
Hastalığın evresi ile TPA değerleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla tedavi öncesi TPA değerleri ve tedavi sonrası TPA değerleri evre ile karşılaştırılmıştır. Klinik evre yükseldikçe TPA değerleri yükselmektedir.

Tablo XV: Olguların TPA değerlerine göre evrelere dağılımı

Evre	TPA<90 Ü/L	TPA>90 Ü/L	*p değeri
I	4	2	
II	6	3	
III	4	6	
IV	1	4	
Toplam	15	15	

* Olgu dağılımında rakamlar küçük olduğu için p değeri alınmamıştır.

Tablo-XVI: Olguların tedavi öncesi ve sonrasında evrelerine göre TPA ortalamaları



İleri evrelerde, özellikle IV. evrede TPA ortalamaları tedavi öncesinde ve sonrasında yüksek bulunmuştur.(Tablo XVI) Evre III'te ise tedavi öncesinde TPA ortalaması sınır değerin üzerinde iken, tedavi sonrasında normale dönmüştür.

Hastaların yaş ortalaması 55,7+/-11,7 olarak bulunmuştur. Serum TPA değerleri düşük olanların yaş ortalaması 58,1+/-10 ve yüksek olanların yaş ortalamaları 53,6+/-12,8 bulunmuştur. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır($p>0,5$).

Olgular tedavi öncesinde sigara ve alkol alışkanlıklarına göre sınıflandırılmışlardır. Sigara ve alkol alışkanlıkları ile TPA değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$)

Olgular tümörün kaynaklandığı yere göre larenks kanserliler ve diğerleri olmak üzere iki gruba ayrılmışlar ve TPA değerleri ile tümörün yeri arasında ilişki araştırılmıştır.

Tablo XVII: Kanserlerin primer odaklarına göre TPA değerleri

Yer	Tedavi öncesi	6-8. haftalar
Larenks	94,4+/-39,8	77,12+/-37.8
Diğerleri	101,26 +/-53.4	85,92+/-25
p değeri	0,87	0,14

TPA değerleri ortalaması,larenks kanserleriyle diğer tümör odaklarının karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo XVII).

Tablo-XVIII: Kontrol grubunun TPA değerleri ve diğer zellikleri:

Kontrol	Yaş	Cins	Sigara	Alkol	TPA
1	34	K	-	-	25
2	37	E	+	+	53
3	40	E	+	-	62
4	44	E	+	-	36.5
5	46	K	-	-	25
6	56	E	+	-	32.5
7	56	K	-	-	25
8	59	E	-	-	29.5
9	60	E	-	-	67
10	61	E	+	-	28.5
11	61	E	+	-	39
12	61	E	+	+	25
13	61	K	-	-	35.5
14	65	E	+	-	77
15	66	E	+	-	25.5
14	67	E	+	+	84
16	69	E	+	-	25
18	70	E	+	-	49.5

TARTIŞMA VE SONUÇ

Olguların tedavi öncesi TPA değerleri 15 olguda yüksek izlenirken, 15 olguda normal sınırlarda bulunmuştur. Tamamen sağlıklı bireylerden oluşturulan kontrol grubunun ise tamamında TPA değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu araştırmada TPA'nın sensitivitesi %50,0 olarak tesbit edilmiştir (95). Bu sensitivite oranı literatürde belirtilen %28-85 sınırları içerisinde (9,19,20,42,75,77,119).

Sensitivite oranı alınan sınır değer ile yakından ilgilidir. Becciolini ve ark. larenks kanserlerinde sınır değeri 85 Ü/L almışlar ve sensitiviteyi %65 olarak bulmuşlardır(9). Menendez-Botet ve ark. değişik organların kanserlerinde sınır değeri 90 Ü/L almışlar ve sensitiviteyi %74, Niccolini ve ark. göğüs kanserlerinde %63 ve Panucci ve ark. pankreas kanserlerinde %96 olarak bulmuşlardır (33,75,83). Gion ve ark. özefagus kanserlerinde sınır değeri 120 Ü/L olarak almışlar ve sensitiviteyi %28 olarak tespit etmişlerdir (42). Volpino ve ark. ise sınır değeri 130 Ü/L olarak aldıklarında sensitiviteyi %34, sınır değeri 95 Ü/L olarak aldıklarında sensitiviteyi %85 olarak bulmuşlardır.

Tarama ve tanı amacıyla kullanılan testlerde testin araştırılan hastalığın tüm evrelerinde pozitif fakat, diğer hastalıklarda ve sağlıklı bireylerde negatif olması gerekir. TPA benign lezyonlu hastaların %15-36 pozitiflik olarak izlenmektedir (75,119). Sağlıklı bireylerde ise yüksek TPA oranı %2-7 arasındadır (8,9,75,119). Sensitivitesi yeterince yüksek olmadığı ve spesifitesi düşük olduğu için tarama ve teşhis amaçlı kullanıldığında kanserli olgulardan %50'si sağlıklı kabul edilirken, sağlıklı veya benign hastalığı olan olgulardan en az %2-7'si TPA pozitif olacak ve bu

olguların hepsinin kanserli gibi algılanarak kanser odağı için ileri tetkik ve taramaları gerekecektir. Bu sensitivite ve spesifite oranları TPA'nın tarama ve teşhis amacıyla kullanılması için yeterli görülmemektedir.

Olguların tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri hastalığın seyri ile karşılaştırıldığında tedavi öncesinde TPA değerleri yüksek olanlarda tümöre bağlı ölüm oranı 5/15 (%33,3) iken, düşük TPA değerleri gösterenlerde 0/15 (%0) olarak izlenmiştir. Aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur(Tablo X). Tedavi sonrası erken dönemde TPA değerleri yüksek olanlarında 4/9'unda ölüm görülürken, tedavi sonrası dönemde TPA normal olanlarda 1/20 oranında ölüm izlenmiştir ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo XI).

Eks olan olgularda tedavi öncesi TPA ortalamaları da hastalık belirtisi kalmayan gruptan daha yüksek izlenmiş ve aradaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Bir olguda tedavi sonrası erken dönemde TPA değerinde düşme izlenmesine rağmen, tedavi sonrası TPA ortalamaları da hem semptomsuz gruptan, hem nüks izlenen gruptan daha yüksek bulunmuştur ve istatistiki anlamlılığı daha belirgindir ($p<0,004$),(Tablo-X11). Bu bulgulara dayanarak serum TPA değerleri tedavi öncesinde ve sonrasında yüksek olan olgularda erken dönemde prognozun kötü olduğu öne sürülebilir.

Literatürde yüksek TPA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiğine dair yayınlar vardır. Becciolini ve ark. baş-boyun bölgesi epidermoid kanserlerinde, Gino ve ark. özefagus kanserlerinde, Buccheri ve ark. ise akciğer kanserlerinde yüksek TPA değerlerinin kötü prognoza işaret ettiğini birdirmişlerdir (9,20,42). Volpino ve ark. da akciğer kanserlerinde TPA değerinin 180 Ü/L üzerinde tespit edildiği olgularda %77

oranında nüks görüldüğünü bildirmişlerdir (20). Cosimelli ve ark. ise kolorektal kanserlerde yüksek TPA değerlerinin prognostik önemi olmadığını bildirmişlerdir (130). Stahl ve ark. ise kolorektal kanserlerde tedavi öncesi TPA ölçümlerinin prognostik bilgi vereceğini bildirmektedirler (109).

Tedavi öncesi TPA değerleri normal olan 15 olgudan 12 olguda tedavi sonrasında da TPA değerleri normal sınırlarda bulunmuş ve bu olgular semptomsuz olarak değerlendirilmiştir. Bir olgu ile tedavinin ikinci ayından sonra irtibat kurulamamıştır. Bunun dışındaki iki olguda nüks gözlenmiştir (Tablo-IX). Tedavi sonrası TPA normal sınırlarda izlenen olguların 1 tanesinde nüks ve bir tanesinde de tümöre bağlı ölüm izlenmiştir. Geri kalan 18 olgu ise tedavi sonrasında semptomsuz idi. Tedavi öncesinde ve sonrasında TPA değerleri normal sınırlarda olanlarda prognozun erken dönemde iyi olduğu söylenebilir (Tablo-X ve Tablo-XI). TPA düzeyleri ile eks olan olgular arasındaki ilişki nüks eden grupta tesbit edilememiştir. Nüks izlenen iki olgunun TPA değerleri tedavi öncesi ve sonrasında semptomsuz gruptan istatistiki olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Olgulardan birinde tedavi öncesi normal sınırlarda olan TPA değeri, tedaviden sonra pozitifleşmiştir. Bu olguda (onaltıncı olgu) küratif tedavisi başırlanamamıştır, hasta kötüye gitmektedir. TPA değeriindeki bu artışın nüks için ipucu verdiği düşünülebilir, ancak diğer nüks olgusunda boyunda 5 cm çaplı metastatik lenf noduna rağmen TPA değerleri sonrasında da normal sınırlarda izlenmiştir. Burada TPA'nın normal değerinin değil ancak yükselmesinin anlam ifade edebildiği söylenebilirse de olgu sayısı iki ile sınırlı olduğu için istatistiki anlamı yoktur. Olguların 1/3'ünün takip süreleri henüz çok kısa olduğu için TPA değerleri ile nüks arasındaki ilişki için net bir şey söylemek doğru değildir ancak halihazırda tedavi öncesi değerlere bakılarak nüks öngörülemediştir.

TPA değerlerine bakarak bir prognoz tayini yapabilmek ve buna göre tedaviyi yönlendirebilmek için TPA'nın tedavi öncesi değerlerinin çok önemli bilgiler sağlaması gereklidir. Bu çalışmada tedavi sonrası TPA değerlerindeki yükseklik erken dönemde kötü prognoza işaret etmektedir. Tedavi öncesinde yüksek TPA değerleri izlenen olgularda TPA tedavi sonrası normale indiği gibi nüks de izlenebilmektedir. Bu bulgular tedavi planlamasına fazla katkıda bulunmamaktadır çünkü, tedavi sonrası yüksekliğini koruyan TPA değerlerinin istatistiki anlamı çok daha yüksektir.

TPA değerlerinin metastaz ve ikinci primer tümörlerin tesbitindeki değerini belirlemek için tedavi sonrası ilk 2 yılda hastalığın seyrinin takibedilmesi gerekmektedir. TPA'nın bu alandaki önemini sensitivite ve spesifiteden yararlanarak değerlendirdiğimizde TPA değerlerinin hekimi ynlendiremeyeceği düşünülmektedir. Testin sensitivite ve spesifitesi düşük olduğu gibi nüks eden olgulardan 23. olguda metastatik servikal lenf nodu 5 cm çapa ulaştığında dahi TPA değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Yinede tedavi takibindeki değerinin tam olarak ortaya konabilmesi için hastaların takiplerinin tamamlanmasını beklemek gerekmektedir.

Literatürde Buccheri ve ark. akciğer kanserlerinde tümörün evresini ve tedavinin seyrini yansıttığını bildirmektedir (20). Nicolini göğüs kanserli hastalarda rekürrens klinik belirti vermeden 3-4 ay önce TPA'nın pozitifleştiğini bildirmiştir (83). Volpino ve ark. ise TPA'nın 180 /L üzerinde olduğu olgularda %77 oranında rekürrens bildirmişlerdir (119).

TPA değerlerinin tümörün yeri, evresi ve hastanın alışkanlıkları ile ilişkisi de araştırılmıştır. Tümörün yeri larenks ve diğerleri olarak ikiye ayrıldığında larenks

kanserlerinde TPA ortalamalarının tedavi öncesinde ve sonrasında diğer gruptan daha düşük olduğu gözlenmiştir ancak farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Menendez-Botet ve ark. da tümörün yeri ve evresi ile TPA değerleri arasında bağlantı olmadığını bildirmektedir (75).

Tedavi öncesinde ve sonrasında TPA değerlerinin olguların evrelere dağılımı Chi-square testi ile yapılmış, değerlendirmede sayıların küçüklüğünden dolayı istatistiki önemleri vurgulanamamıştır ancak, tedavi öncesi ve sonrasında TPA ortalamalarının evre ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Evre yükseldikçe TPA değerleri yükselmektedir. Yüksek evre olguların TPA ortalamaları 90 Ü/L üzerinde izlenmiştir(Tablo-XVI). Literatürde TPA değerlerinin akciğer ve özefagus kanserlerinde evreyi yansıttığı bildiren çalışmalar vardır (9,20,42). Buna karşılık pankreas ve akciğer kanserlerinde evreyi yansıtmadığını iddia eden araştırmalar da vardır (33,119).

Cinsiyet, sigara ve alkol alışkanlıkları ile tedavi öncesi TPA değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Olgu grubunda tümörün yeri, evre ve cinsiyet dağılımları çok değişik olduğu için bir çok değişken arasında bu faktörlerin zayıf bir rolleri varsa da ortadan kaybolmaktadır. Olgu sayısının artırılması ile daha homojen gruplarda yapılacak çalışmaların bu konuya da ışık tutacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmadan elde edilen bulgular ferritin de aralarında bulunduğu diğer tümör belirteçleri ile ilgili bulgularla karşılaştırıldığında, bu belirteçlerin TPA'ya bir üstünlükleri olmadığı gözlenmektedir. Bunlardan ferritin bir çok benign hastalıklarda

pozitif sonuçlar vermektedir. Tümörün evresi ile korrelasyon göstermektedir. Sensitivitesi en fazla % 60 olarak bildirilmiştir (5,77,115).

Üzerinde çalışılan tümör belirteçlerinden siyalik asit türevleri içinde çok farklı sonuçlar bildirilmektedir. Sensitiviteleri % 51-90 arasındadır (58,77). Sınır değeri daha yüksek alınanlarda sensivite % 16'ya kadar düşmektedir. Bunun yanında benign lezyonlarda % 57'ye ulaşan yanlış pozitif sonuçlar vermektedir. Bu sınırlar dahilinde ileri evrelerde serum seviyelerinin yüksek bulunduğu ve tedaviye cevabı yansıttığı bildirilmektedir (12,18,77,89).

TPS ile baş boyun epidermoid kanserlerinde alınan sonuçlar daha az ümit vericidir. Bu belirtecin sensivitesi % 37-63 olarak bildirilmiştir (10,79). CEA'in ise baş boyun kanserlerindeki sensivitesi en fazla % 27'dir. Tümörün evresini veya tedaviye cevabı yansıtmaktan uzaktır (42,77). SCCAg'in de TPA'ya bir üstünlüğü yoktur. Sensivitesi % 20,4-47,5 arasındadır. Yüksek serum değerlerine sahip olgularda kötü prognoza işaret etmektedir (18,79,95,103,105,111).

Kanda ölçülebilen histamin, prostaglandin E, serum glikoproteinleri, laktik dehidrogenaz, timidin kinaz, tümöre bağlı tripsin inhibitörü gibi belirteçlerin sensitiviteleri TPA'dan daha düşüktür. Bening lezyonlarda daha yüksek oranlarda yanlış pozitif sonuçlar verirler (56,84).

Sitokeratin 19 antijeni ile ilgili ilginç bir araştırma yapılmış ve baş-boyun epidermoid kanserli hastaların kemik iliğinde metastatik kanser hücresi aranmıştır. Evre I hastaların % 26,3'ünde, evre IV hastaların %47,7'sinde kemik iliğinde epidermoid kanser hücreleri tesbit edilmiştir. Bildirilen bu mikrometastaz oranı, bilinen metastaz oranlarının üzerindedir. Bu olgularda nüks ve metastaz daha sık izlenmiştir

(117). Bunun yanında, sitokeratin 19'un kanda tesbit edilme oranı % 60'ın altındadır. Bu belirtecin tümör metastazlarını erken dönemde tesbit etmek için faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Dokularda tesbit edilebilen tümör nekroz faktörü-alfa, 44-kd onkofetal antijen EGFR, p53 proteini gibi belirteçlerin tarama, prognoz tayini ve tedavi takibinde rolleri yoktur. Prekanseroz lezyonların değerlendirilmesinde faydalıdırlar. Ayrıca EGFR ve p53 proteini kemopreventif çalışmalarda prekanseroz lezyonların takibinde kullanılmaktadırlar.

Serum TPA değerlerinin ölçümünde otoriteler tarafından bildirilen farklı sonuçların iki kaynağı olduğu düşünülmektedir. Birincisi TPA'nın hassas olduğu sitokeratinlerin değişik organların kanserlerindeki ağırlıklarının farklı olmasıdır. İkinci faktör ise farklı yerlerde üretilen TPA poliklonal antikor kitlerinin birbirinden farkı ile hastanın evresi, kan örnekleri alımı gibi uygulamalarda bir standardizasyonun mümkün olmamasıdır. Tümör belirteçleri arasındaki biyolojik varyasyonlar yanında içki, sigara ve diğer çevresel faktörlerin de bu farklılıkların ortaya çıkmasında rolleri olabilir. Göğüs kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada 1-4 dört seri halinde ve her seride 2-4 hafta aralıklarla 3-6 kan örneği alınacak şekilde kan örnekleri toplanmıştır. Bu örneklerde serum CEA, TPA ve CA 15,3 seviyeleri araştırılmıştır. Sonuçlar değerlendirildiğinde her üç belirteç için de aynı bireyin değişik ölçümlerinde bariz farklılıklar gözlenmiştir. Kişilerin biyolojik değişkenliklerinden kaynaklanan bu farklılıkların en aza indirilmesi için tümör belirteçlerinin seri ölçümlerinin yapılması ve seviyelerindeki %10-25'lik değişikliklerin önemsinmesi önerilmektedir (106). Bu

yaklaşımınla standardizasyonun temin edilmesi ile sonuçlar arasındaki farklılıklar da azaltılabilecektir.

Tümör belirteçlerini kombinasyonlar şeklinde kullanarak sensitiviteyi artırma çalışmaları vardır. Bu çalışmalarda sensitivite artmakla birlikte spesifite düşmektedir ve tatminkar sonuç alınamamaktadır (20,77,108).

Tümör belirteçlerinden kanser taramasında yararlanmak üzere yapılan bir çalışmada tümör belirteçleri kombinasyonu kullanılmıştır. Japonyada yapılan bir çalışmada rastgele seçilen 2126 hastadan kan örnekleri alınmış, hikayeleri taranmış ve hastalar kanser risklerine göre sıralanmıştır. Kanser dokusunda kanseri oluşturan hücreler, kanseri destekleyen stroma ve kanserin damarları olarak üç grup bulunduğu hesaba katılarak bu üç grup dokuya yönelik tümör belirteçlerinden bir kombinasyon oluşturulmuştur. Bu tümör belirteçleri kombinasyonu ile taranan tümör belirteçlerinden sonuçlarına göre hastalar sınıflara ayrılmış ve takip edilmişlerdir. Kanser izlenme oranları sırası ile düşük risk grubundan yüksek risk grubuna doğru E1'de (0/2 hasta) %0, E2'de (1/250 hasta) %0,4, E3'te (9/1251 hasta) %7, E4'te(14/528 hasta) %2,4 ve E5'te(28/95 hasta) %29,5 bulunmuştur. Bu yaklaşımla tümör belirteçlerinin tarama amacıyla kullanılabilecek duyarlılığa ulaşabileceği düşünülmektedir. Ancak bu yaklaşım da pratik ve ekonomik değildir (60).

Bu araştırmada elde edilen bulgular serum TPA değerlerinin baş-boyun bölgesi karsinomlarının tarama ve tanısında değerli olmadığını düşündürmektedir. Prognozun erken dönemde tahmin edilmesinde tedavi öncesi yüksek TPA değerlerinin sınırlı bir değeri olduğu görülmüştür. Tedavinin monitörizasyonunda TPA'nın erken dönemde değerli olduğunu düşünülmektedir. Tedavi öncesinde TPA değerleri yüksek olan

olgulardan, tedavi sonrasında da TPA değerleri yüksekliğini koruyanlarda bulunanlarda erken dönemde prognozun kötü olduğu düşünülmektedir. Tedavi ncesi ve/veya sonrasında TPA değerlerinin normal seviyede olması erken dönemde iyi prognoza işaret etmektedir. Olguların en az iki yıllık takiplerinden sonra değerlendirmesinin daha doğru olacağı kanısına varılmıştır.



ÖZET

Baş-boyun bölgesi kanserleri fonksiyonel ve kozmetik açıdan önemli hasarlara yolaçarlar. Bu kanserlerin en sık görülen şekli epidermoid kanserlerdir. Baş-boyun kanserli hastaların erken tanısı, prognoz tahmini ve tedavinin monitorizasyonu konusunda ciddi sıkıntılar vardır. Bu sıkıntıların giderilmesinde tümör belirteçlerinin önemli bir rolü olabilirse de günümüze kadar, bu amaçla rutin olarak kullanılabilecek bir tümör belirteci bulunabilmiş değildir.

İyi bir tümör belirtecinin ucuzluk, kolay ölçülebilirlik, yüksek sensitivite ve spesifite gibi özelliklere sahip olması gerekir. Tissue polypeptide antigen'in (TPA) bu özelliklerin mühim bir kısmını taşıdığı ve bazı kanser türlerinde iyi sonuçlar verdiği bilinmektedir.

Bu gerçeklerden hareketle TPA'nın baş-boyun epidermoid kanserlerinde eksikliği hissedilen konularda yararlı olabilecek bir tümör belirteci olabileceği düşüncesi ile bu çalışma planlanmıştır. Çalışmada baş-boyun epidermoid kanserli 30 olguda tedavi öncesinde, tedavi sonrası 2. ve 12. aylarda TPA'nın serum değerleri araştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve sonrası TPA değerleri kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur($p<0,05$) ancak, sensitivite düşük görülmüştür (%50). Tedavi öncesi TPA değerleri yüksek olanlarda prognoz daha kötü seyretmiştir. Tedavi sonrası TPA değerleri tedavi öncesine oranla önemli ölçüde azalmıştır ($p<0,05$). Tedavi sonrasında yüksek TPA değerlerinde direnenlerde prognoz daha da kötü seyretmiştir ($p<0,05$).. Bunlarda 4 (%57) ölüm görülürken, tedavi sonrası TPA değerleri normale inen 8 olgudan ancak birinde (%12,5) ölüm gözlenmiştir ($p<0,05$).

Sonuç olarak TPA değeri ölçümlerinin düşük sensitivite oranı nedeni ile erken tanıda fazla bir yararı olmayacağı, buna karşılık, prognoz tayininde ise tedavi öncesi ve sonrası TPA ölçümlerinin faydalı bilgiler verebileceği kanısına varılmıştır.

SUMMARY

“The Value of Tissue Polypeptide Antigen in Diagnosis, Prediction of Prognosis and Follow Up of Treatment of the Head and Neck Epidermoid Cancers”

Head and neck cancers result with a considerable amount of function loss and cosmetic deformity. Epidermoid carcinoma is the most frequent histopathologic type of head and neck cancers. Serious problems are still evident in the early diagnosis, in prediction of prognosis and follow up of the therapy. Reliable tumor markers have not been found yet which can be used in routine study, although they play important roles to solve these problems.

A tumor marker should have properties like high sensitivity and cheapness and easy application. TPA is a well-known marker that has some of these properties, and has good results on some other localization of cancers.

In this study, we investigated the serum TPA levels of 30 epidermoid cancer patients in head and neck region. The measurement procedure performed once before and twice after the treatment on 2nd and 12th month. We found increased pre and post treatment serum levels in the patients in pre and post treatment periods ($p < 0,05$). The sensitivity was 50%. Patients with high TPA levels before the treatment had less favorable prognosis. Serum TPA levels of patients in 2nd and 12th month after the treatment have been found decreased significantly when compared with pretreatment levels ($p < 0,05$). Patient still having high TPA levels after the treatment shows unfavorable prognosis ($p < 0,05$). Fifty-seven percent of these patients (4 of 7) died during the following period. However only one of eight patients with normal serum levels of TPA after the treatment died ($p < 0,05$).

As a result, TPA has no benefit for early cancer screening or diagnosis because of the low sensitivity. However, it offers valuable information on prediction of prognosis by comparing pretreatment and post treatment serum levels of TPA.

KAYNAKLAR

1. **Adalet I, Değer K., Üzeyir M., Uluğ T, Keleş N, Yücel E.Cantez S.** Larenks tümörlerinde primer tümör ve boyun metastazlarının 99m Tc Penta DMSA sintigrafisi ile gösterilmesi. *Türk Otolarengoloji Dergisi*, 9(3-4):18-20.
2. **Alvi A, Johnson JT.** Extracapsular spread in the clinically negative neck (NO): implications and outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 114-1:65-70, 1996.
3. **Basso D, Meggiato T, Fabris C, Plebani M, Fogar P, Panozzo M.P, Del Favero G.** Extra-hepatic Cholestasis Determines a Reversible Increase of Glycoprotein Tumour Markers in Benign and Malignant Diseases. *Eur.J. Clin.Invest.*;22:800-804, 1992.
4. **Basso,D. Fabris C, Meggiato T, Del Favero G, Fogar P, Panozzo M.P, Angonese C, Bellinva S, Munaretto S, Plebani M, Naccarato R.** Serum Levels of CA19.9 and TPA are Related to the Presence of a Benign Extra-hepatic Cholestasis. *Med.Sci.Res.*;17:13-14. 1989.
5. **Bates S.E, Longo D.L.** Tumour Markers :Value and Limitations in the Management of Cancer Patients. *Cancer treatment reviews*, 12:163-207, 1985.
6. **Bates S.E.** Clinical Applications of Serum Tumor Markers *Int. Med* 115/8: 623-637, 1991.
7. **Bates S.E.** The Use and Potential of Serum Tumour Markers, New and Old. *Drug*; 38:1:9-18, 1989.
8. **Becciolini A, Tommasi M.S, Porciani S, Fantappiè B, Cellai E, Chiavacci A.** Serum Tissue Polypeptide Antigen (TPA) :A Marker of Acute Injury of Salivary Glands during Radiation Therapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*;13:1339-1342, 1987.
9. **Beccoloni,A, Porciani A, Lanini A, Tommasi M, Olmi P, Chiavacci A.** Prognostic Significance of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Head and Neck Carcinomas. *Acta Oncologica*,32:3:295-299,1993.
10. **Bhatavdekar J, Patel D.D, Vora H.H, Balar D.B.** Circulating Markers And Growth Factors As Prognosticators In Man With Advanced Tongue Cancer Tumor *Biol*, 14:55-58, 1993.

11. **Bhatavdekar J, Patel D.D, Vora H.H, Balar D.B.** Circulating Prolactin and TPS in Monitoring The Clinical Course of Male Patients With Metastatic Tongue Cancer: A Preliminary Study. *Anticancer Res* V:13:237-243, 1993.
12. **Bhatavdekar J, Vora H.H, Patel D.D.** Serum Sialic Acid Forms as Markers for Head and Neck Malignancies. *Neoplasma*. 35/4 pp425-434, 1988.
13. **Bhatia R, Bahadur S.** Distant metastasis in malignancies of the head and neck. *J Laryngol Otol*, 101:925-928, 1987.
14. **Bier J, Nicklisch U, Platz H.** The Doubtful Relevance of the Nonspecific Immune Reactivity in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Region *Cancer* V:52 :1163-1172, 1983.
15. **Bongers V, Snow GB, de Vries N, Cattan AR, Hall AG, van der Waal I, Braakhuis BJ.** Second primary head and neck squamous cell carcinoma predicted by the glutathione S-transferase expression in healthy tissue in the direct vicinity of the first tumor. *Lab. Invest.* 73-4 :503-10, 1995.
16. **Bongers V, Braakhuis BJ, Snow GB.** Circulating fragments of cytokeratin 19 in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Clin-Otolaryngol.* Oct; 20(5): 479-82, 1995
17. **Boyle P, Macfarlane GJ, Zheng J, Maisonneuve P, Evstifeeva T, Scully C.** Recent advances in epidemiology of head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 4-3:471-7, 1992.
18. **Boysen M, Loven J.Ö.** Second malignant neoplasms in patients with head and neck squamous cell carcinomas. *Acta Oncologica*,32:3:283-288, 1993.
19. **Browning M.C.K, Mc Farlane N.P.** Objective Interpretation of Results for Tumour Markers *J. Nucl.Med. Allied Sci.*;34:suppl 3.:89-91, 1990.
20. **Buccheri G, Ferrigno D.** Usefulness of Tissue Polypeptide Antigen in Staging, Monitoring, and Prognosis of Lung Cancer . *Chest*;93:3:565-570, 1988.
21. **Burg-Kurland C.L, Purnell D.M, Coms J.W, Hillman E.A, Harris C.C, Benjamin F.T.** Immunocytochemical Evaluation of Human Esophageal Neoplasms and Preneoplastic Lesions for B-Chorionic Gonadotropin, Placental Lactogen, Alfa Fetoproteins, Carcinoembryonic Antigen and Nonspecific Cross-Reacting Antigen. *Cancer Res*, 46:2936-2943, 1986.

22. **Cachin, Y.** Perspectives on Cancer of the Head and Neck . In Myers E.N., Suen, J.Y. (eds) Cancer of the Head and Neck, second ed. p. 1. Churchill Livingstone.Inc.New York 1989.
23. **Cerezo L, Millan I, Torre A, Aragon G, Otero J.** Prognostic factors for survival and tumor control in cervical lymph node metastases from head and neck cancer. A multivariate study of 492 cases. Cancer Vol:69(5) :1224-1234, 1992.
24. **Choy AT, van Hasselt CA, Chisholm E.M, Williams SR, King WW, Li A.K.** Multiple primary cancers in Hong Kong Chinese patients with squamous cell cancer of the head or neck . Cancer, Vol:70(4) :815-820, 1992.
25. **Coggin H Jr, Rohrer S.D, Hester R.D, Barsoum A.L, Rashid H.U, Gussack G.S.**44-kd oncofetal transplantation antigen in rodent and human fetal cells. Implications of recrudescence in human and rodent cancers. Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg. Nov; 119(11): 1257-66, 1993.
26. **Cooke L.D, Cooke T.G, Forster G, Jones A.S, Stell P.M.** Prospective evaluation of cell kinetics in head and neck squamous carcinoma: the relationship to tumour factors and survival. Br. J. Cancer, 69: 717-720, 1994.
27. **Copper M.P, Braakhuis B.J.M, de Vries N, van Dongen G.A.M.S, Nauta J.J.P, Snow G.B.** A panel of biomarkers of carcinogenesis of the upper aerodigestive tract as potential intermediate endpoints in chemoprevention trials. Cancer V:71/3 :825-830, 1993.
28. **Dietz A, Heller WD, Maier H.** Epidemiologic aspects of cancers of the head and neck area. Offentl Gesundheitswes Vol:53(10) :674-680, 1991.
29. **Dreyfuss A.I, Clark J.R.** Analysis of prognostic factors in squamous cell carcinomas of the head and neck. Hematol Oncol Clin North Am V:5 /4 :701-712, 1991.
30. **Duncavage J.A, Unger J.M, Toohill R.J.** Diagnostic technics in head and neck cancer. Otolaryngologic Clin North Am.: V 18/3 : 389-396,1985.
31. **Eibling C.D.E, Johnson J.T, Wagner R.L, Su S.** SCC-RIA in the Diagnosis of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. Laryngoscope;99:117-124, 1989.

32. **Elias D, Mankarios H, Lasser P, Kac J, Rougier P, Luboinski B.** Epidermoid cancers of the operated esophagus. High incidence of associated neoplasia Presse-Med. Apr 11; 21(14): 652-6, 1992.
33. **Fabris P.C, Favero G.D, Basso D, Marchioro L, Piccoli A, Burlina A, Naccarato R** Tissue Polipeptid Antigen (TPA) in Pancreatic Cancer Diagnosis B.J.Cancer, 52:801-803, 1985.
34. **Faust R.A, GapanyM, Tristani P, Davis A, Adams G.L, Ahmed K.** Elevated protein kinase CK2 activity in chromatin of head and neck tumors: association with malignant transformation. Cancer-Lett. Mar 19; 101(1): 31-5, 1996.
35. **Fischbach W, Meyer T, Barthel K.** Squamous Cell Carcinoma Antigen in the Diagnosis and treatment Follow-Up of Oral and Facial Squamous Cell Carcinoma Cancer. Vol:65 :1321-1324, 1990.
36. **Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Dassonville O, Santini J, Demard F, Schneider M, Milano G.** EGF receptor, a prognostic factor in epidermoid cancers of the upper aerodigestive tracts. Bull-Cancer-Paris. Jul; 81(7): 610-5,1994
37. **Galioto G.B, Mevio E, Benazzo M, Arizzi L, Scelsi M.** Prognostic Parameters in Metastatic Spread of Larengeal Cancer : Clinicohistopathological Correlations Clin.Otolaryngol.;12 :303-308, 1987.
38. **Gluckman J.** Üst aerodigestif traktusun multipl primer tümörleri. Baş-Boyun Tümörlerine Yaklaşım, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. ŞTİ.1995, 187-194.
39. **Gapany M, Faust RA, Tawfic S, Davis A, Adams GL, Ahmed K.** Association of elevated protein kinase CK2 activity with aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the head and neck. Mol. Med. Sep; 1(6): 659-6, 1995.
40. **Gath.HJ, Heissler E, Hell B, Bier J, Riethmuller G, Pantel K.** Immunocytologic detection of isolated tumor cells in bone marrow of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck region. Int.J.Oral.Maxillofac.Surg. Oct; 24(5): 351-5, 1995.
41. **Gerçeker M, Demireller A, Saatçi M.R.** Larinks kanserlerinde ikinci primer tümörler. Türk Otolarengoloji arşivi: 29 :33-35, 1991.

42. **Gion M, Tremolada C, Mione R, Palma P. della, Dittadi R, Zari C, Nosadini A, Castoro C, Ruol A, Peracchia A, Brusca G.** Tumor Markers in Serum of Patients with primary Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus *Tumori*;75:489-493, 1989.
43. **Grandis JR, Tweardy DJ.** Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Res.* Aug 1; 53(15): 3579-84, 1993.
44. **Grossman T.W.** The incidence and diagnosis of secondary esophageal carcinoma in the head and neck cancer patient. *Laryngoscope*;99:1052-1056, 1989.
45. **Guzman R.B, Martorell M.A, Basterra J, Armengot M, Alvarez-Valdés R, Garin L.** Prognostic value of histopathological parameters in 51 supraglottic squamous cell carcinomas. *Laryngoscope*, 103:538-540 1993.
46. **Hanna E.Y.N, Papay F.A, Gupta M.K, Lavertu P, Tucker H.M.** Serum tumor markers of head and neck cancer: Current status. *Head and Neck*, January/February: 50-59, 1990.
47. **Hilal EY.** Diagnosis of head and neck cancer. *J. Med. Liban*, 42-4 :212-5, 1994.
48. **Houck J.R, Romano P.J, Bartholomew M, Smith P.J, Kloszewski F, Vesell E.S.** Do histocompatibility antigens influence the risk of head and neck carcinoma. *Cancer*, 69:2327-2332, 1992.
49. **Hussey DH, Latourette HB, Panje WR.** Head and neck cancers: an analysis of the incidence, patterns of treatment, and survival at the university of Iowa. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol Suppl*, Vol:152 :2-16, 1991.
50. **Janot F, Kljanienco J, Russo A, Mamet JP, de Baud F, El Naggar AK, Pignon JP, Lubinski B, Cvitkovic E.** Prognostic value of clinicopathological parameters in head and neck squamous cell carcinoma : a prospective analysis. *Br J Cancer*, 73-4 :531-538, 1996.
51. **Jensen O.M.** International variation in the incidence of cancer of the upper digestive and respiratory tract. *Adv. Otorhinolaryngol*, 46:124-133, 1991.
52. **Jones A.S, Morar P, Phillips D.E, Field J.K, Husband D, Helliwell T.R.** Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, V:75/6 :1343-1352, 1995.

53. **Jones A.S, Roland N.J, Caslin A.V, Cooke T.G, Cooke L.D, Forster G.** A comparison of cellular proliferation markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Laryngol Otol*:108, 859-864, 1994.
54. **Jones K.R, Weissler M.C.** Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer of head and neck. *Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg*:116 pp 304-309,1990.
55. **Kearsley J.H, Bryson G, Battistutta D, Collins R.J.** Prognostic importance of cellular DNA content in head and neck squamous cell cancers. A comparisons of retrospective and prospective series. *Int. J. Cancer*, Vol 47 : 31-37, 1991.
56. **Klapan I, Katic V, Culo F, Cuk V.** Prognostic significance of plasma prostaglandin E concentration in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res. Clin. Oncol.* Vol:118(4) :308-313, 1992.
57. **Kletzker R.G., Smith P.G., Leonetti J.P.** Cancer of the temporal bone. in *Current therapy in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 5.ed. St. Louise, Missouri, Mosby Yearbook Inc, 1994, 228-231.
58. **Klee G.G, Go V.L.W.** Laboratory Report: Serum tumor markers. *Mayo Clin Report* 57:129-132, 1982
59. **Kleinsasser, O.** Multiple primary tumors In *Tumors of the Larynx and Hypopharynx* p.9-10. Georg ThiemeVerlog Publishers Inc. ed. New York, 1988.
60. **Kobayashi T, Kawakubo T.** Prospective investigation of tumor markers and risk assesment in early screening. *Cancer V*:73/7:1946-1953, 1994.
61. **Koch W.M.** Molecular biology of head and neck tumors. in *Cummings C.W.* editor. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2nd ed. pp 35-50. St. Louis, Mosby, 1995.
62. **Koch WM, Boyle JO, Mao L, Hakim J, Hruban RH, Sidransky D.** p53 gene mutations as markers of tumor spread in synchronous oral cancers *Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg.* Sep; 120(9): 943-7, 1994.
63. **LehmannW, Raymond Faggiano F, Sancho-Garnier H, Blanchet f, DelMoral A, Zubiri L, Terracini B, Berrino F, Pequignot G, Esteve J, Tuyns A.** Cancer of the endolarynx, epilarynx, and hypopharynx in south western Europa: Assesment of tumoral origin and risk factors. *Adv. Otorhinolar.* 46:145-156, 1991.

64. **Lepkowski A, St. DEJ. S., Markowski J., Bielecki I.** Evaluation of frequency of recurrence in malignant head and neck neoplasma in the years 1980-1990. *Otolaryngol Pol.* 46-4 :362-9, 1992.
65. **Lopez Saez JJ, Senra Varela A** Evaluation of lipid-bound sialic acid (LSA) as a tumor marker. *Int-J-Biol-Markers.* Jul-Sep; 10(3): 174-9, 1995.
66. **Lörz M, Meyer-Breiting E, Bettinger R.** Proliferation cell nuclear antigen counts as markers of cell proliferation in head and neck cancer .*Eur Arch Otorhinolaryngol* 251:91-94, 1994.
67. **Lotan R.** Squamous cell differentiation markers in normal, premalignant, and malignant epithelium: effects of retinoids. *J-Cell-Biochem-Suppl.*; 17F: 167-74, 1993.
68. **Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H.** Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin. Investig.* 70-3,4 pp:320-7, 1992
69. **Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD.** Occupational exposures to hazardous substances and risk of cancer in the area of the mouth cavity, oropharynx, hypopharynx and larynx. A case control study. *Laryngorhinootologie* Vol:70(2) pp:93-98, 1991.
70. **Mak Kregar S, Schouwenburg P.F, Baris G, Hilgers F.J, Hart A.A.** Staging and prognostic factors in carcinoma of the base of tongue. *Clin Otolaryngol* Vol17(2) :107-112,1992.
71. **Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinch A, Bosq J.** Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas *Am. J. Surg* 168 pp 494-498, 1994.
72. **Manni J.J, Terhaard H.J, de Boer M.F, Croll G.A, Hilgers F.J.M, Annyas A.A, van der Meij A.G.L, Hordijk G.J,** Prognostic factors for survival in patients with T3 larengeal carcinoma *Am. J. Surg* 164 pp 682-686, 1992.
73. **Maran A.G.D, Wilson J.A, Gaze M.N.** The nature of the head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 250: 127-132, 1993.

74. **Maxim P.E, Veltri R.W.** Serum ferritin as a tumor marker in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*, 57 : 305-311, 1986.
75. **Menendez-Botet C.J, Oettgen H.F, Pinsky C.M, Schwartz M.K.** A Preliminary Evaluation of tissue Polypeptide Antigen in Serum or Urine (or both) of Patients with Cancer or Benign Neoplasms. *Clin.Chem.*;24:6:868-872,1978.
76. **Merletti F.** Updating on Laboratory Developments on Oncology :From CEA to...Biology, Methodology, Clinical Applications : Epidemiology and Tumour Markers *J. Nucl.Med. Allied Sci.*;34 (Suppl to No 3) :201-204,1990.
77. **Mevio E, Benazzo M, Galioto P, Spriano P, Pizzala R.** Use of Serum Markers in the Diagnosis and Management of Laryngeal Cancer. *Clin.Otolaryngol.*;16 pp:90-92, 1991.
78. **Mick R, Vokes EE, Weichselbaum RR, Panje WR.** Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Vol:105-1 pp:62-73, 1991.
79. **Molina R, Torres MD, Moragas M, Filella X, Jo J, Gimenez N, Traserra J, Ballesta AM.** Prognostic value of TPS in patients with head and neck malignancies: comparison with SCC Anticancer-Res. *Mar-Apr*; 15(2): 479-84, 1995.
80. **Mulder H, Hackeng W.H.L, Silberbusch J, Ottolander G.J.H, Meer C.** Value of Serum Calcitonin Estimation in Clinical Oncology: Carcinoembryogenic Antigen, Ferritin, Anionic Glycoproteins and Their Sialic Acid Content in Advanced Colorectal Carcer. *Br.J.Cancer* , 43:786, 1981.
81. **Nathrath W.B.J, Heindenkummer P, Björklund V, Björklund B.** Distribution of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) in Normal Human Tissues *J. Histochemistry and Cytochemistry*;33:2:99-109,1985.
82. **Newlands E.S.** Clinical Applications of Tumour Markers *Med. Lab. Sci.*;44 :361-370, 1987.
83. **Nicolini A, Colombini C, Luciani L, Capri A, Giuliani L.** Evaluation of CA 15-3 Determination with CEA and TPA in the Post-operative Follow-up of Breast Cancer Patients *Br.J.Cancer*, 64:151-158,1991.

84. **Nieto C.S, Garcia A.C, Bustillo E.F, Colunga J.C.M, Marcos C.A.** Serum Glicoproteins and Prognosis in Cancer of the Head and Neck. Clin. Otolaryngol 11: 41-45,1986.
85. **Nylander K, Anneroth G, Gustafsson H, Roos G, Stenling R, Zackrisson B.** Cell kinetics of head and neck squamous cell carcinomas. Prognostic implications. Acta Oncologica;33:123-28, 1994.
86. **Ochi Y, Ura Y, Hamazu M, Ishida M, Kajita Y, Nakajima Y.** Immunological Study of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) -Demonstration of keratin-like sites and Blood Group Antigen-like Sites on TPA Molecules Clinica Chimica Acta;151:157-167, 1985.
87. **Öz F., Öktem F.** Baş-Boyun kanserlerinde tümör belirleyicileri. KBB İhtisas Dergisi 2/1 26-32, 1994.
88. **Parks RR, Yan SD, Huang C.C.** Tumor necrosis factor-alpha production in human head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope. Jul; 104(7): 860-4, 1994.
89. **Patel P.S, Baxi B.R, Adhvaryu S.G, Balar D.B.** Individual and Combined Usefulness of Lipid Associated Sialic Acid, Mucoïd Proteins and Hexoses as Tumor Markers in Breast Carcinoma. Cancer Letters 51 :203-208, 1990.
90. **Pekkola HeinoK, Joensuu H, Klemi P, Grenman R.** Relation of DNA ploidy and proliferation rate to radiation sensitivity in squamous carcinoma cell lines. Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg,120 :750-754, 1994.
91. **Pradier R, Gonzalez A, Matos E, Loria D, Adan R, Saco P, Califano L.** Prognostic factors in larygeal carcinoma. Experience in 296 mail patients. Cancer. 71-8 :2472-6, 1993.
92. **Prout MN, Morris SJ, Witzburg RA, Hurley C, Chatterjee S.** A multidisciplinary edicational program to promote head and neck cancer screening. J Cancer Educ. 7-2 :139-46, 1992.
93. **Renaud Salis JR.** Prognosis of epidermoid carcinoma of oropharyngeolaryngeal region . Rev. Prat. 45-7 pp:855-60, 1995.
94. **Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice JD Jr.** Radiation induced skin carcinomas of the head and neck. Radiat. Res. Vol:125(3) :318-325, 1991.

95. **Ropka M.E, Goodwin J, Levine P.A, Sasaki C.T, Kirchner J.C, Cantrell R.W.** Effective Head and Neck Tumor Markers: The continuing quest. Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg,117:1011-1014,1991.
96. **Rozeik C, Kotterer O, Vogel J, Preiss J, Deininger HK.** Problems in recognizing recurrences of craniocervical malignancies in CT. Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr. Vol:154(6) :657-662,1991.
97. **Savary MPasche M.R, Brossard E,Lang P.F.** Multipl primary malignancies. Adv. Otorhinolar. 46:165-175, 1991.
98. **Schuller D.E, Scott C, Wilson K.M, Freer R, Al-Sarraf M, Jacobs J, Ahmad K, Casiano R, Laramore G.** The effect of perioperative blood transfusion on survival in head and neck cancer. Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg:120: 711-716, 1994.
99. **Seiden A.M, Mantravadi R.P, Haas R, Applebaum E.L.** Advanced supraglottic carcinoma : A comparative study of sequential treatment policies. Head and Neck Surg. 7: 22-27,1984 .
100. **Seifert G, Caselitz J.** Markers of Oral and Salivary Glands Tumours : Immunocytochemical investigations. Cancer Detect and Prevent 8 :23-34, 1985
101. **Seifert G.** The Importance of Tumour Markers in the Oral Pathology (Il.Cell Membrane and Cytoplasmic Antigens as Tumour Markers). Path. Res. Pract. 179 : 625-628.1985.
102. **Shin DM, Ro JY, Hong W.K, Hittelman W.N.** Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis Cancer-Res. Jun 15; 54(12): 3153-9, 1994.
103. **Shirato H, Ichimura W, Wakushima H, Nishioka T, Suzuki K.** Squamous cell carcinoma antigen in serum for monitoring of head and neck and uterine cervical squamous cell carcinomas after radiotherapy. Acta-Oncol.; 32(6): 663-6,1993.
104. **Snow,G.B.** Evaluation and Staging of the Patient with Head and Neck Cancer. In Myers E.N., Suen, J.Y. (eds) Cancer of the Head and Neck, second ed. p.17. Churchill Livingstone. Inc.New York ,1989.

105. **Snyderman CH, D Amico F, Wagner R, Eibling DE.** A reappraisal of the squamous cell carcinoma antigen as a tumor marker in head and neck cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 121-11 :1294-7, 1995.
106. **Sölétormos G, Schioler V, Nielsen D, Skovsgaard T, Dombernowsky P.** Interpretation of Results for Tumor Markers on the Basis of Analitical Impression and Biological Variation Clin.Chem.;39/10:2077-2083: 1993
107. **Soylu L, Özcan C, Cetik F, Paydas S, Kiroğlu M, Aydoğan B, Sargın O, Özşahinoğlu C, Seyrek E.** Serum levels of tumor necrosis factor in squamous cell carcinoma of the head and neck. Am-J-Otolaryngol. Jul-Aug; 15(4): 281, 1994.
108. **Spinazzi A, Soresi E, Boffi R, Nonis A, Nosedà A, Cobelli S, Scanni A.** Evaluation of neuron spesific enolase, Tissue polypeptide antigen and carcinoembrionic antigen as markers for staging and monitoring Respose to the therapy of lung cancer. Cancer Detect. Prevent. 18(3): 209-220,1994.
109. **Stahl E, Glimelius B, Bergström R, Pahlman L.** Preoperative Prediction of Outcome in Patients with Rectal and Rectosigmoid Cancer. Cancer 63:1831,1989.
110. **Steinkamp HJ, Zwicker C, Langer M, Mathe M, Ehritt C,Neumann K, Felix R.** Reactive enlargement of cervical lymph nodes and cervical lymph node metastases: Sonography (M/Q quotient) and computed tomography. Aktuelle Radio. 2-4:188-95, 1992.
111. **Straka M.B, Wagner R.L, Johnson J.T, Kachman K.K, Eibling D.E.** The Lack of Utility of a Tumor Marker Panel in Head and Neck Carcinoma Arch. Otolaryngol Head and Neck Surg,118 : 802-805, 1992.
112. **Tanita J.** Immunohistochemical detection of glutathione S-transferase (GST) -pi in head and neck carcinoma and its changes by radiotherapy Nippon-Jibiinkoka-Gakkai-Kaiho. Sep; 95(9): 1421-9, 1992.
113. **Tisch M, Munch P, Maier H.** Do employees in the rubber industry have an increased risk of laryngeal cancer. HNO. 43-11 :649-53,1995.
114. **Trizna Z, Schantz SP.** Hereditary and environmental factors associated with risk and progression of head and neck cancer. Otolaryngol Clin. Nort Am. 25-5:1089-103,1992.

115. **Türelı Ö, Soylu L, Paydaş S, Sargın Ö, Özşahinoğlu C, Seyrek E.** Baş-boyun tümörlerinde ferritin seviyelerinin diagnostik ve prognostik açıdan değerlendirilmesi. *KBB Baş ve Boyun Cerrahisi Dergisi* 1/2 pp 134-138, 1993.
116. **Tuyns A.J.** Aetiology of head and neck cancer: Tobacco, alcohol and diet. *Adv. Otorhinolar.* 46:98-106, 1991.
117. **Van Waes C, Kozarsky K.F, Warren A.B, Kidd L, Paugh D, Liebert M, Carey T.E.** The A9 antigen associated with aggressive human squamous carcinoma is structurally and functionally similar to the newly defined integrin alpha 6 beta 4. *Cancer-Res.* May 1; 51(9): 2395-402,1991.
118. **Vlock D.R, Schantz S.P, Fisher S.G, Savage H.E, Carey T.E, Wolf G.T.** Clinical correlates of circulating immune complexes and antibody reactivity in squamous cellcarcinoma of the head and neck . *J. Clin. Oncology*,11 No:12 .2427-2433,1993.
119. **Volpino P, Cangemi V, Caputo V, Graziani E.P, Mazzarino E, Gentili S, Borghese M.** Clinical Usefulness of Serum TPA (Tissue Polypeptide Antigen) in Postsurgical Diagnosis, Prognosis and Follow-up of Lung Cancer. *J. Nucl.Med. Allied Sci.* 1985;29:3:241-244.
120. **Wang AY.** Analysis of 26,826 patients with tumors in the head and neck. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 14-4 :308-10, 1992.
121. **Weymuller E.A.Jr,** Head and neck cancer staging. in Cummings C.W. editor. *Otolaryngology-head and neck surgery* 2nd ed. pp:1-10. Louis, Mosby, 1995,.
122. **Williams M.E, Gaffey M.J, Weiss L.M, Wilczynski S.P, Schuurin E, Levine P.A.** Chromosome 11Q13 amplification in head and neck squamous cell carcinoma *Arch-Otolaryngol-Head-Neck-Surg.* Nov; 119(11): 1238-43, 1993.
123. **Wolf G.T, Chretien P.B, Elias E.G, Makuch R.W, Baskies A.M, Spiegel H.E, Weiss J.F.** Serum Glicoproteins in Head Neck Squamous Carcinoma: Correlations with tumor extent, Clinical tumor stage, and T cell levels during chemotherapy. *Am. J. Surg* 138: 489-500, 1979.
124. **Wolf G.T, Carey T.E.** Tumor antigen phenotype, biologic staging, and prognosis in head and neck squamous carcinoma. *Monogr-Natl-Cancer-Inst.* (13): 67-74,1992.

125. **Wollenberg-B; Ollesch-A; Maag-K; Funke-I; Wilmes-E** Micrometastases in bone marrow of patients with cancers in the head and neck area. *Laryngorhinootologie*. Feb; 73(2): 88-93, 1994.
126. **Yasuhara A, Ishizaki H, Morita H, Mineta H, Nozue M.** Statistical survey of multiple primary cancers of the head and neck. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* Vol (5) :686-696. 1992
127. **Yousem DM, Som PM, Hackney DB, Schwaibold F, Hendrix RA.** Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology* Vol:182(3):753-759,1992.
128. **Zitsch RP 3rd, Park CW. Renner GJ. Rea JL.** Outcome analysis for lip carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 113-5 :589-96, 1995.
129. **Roland NJ, Caslin AW, Nash J, Stall PM.** The value of grading squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head-Neck* Vol14(3) :224-229,1992.
130. **Cosimelli M., Peppo F.D., Castelli M., Giaanarelli D., Schinaia G., Castaldo P., Buttini G.L., Sciarretta F., Bgotti G., Plippo F.D.,Cavaliere F., Cavaliere R.** Multivariate analysis of tissue CEA, TPA and CA 19.9 quantitative study in colorectal cancer patients. *Dis. Colon Rectum*,32:389-397,1989.