



T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EğİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOğAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ORAL KAVİTE VE OROFARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ
KANSERLERİNDE PROGRAMMED CELL DEATH-1 VE
PROGRAMMED CELL DEATH LİGAND-1 EKSPRESYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYONU

Dr. Sevim Pırıl Karasu Fincan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ORAL KAVİTE VE OROFARENKS SKUAMÖZ HÜCRELİ
KANSERLERİNDE PROGRAMMED CELL DEATH-1 VE
PROGRAMMED CELL DEATH LİGAND-1 EKSPRESYONU VE
KLİNİKOPATOLOJİK KORELASYONU

Dr. Sevim Pırıl Karasu Fincan

Tez Danışmanı: Op. Dr. Işıl Taylan Cebi (Başasistan)

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Kulak Burun Boğaz eğitiminin en önemli aşamalarından olan asistanlık eğitim sürecimi bitirirken, tecrübe ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen Eğitim Sorumlumuz Prof. Dr. Hüsametdin Yaşar'a,

Eğitim süreci boyunca tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda desteğini hissettiğim İdari Sorumlumuz Op. Dr. Semih Uşaklıoğlu'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşıp motivasyon sağlayan ve tezimin her aşamasında tecrübesiyle bana yardımcı olan tezimin her aşamasıyla birebir ilgilenen değerli tez danışmanım Başasistan Op. Dr. Işıl Taylan Cebi'ye,

Asistanlığım süresince her zaman desteklerini ve yardımlarını gördüğüm çok değerli klinik uzmanlarım Doç. Dr. Reşit Murat Açıkalin'a, Doç. Dr. Abdullah Karataş'a, Doç. Dr. Melek Uyar'a, Op. Dr. Erdiñ Çekiç'e, Op. Dr. Recep Haydar Koç'a,

Patoloji preparatlarımı incelemede çok yardımcı olan Dr. Esengül Uzuner'e,

Eğitimini tamamlayıp kliniğimizden ayrılmış olan, değerli bilgilerinden yararlandığım kıdemli asistan arkadaşlarım; Dr. Gökhan Gürbüz, Dr. Hüseyin Tarık YANIK, Dr. Nihat Erdem Yorguner, Dr. Mürüvvet Paksoy, Dr. Yağmur Barcan'a

Asistanlığım süresince beraber çalışmaktan çok memnun olduğum ve her aşamada değerli desteklerini gördüğüm, sevgili asistan arkadaşlarım Dr. İrem Gökgöz, Dr. Demet Candemir, Dr. Eymen Fırincioğulları, Dr. Ali Döngel, Dr. Kerem Berat Kılavuz, Dr. Ali Taha Göçer, Dr. Melis Tanrısever, Dr. Hilal Cansız, Dr. Nurullah Olam, Dr. Ahmet Gür, Dr. Ahmet Fırat Aksoy, Dr. Elif Akbaş, Dr. Gökberk Yılmaz, Dr. İsmail Alperen Usta, Dr. Lukas Demirci, Dr. Hasan Ediz Özbek, Dr. Ceyhun Emre Sönmez, Dr. Ayşe Serra Kırıcı, Dr. Dilanur Gücük, Dr. Gülcan Ceren Özyurt, Dr. Ezgi Çöllü, Dr. Mihriban Özer, Dr. Beyza Nur İncikuşu, Dr. Betül Yayla, Dr. Yaren Kömürcü'ye,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım değerli odyoloji teknisyeni arkadaşlarım, servisimizin ve ameliyathanemizin değerli hemşireleri ve personellerine,

Yaşamım boyunca maddi ve manevi anlamda yanımda olarak bana her zaman destek olan bugünlere gelmemde büyük katkısı bulunan annem Oya Gülgün Karasu, ablam Serra Karasu ve babışım Mustafa Karasu'ya

Ayrıca eşim Müslüm Fincan'a sonsuz saygı ve teşekkürü borç bilirim.

Dr. Sevim Pırıl Karasu Fincan



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİL DİZİNİ	X
TABLO DİZİNİ	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	18
2.1. Oral Kavite Anatomisi	18
2.1.1. Arteriovenöz Anatomi	19
2.1.2. Oral Kavite Alt Bölümleri	20
2.1.2.1. Dudaklar	21
2.1.2.2. Alveoler Kenar	21
2.1.2.3. Dil (Oral Kısım)	22
2.1.2.4. Retromolar Trigon	25
2.1.2.5. Ağız Tabanı	25
2.1.1.6. Bukkal Mukoza	26
2.1.1.7. Sert Damak	26
2.2. OROFARENKS ANATOMİSİ	27
2.3. Oral Kavite ve Orofarenks Kanserleri	29
2.3.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	27
2.3.2. Oral Kavite Kanserlerinin Anatomik Sınıflandırılması	30
2.3.3. Oral Kavite ve Orofarenks Kanserlerinde Evreleme	36
2.4. Oral Kavite ve Orofarenks Kanserleri PD-1 VE PDL-1 İlişkisi ve P16 İlişkisi	40

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	43
3.1. Vaka Grubunun Tanımlanması	43
3.2. Histomorfolojik Değerlendirme	44
3.3. İmmunohistokimyasal Boyamalar	44
3.4. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	45
3.5. İstatistiksel Analiz	47
3.6. Etik Kurul Onayı	48
3.7. Çıkar Çatışması	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA	76
6. SONUÇLAR	82
7. KAYNAKÇA	83

KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer (Amerikan Kanser Ortak Komitesi)

BBSHK: Baş Boyun Skuamöz Hücreli Karsinom

cM1:Klinik olarak kanıtlanmış metastaz

ÇTM: Çoklu Tedavi Modalitesi

DH: Dendritik hücre

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EKY: Ekstrakapsüler Yayılım

HPV: Human Papilloma Virüs

IL-2: İnterlökin-2

İD: İnvazyon Derinliği

KT: Kemoterapi

KPS: Kombine Pozitif skor

NK: Natural Killer Hücre

OSHK: Oral Skuamöz Hücreli Karsinom

pM1:Patolojik olarak kanıtlanmış metastaz

Prb: Retinoblastoma Proteini

PD-1: Programmed Cell Death-1

PD-L1: Programmed Cell Death Ligand-1

PD-L2: Programmed Cell Death Ligand-2

RT: Radyoterapi

SHK: Skuamöz Hücreli Karsinom

TTM: Tekli Tedavi Modalitesi

TIMH: Tümörü İnfiltrate Eden Mononükleer Hücre

UV: Ultraviyole

UICC: Union for International Cancer Control (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Oral kavite anatomisi

Şekil 2: Submandibuler bölge kasları ve submandibüler gland ile ilişkileri

Şekil 3: Submandibuler bölge nörovasküler anatomisi

Şekil 4: Sert damak anatomisi

Şekil 5: Dudak lenfatik drenajı

Şekil 6: Dil dorsal yüz anatomisi

Şekil 7: Ekstresek dil kasları

Şekil 8: İntrensek dil kasları

Şekil 9: Dil ve ağız tabanı lenfatik drenajı

Şekil 10: Retromolar Trigon Anatomisi

Şekil 11: Ağız tabanı anatomisi

Şekil 12: Farenksin Bölümleri, Üst Solunum ve Sindirim Yolakları

Şekil 13: Orofarenks Anatomisi



TABLO DİZİNİ

TABLO 1: Baş boyun SHK'leri için TNM Evrelemesi (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition)

TABLO 2: PD-1 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

TABLO 3: PD-L1 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

TABLO 4: P16 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

TABLO 5: Araştırmaya Dâhil Edilen Hastalara Ait Tanımlayıcı Veriler

TABLO 6: Hastalara Ait Tanımlayıcı Verilerin PD-1 Ekspresyonuna Göre Değerlendirilmesi

TABLO 7: Hastalara Ait Tanımlayıcı Verilerin PD-L1 Ekspresyonuna Göre Değerlendirilmesi

TABLO 8: Oral kavite SHK klinik özellikleri ile PD-1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi _

TABLO 9: Orofarenks SHK klinik özellikleri ile PD-1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

TABLO 10: Oral kavite SHK klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

TABLO 11: Orofarenks SHK klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

TABLO 12: Sağkalım Analiz Tablosu

TABLO 13: Sağkalımı Etkileyen Risk Faktörleri İçin Oluşturulan Modelin Uyumu

TABLO 14: Sağkalımı Etkileyen Risk Faktörleri (multivaryant analiz)

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli karsinomlarında immünohistokimyasal olarak programmed cell death protein-1 (PD-

1) ve programmed cell death ligand-1 (PD-L1) ekspresyon paterninin değerlendirilmesi, PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ile yaş, cinsiyet, sigara/alkol kullanımı, hastalık evresi, sağkalım durumu ve uygulanan tedavi modaliteleri arasındaki ilişkinin ortaya konmasıdır.

Gereç ve Yöntem: 2010-2022 yılları arasında hastanemizde primer oral kavite ve orofarenks kanseri tanısı alan, tedavi ve takibi yapılan 83 vakanın klinik bilgilerine, radyoloji görüntülemelerine, patoloji raporlarına, yaş, cinsiyet, tanı aldığı yıl, sigara/alkol kullanımı, tümör lokalizasyonu, TNM evrelemesi, uygulanan tedavi modalitesi, metastaz, nüks ve sağkalım durumuna ulaşıldı. Hastanemiz Patoloji arşivindeki parafinize tümör bloklarında immünohistokimyasal boyama ile PD-1 ve PD-L1 ekspresyon durumu değerlendirilerek, bu veriler ile klinik bilgiler kıyaslandı. Ayrıca çalışmamızda oral kavite ve orofarenks kanseri olan hastalarda human papilloma virüs (HPV) varlığı ile PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu arası ilişki değerlendirildi, bu ilişki yaş, cinsiyet, tanı aldığı yıl, sigara/alkol kullanımı, tümör lokalizasyonu, TNM evrelemesi, uygulanan tedavi modalitesi ve sağkalım durumuna göre ele alınıp değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1 ekspresyon oranı %65,1 olarak saptanmıştır. PD-L1 ekspresyonu ileri yaş grubunda ($p=0,014$) ve dudak yerleşimli tümörlerde ($p=0,001$), PD-1 ekspresyonu ise erken evre ($p=0,048$) ve dudak yerleşimli tümörlerde ($p=0,007$) daha fazladır. Ayrıca tümörü infiltrate eden mononükleer hücre (TIMH) miktarı yüksek olan tümörlerde ve HPV ilişkili orofarenks kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu daha fazladır ($p=0,002$ ve $p=0,004$). Ancak oral kavite skuamoz hücreli kanserlerinde (SHK) HPV ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. PD-1 pozitif oral kavite kanserlerinde ve PD-L1 pozitif orofarenks kanserlerinde tanı sonrası yaşam süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır ($p=0,004$ ve $p=0,025$). Tekli tedavi modalitesi (cerrahi veya RT) alan hastalarda PD-L1 ekspresyonu anlamlı oranda yüksektir ($p=0,002$).

Tümör dokusunda ve/veya TIMH'lerde PD-L1 ekspresyonunun yüksek olduğu vakalarda genel sağkalım oranı daha yüksektir ($p=0,029$ ve $p=0,031$). Ancak PD-1 pozitifliğinin genel sağkalıma etkisi bulunmamaktadır. Genel sağkalıma etki eden diğer faktörler; tümör lokalizasyonu, diferansiyasyon oranı, T evresi ve hastalık

evresidir. Dudak yerleşimli, düşük histolojik gradeli, T evresi düşük (T1-T2) ve erken evre (evre I-II) tümörlerde genel sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur. Tedavi olarak KT+RT alan hastaların cerrahi veya cerrahi±RT/ KT alan gruba göre sağkalım oranı anlamlı düşük bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamız oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-1, PD-L1 ve p16 ekspresyonunun genel sağkalım da dâhil olmak üzere klinikopatolojik parametreler üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bu yönüyle gelecekte immünoterapotik ajanların rutin tedavide yer alabilmesi için oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1/PD-1 sinyal yolağının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunduğumuza inanmaktayız.

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanserleri, immünoterapi, oral kavite ve orofarenks kanseri, PD-1, PD-L1

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study is to assess the immunohistochemical expression patterns of programmed cell death protein-1 (PD-1) and programmed cell death ligand-1 (PD-L1) in oral cavity and oropharynx squamous cell carcinomas. Additionally, the study aims to elucidate the relationship between PD-1 and PD-L1 expression and factors such as age, gender, tobacco/alcohol use, survival status, and applied treatment modalities.

Materials and Methods: Clinical data, radiology imaging, pathology reports, age, gender, year of diagnosis, tobacco/alcohol use, tumor localization, TNM staging, applied treatment modalities, metastasis, recurrence, and survival status of 83 cases diagnosed with primary oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma at our hospital between 2010 and 2022 were compiled. The immunohistochemical expression of PD-1 and PD-L1 was evaluated by the pathology department using paraffinized tumor blocks in our hospital's pathology archive, and these data were compared with clinical data. Additionally, the relationship between human papillomavirus and PD-1 and PD-L1 expression in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer was assessed. This relationship was further analyzed and evaluated based on age, gender, year of diagnosis, tobacco/alcohol use, tumor localization, TNM staging, applied treatment modalities, and survival status.

Findings: In this study, the PD-L1 expression rate in oral cavity and oropharyngeal cancers was determined to be 65.1%. PD-L1 expression was found to be higher in the older age group ($p=0.014$) and in tumors located on the lips ($p=0.001$), while PD-1 expression was higher in early-stage cancers ($p=0.048$) and in lip-located tumors ($p=0.007$). Additionally, tumors with a high infiltration of tumor-infiltrating mononuclear cells (TIMH) and HPV-related oropharyngeal cancers exhibited higher PD-L1 expression ($p=0.002$ and $p=0.0041$). However, no significant relationship was observed between HPV and PD-L1 expression in oral cavity squamous cell cancers (SCC). It was noted that post-diagnosis survival was longer in PD-1 positive oral cavity cancers and PD-L1 positive oropharyngeal cancers ($p=0.004$ and $p=0.025$).

Furthermore, PD-L1 expression was significantly higher in patients who received a single treatment modality (surgery or RT) ($p=0.002$).

In cases where PD-L1 expression is high in tumor tissue and/or tumor-infiltrating mononuclear cells (TIMH), the overall survival rate is higher ($p=0.029$ and $p=0.031$). However, PD-1 positivity does not have an impact on overall survival. Other factors affecting overall survival include tumor localization, differentiation rate, T stage, and disease stage. Higher overall survival rates were observed in lip-located, low histological grade, low T stage (T1-T2), and early-stage (stage I-II) tumors. For patients treated with chemotherapy and radiotherapy (KT+RT), the overall survival rate was significantly lower compared to the surgical or surgical $\pm$ RT/KT treated group.

Conclusion: Our study has revealed the effects of PD-1, PD-L1, and p16 expression in oral cavity and oropharyngeal cancers on clinicopathological parameters, including overall survival. In this regard, we believe that our contribution to a better understanding of the PD-L1/PD-1 signaling pathway in oral cavity and oropharyngeal cancers will pave the way for the inclusion of immunotherapeutic agents in routine treatment in the future.

Key Words: Head and neck cancers, immunotherapy, oral cavity and oropharynx cancer, PD-1, PD-L1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sigara içme, alkol bağımlılığı ve insan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu gibi çeşitli kanserojen etmenler nedeniyle, baş boyun kanserlerinin görülme sıklığı yıldan yıla artmaktadır ve bunların en sık görülen patolojik türü skuamöz hücreli karsinomdur (1). Oral kavitenin tümörleri; larenks gibi diğer baş boyun bölgelerine kıyasla daha az görülmektedir. Genellikle 60'lı ve 70'li yaşlardaki erkeklerde daha yaygındır. Yassı hücreli kanserler (SHK), oral kavite kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Oral kavite ve orofarenks kanserlerinde tedavi genellikle cerrahidir ve amaç hem ana anatomik lokasyondaki hem de boyun bölgesindeki hastalığı tedavi etmektir. Bununla birlikte, bu kanserlerin tedavisinde hastalığı iyileştirmenin yanı sıra yaşam kalitesini koruma, fonksiyonları koruma, onarma ve yenileme önem taşır. İleri evre tümörlerde cerrahi sonrası oluşan morbidite artmaktadır (1).

İmmünoterapi, kanser hücrelerini daha etkili bir şekilde bulmak ve yok etmek için kişinin kendi bağışıklık sistemini güçlendirmeye yardımcı olan ilaçların kullanılmasıdır. Genellikle bağışıklık tepkisini arttırmak için bağışıklık sisteminde yer alan spesifik proteinler üzerinde çalışır. İmmünoterapi aynı zamanda umut verici yeni tedavilerden biridir, adjuvan tedavi olarak kullanımı onkolojik tedavide başarılıdır. Kanser tedavisi alanındaki bu yeni tedavi yöntemi, cerrahiyi, kemoterapiyi ve radyoterapiyi destekleyen bir tedavi yöntemidir. Hastanın immünolojik yapısına dayanan immünoterapinin başarısının anahtarı dikkatli hasta seçimidir. İmmün kontrol noktası inhibitörlerinin kullanımına dayanan immünoterapinin, tekrarlayan ve metastatik baş boyun skuamöz hücreli karsinom (BBSHK) dahil olmak üzere çok çeşitli tümörlerde etkili olduğu kanıtlanmıştır. Anti-Programmed Cell Death Protein (Anti-PD-1) ve Anti-Programmed Cell Death Ligand (Anti-PD-L1) gibi kontrol noktası inhibitörlerinin kullanıldığı immünoterapiler, BBSHK'da, nazofarengeal kanserlerde ve yüksek dereceli tükürük bezi kanserlerinde yapılan ön çalışmaların sonucu da umut verici gözükmektedir. (2)

Bizim çalışmamızın amacı literatürdeki yenilikler ışığında oral kavite ve orofarenks skuamöz hücreli kanserleri tanısı alan hastalara ait doku örneklerinde PD-1 / PD-L1 ekspresyon özelliklerinin ve PD-1 / PD-L1 ekspresyonu ile oral kavite ve

orofarenks skuamöz hücreli kanserleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir. PD-1 ve PDL-1'in oral kavite (dil ve dudak alt gruplarında) ve orofarenks skuamöz hücreli kanserlerinde ekspresyon düzeyi, bu düzeyin prognoz, sağkalım ve diğer klinikopatolojik veriler ile ilişkisinin ortaya konmasıdır. Böylece Anti-PD-1 ve Anti-PD-L1 gibi kontrol noktası inhibitörlerin kullanıldığı immünoterapilerin oral kavite ve orofarenks kanserlerinde kullanılabilirliğinin araştırılması hedeflendi.

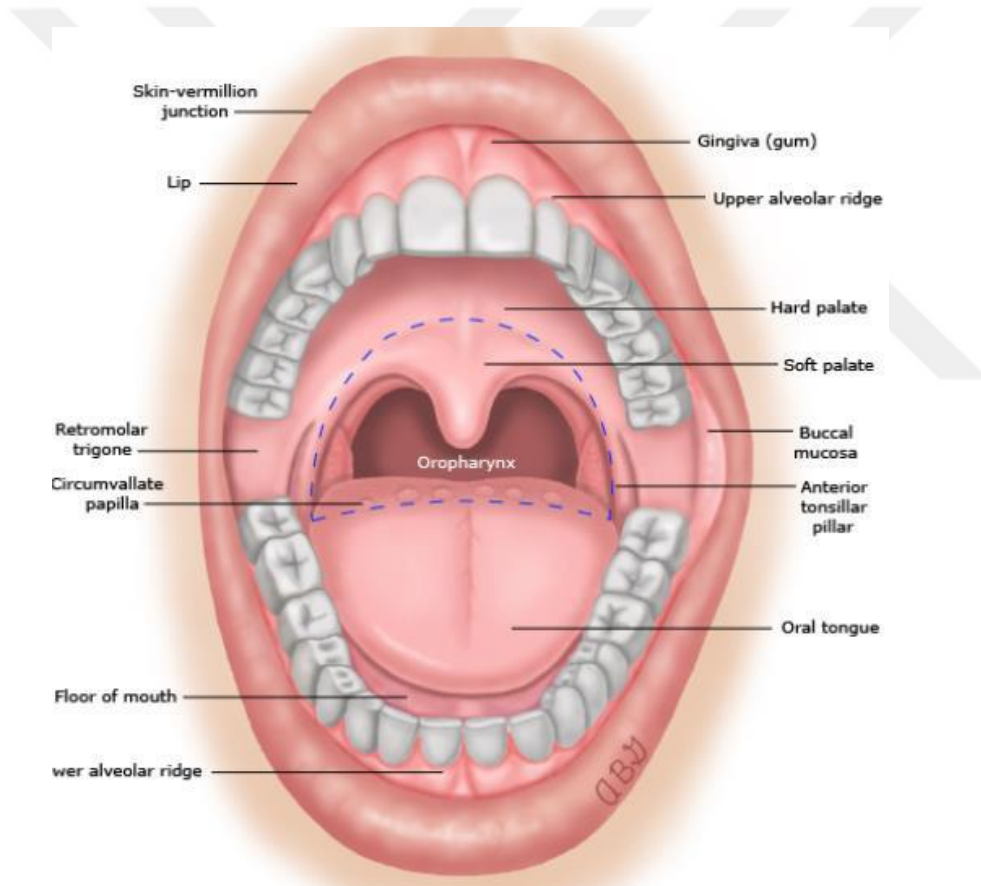
Bizim hipotezimize göre PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu oral kavite ve orofarenks kanserinde prognostik bir faktördür. Bu çalışmadan elde edilecek verilerin, oral kavite ve orofarenks kanserlerinin tedavisinde immünoterapötik ajanların rutin kullanıma kazandırılması için yol gösterici olacağı düşünülmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. ORAL KAVİTE ANATOMİSİ

Oral kavite; önde dudak vermilyon kenarından başlayarak yanak mukozası ile devam edip arkada isthmus fausiyuma kadar uzanmaktadır. İsthmus fausiumu oluşturan yapılar ise, arka üstte yumuşak ve sert damak birleşim yeri, altta sirkumvallat papillalar ve yanlarda ön tonsil plikalarıdır. Dış kısımda yanak mukozası tarafından sınırlandırılmaktadır. Alt ve üst dudaklar, dentoalveoler arklar, oral dil, retromolar trigon, ağız tabanı, yanak mukozası ve sert damak oral kaviteyi oluşturan yapılardır (Şekil 1) (3).

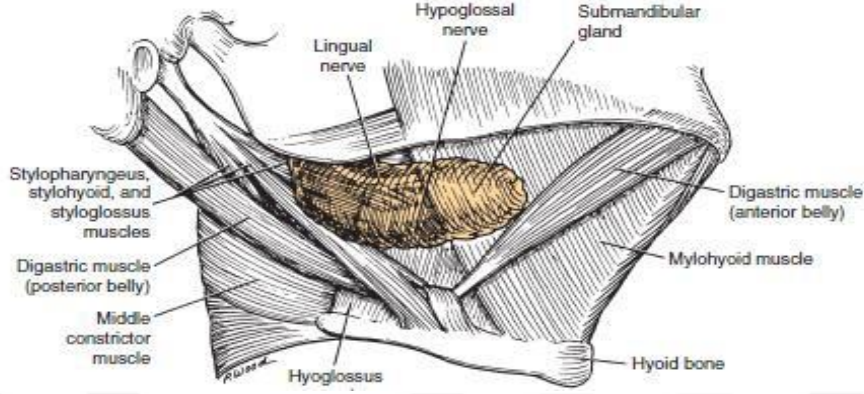


Şekil 1: Oral kavite anatomisi

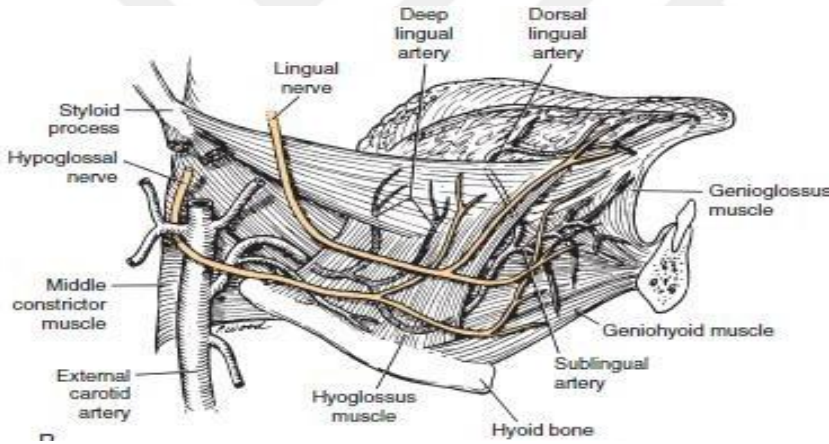
2.1.1.Arteriovenöz Anatomi

Eksternal karotis arterin çeşitli dalları oral kaviteyi beslemektedir. Oral dil ve dil kökünün beslenmesinin büyük çoğunluğu lingual arter tarafından sağlanır. Arter

submandibuler bölgenin tabanında ve hyoglossus kasının derininde yer almaktadır. Hyoglossus kasının yüzeyinde ve mylohyoid kasın altında n. hipoglossus ve lingual venler bulunur (Şekil 2 ve şekil 3).

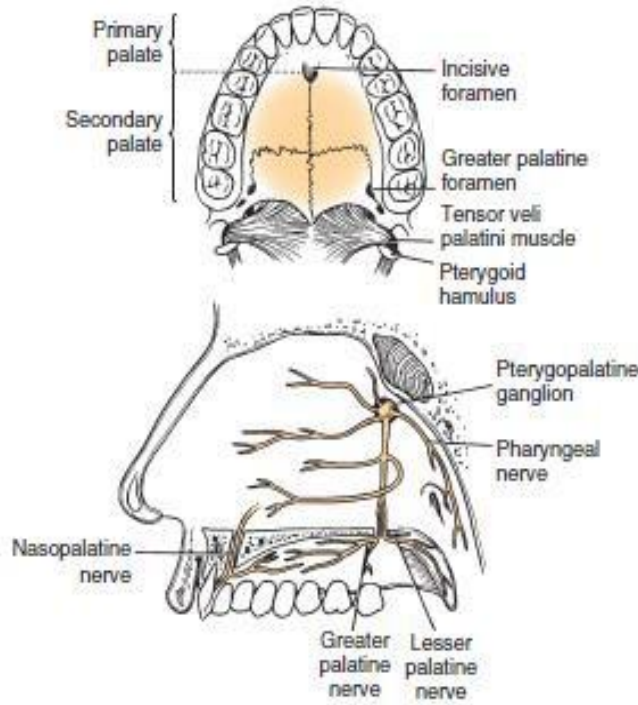


Şekil 2: Submandibuler bölge kasları ve gland ile ilişkileri



Şekil 3: Submandibuler bölge nörovasküler anatomisi

Greater palatin arter ve süperior alveoler arterler sert damağın beslenmesini sağlamaktadır. Greater palatin arter maksiller 2. Molar diş hizasındaki greater palatin foramenden geçerek sert damak dokusu içerisinde anteromedial olarak ilerler. Venöz drenaj pterygoid pleksusa ve oradan internal juguler sisteme olur. İnternal maksiller arterin terminal dalları olan süperior alveoler arterler; maksiller gingiva, alveoler ark ve dişlerin beslenmesini sağlar (Şekil 4).



Şekil 4: Sert damak anatomisi

Fasial arter mandibulanın dış yüzünde asendan ramusun yaklaşık 1 cm önünde oral kommissure doğru giderek labial arterleri verir. Dudağı kesen işlemler sırasında gördüğümüz bu çift damarlar damarsal bir halka oluşturarak orta hatta anastomoz yaparlar.

Mandibula ve alt dişlerin esas beslenmesi inferior alveoler arter tarafından sağlanmaktadır. Inferior alveoler arter, ven ve sinir ramus mandibulada mandibuler foramene girerek mandibula mediali boyunca seyrederek. Foramene girmeden önce hem arter hem de sinirin verdikleri dallar öne doğru giderek milohyoid kası besler.

Ağız tabanı posterior kısmı ve retromolar trigonun beslenmesi tonsil bölgesine benzemektedir. Asendan faringeal ve minör palatin damarlar bu bölgedeki cerrahi girişim sırasında karşılaşılan damarlardır (3).

2.1.2. Oral Kavite Alt Bölümleri

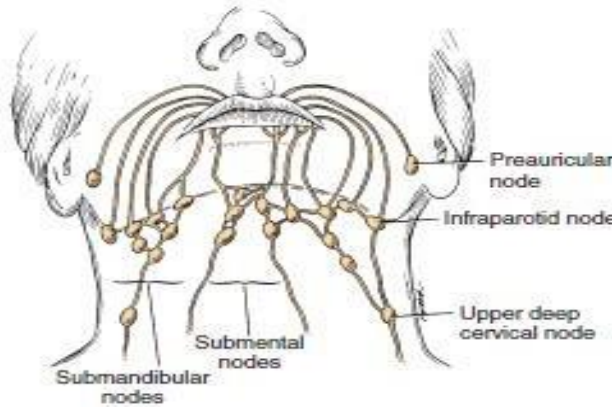
2.1.2.1. Dudaklar

Oral kavitenin anterior sınırını dudaklar oluşturur. Cilt ile mukozanın birleştiği nokta, vermilyon olarak adlandırılır.

Orbikularis oris kası, ağzın etrafında dairesel bir yapı oluşturur ve ağzın kapanmasını sağlar. Bu kas, çiğneme, yutma ve konuşma gibi işlevlerde önemlidir. Üst dudak, fasiyal sinirin bukkal dalı aracılığıyla hareket ederken, alt dudak marjinal mandibuler sinir tarafından kontrol edilir.

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

Üst ve alt dudak lenfatikleri öncelikle submandibuler lenf nodlarına drene olur. Alt dudak orta hat lezyonları submental lenfatik yayılım ile ortaya çıkabilir. Ayrıca üst dudak lenfatikleri infraparotid, preauriküler ve perifasial lenf düğümlerine drene olabilir. Üst dudakta kontralateral drenaj olmazken alt dudakta kontralateral submental ve submandibuler lenfatiklere drenaj olabilir (Şekil 5), (3,4).



Şekil 5: Dudak lenfatik drenajı

2.1.2.2 Alveoler Kenar

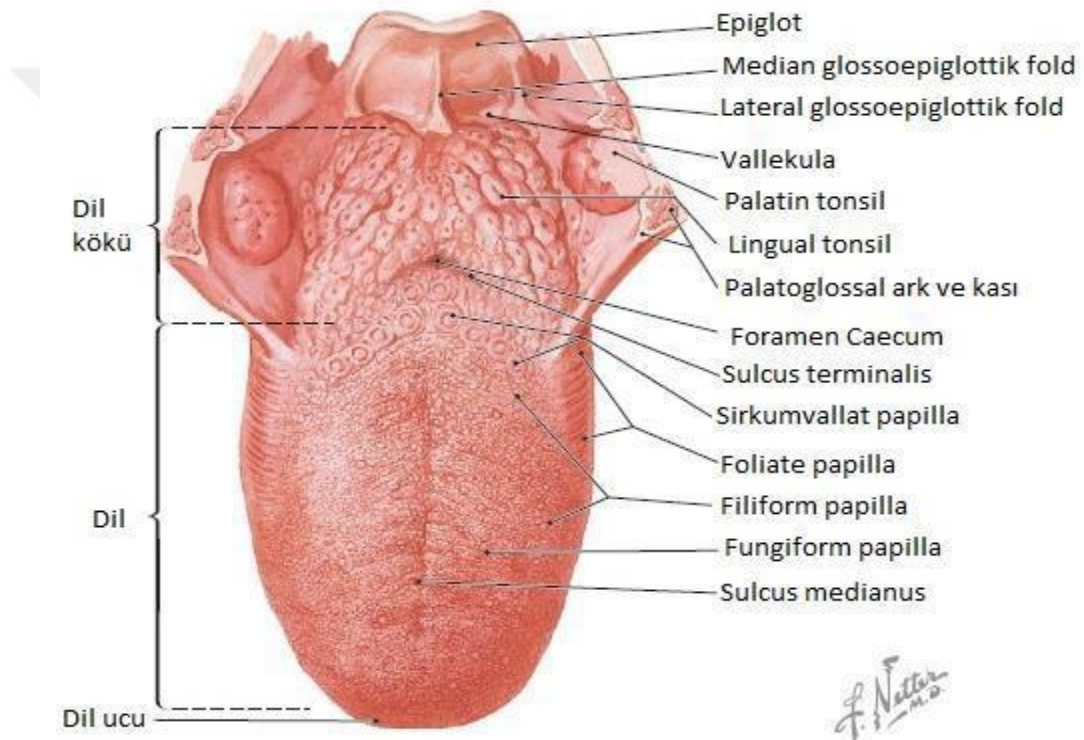
Alveoler kenarların lateral yüzleri yanak mukozasına geçiş sağlayan mukozal sulkustan oluşmaktadır. Medial kenar alt alveollerde ağız tabanına geçişi, üst alveollerde ise sert damağa geçişi belirginleştirir. Alt alveoler kenarın arka sınırını ramus mandibulanın çıkan kısmı oluştururken üst alveoler kenarın arka kısmını pterygopalatin arkın süperior kısmı oluşturur.

Üst ve alt alveoler kenarların lenfatikleri submandibuler ve submental lenf

nodlarına drene olur. Alveoler kenar üzerinde bulunan mukozanın alttaki kemiğe bitişik olması tümörlerin erken dönemde kemik invazyonu yapmasına neden olur (3,4).

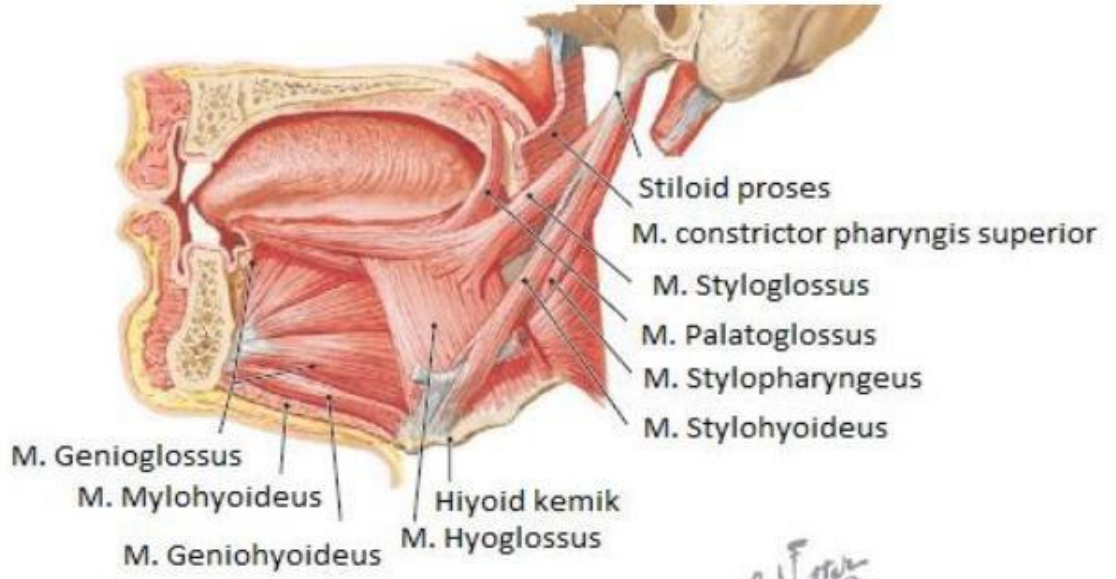
2.1.2.3.Dil (Oral Kısım)

Dilin oral kaviteye ait olan parçası linea terminalisin anteriorundaki kısım olarak tanımlanır. Dil, dört intrinsek dört de ekstrinsek kasa sahip olup, orta hatta median fibroz lingual septumla ikiye ayrılır. Ön dil, oral kavitenin bir parçasıdır ve arka üçte birlik bölümde bulunan dil kökü, orofarenksin bir parçasını oluşturur. Dil hem intrinsek hem de ekstrinsek kas gruplarından meydana gelir. (Şekil 6).

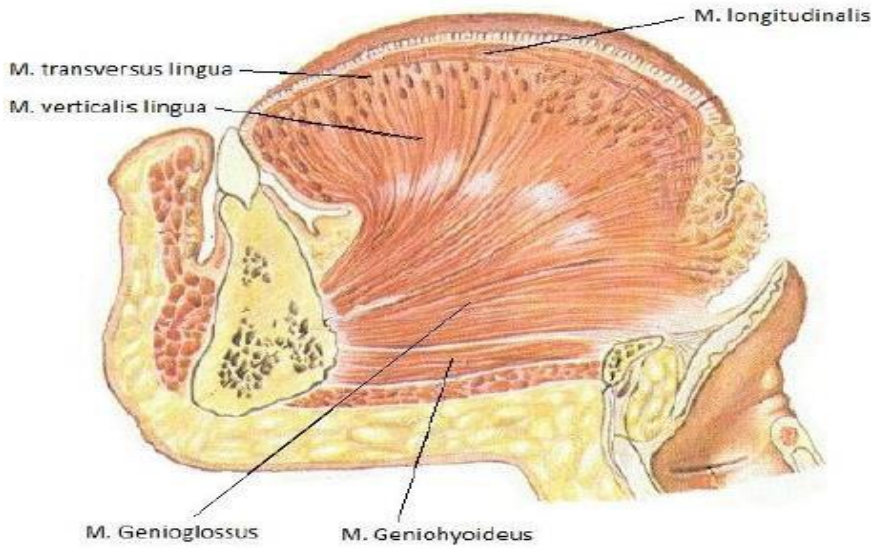


Şekil 6: Dil dorsal yüz anatomisi

Ekstrinsek kaslar; hyoglossus, stiloglossus, genioglossus, palatoglossus kaslarından oluşur. Genioglossus dilde depresyon ve dilin dışarı çıkarılmasını sağlayan kastır ve dilin kas kütlesi olarak büyük kısmını oluşturur. Genioglossus kasına göre daha yüzeysel yerleşimli olup dile şeklini veren kaslar ise intrinsek kaslardır. Bu kaslar dilde üç farklı yönde seyrederek ve aralarında plan yoktur, bu nedenle tümörün diffüz infiltratif paternde büyümesine olanak sağlamaktadırlar (Şekil 7).



Şekil 7: Ekstresek dil kasları



Şekil 8: İntrensek dil kasları

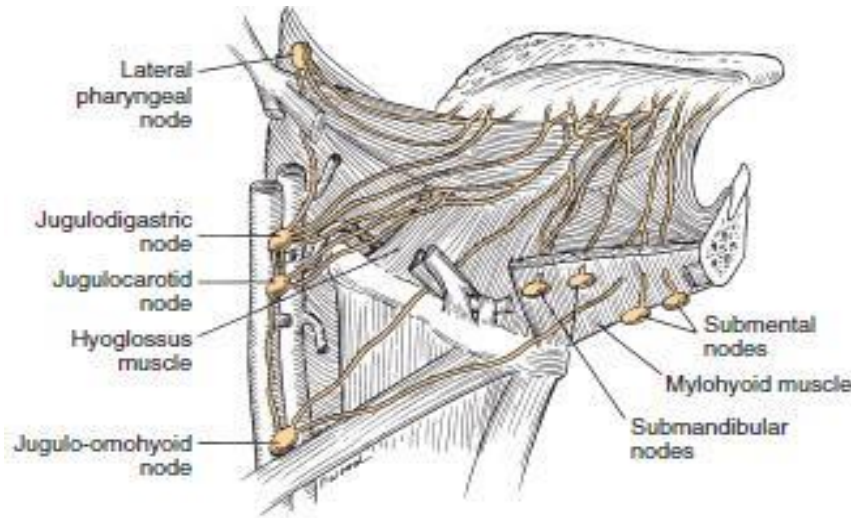
Dilin intrinsek kasları; superior ve inferior longitudinal, transvers ve vertikal kaslar kemiğe bağlı değildir ve çiğnerken, yutarken ve ses çıkarırken dilin şeklinin değişmesini sağlarlar (Şekil 8).

N. Vagusun faringeal dalından innerve olan palatoglossus kası hariç dilin tüm

kasları hipoglossal sinirden inerve olur. Dilin kanlanması lingual arter ile olur. Dilin 2/3 ön kısmının genel duyu innervasyonu ise lingual sinirle sağlanır. Tad duyusunu korda timpani alır. Korda timpani dilin ön tarafına lingual sinir tarafından taşınır. Dil kökünde ise tad ve duyu glossofaringeal sinir tarafından sağlanır. Trigeminal sinirin 3. dalı dilin yanısıra timpanik membran, dış kulak yolu ve aurikulyayı da inerve ettiği için dil tümörlerinde otaljiye rastlanmaktadır.

Dil lenfatik ağ bakımından geniş bir alana drene olur. Dilin lateral kısımları genellikle level 1 ve 2 lenf bezlerine (bazen level 2 ve 3'ü atlayarak level 4'e de drenaj yapabilir), medial kısmı juguloomohyoid lenf bezlerine, uç kısmı ise öncelikle submental lenf bezlerine drene olur. Dilin arka 1/3'nün aksine ön tarafında bilateral lenfatik drenaj yok denecek kadar azdır. Lateral oral dil tümörleri, dilin ön tarafı ile anastomozu bulunmadığı için genellikle ipsilateral olarak drene olurlar (3,4).

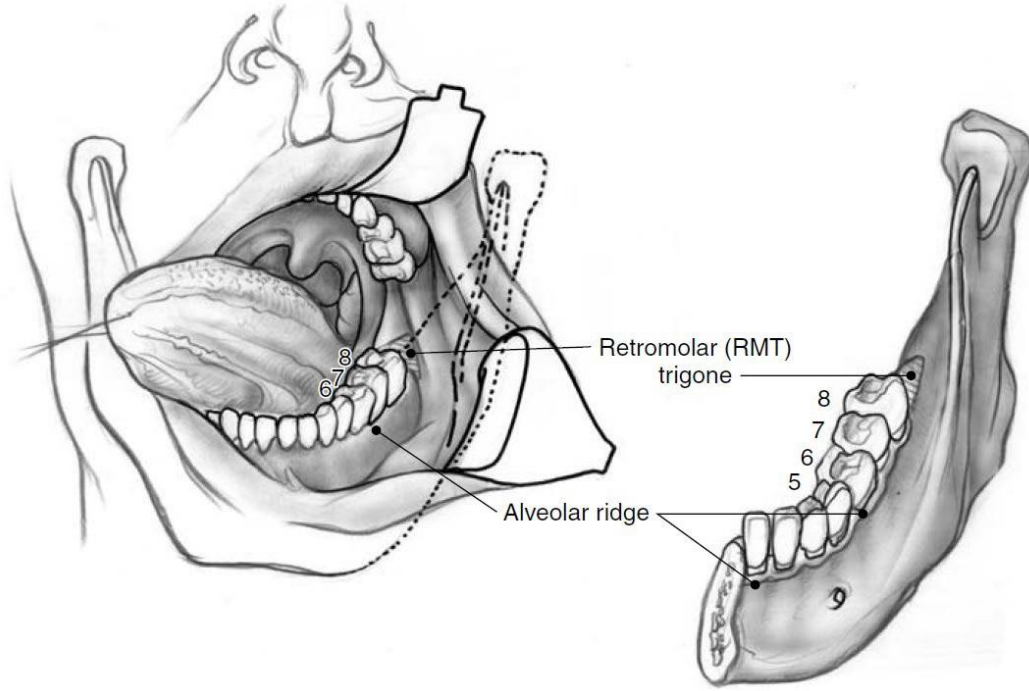
Dilde geniş bir alana lenfatik drenaj mevcuttur. Dilin uç kısmı öncelikle submental alana drene olur. Lateral kısım ilk olarak seviye 1 ve 2'ye drene olur. Lateral kısım lenfatikleri seviye 1 ve 2'yi atlayarak doğrudan seviye 3 ve 4'e de drene olabilir. Dilin anterior kısmında lenfatik anastomoz az olduğu için lateralize dil lezyonları ipsilateral lenf nodlarına drene olur. Dil kökünde ise yaygın lenfatik anastomoz olduğundan bilateral lenfatik drenaj görülür (Şekil 9), (3,4,5).



Şekil 9: Dil ve ağız tabanı lenfatik drenajı

2.1.2.4.Retromolar Trigon

Bu alan üçgen şeklindedir ve en üst kısmı maksiller tuberosite denk gelirken, alt kısmı ise son molar dişin distalinden mandibular arka diş çukuruna kadar uzanır (Şekil10). Retromolar trigon olarak adlandırılan bölge, mandibulanın koronoid çıkıntısına kadar olan kısmın üzerinde bulunan mukoza bölgesidir. Bu alan, iç tarafta anterior tonsil plikasıyla devam ederken, dış tarafta ise bukkal mukozayla devam eder. Kanlanması asendan palatin ve tonsiller arterler tarafından gerçekleşir. Alveolar tümörlerle benzer şekilde, mukoza ile altındaki kemik arasında yakın bir ilişki bulunur ve bu nedenle bu bölgedeki kanserlerde tümörün erken dönemde kemik içine yayılmasına neden olabilir; bunun sonucunda da genellikle mandibular periost invazyonu görülür. Bu bölgenin lenfatik drenajı, jugulodigastrik lenf bezinin üst servikal jugulodigastrik grubuna doğrudur (3,4,5).



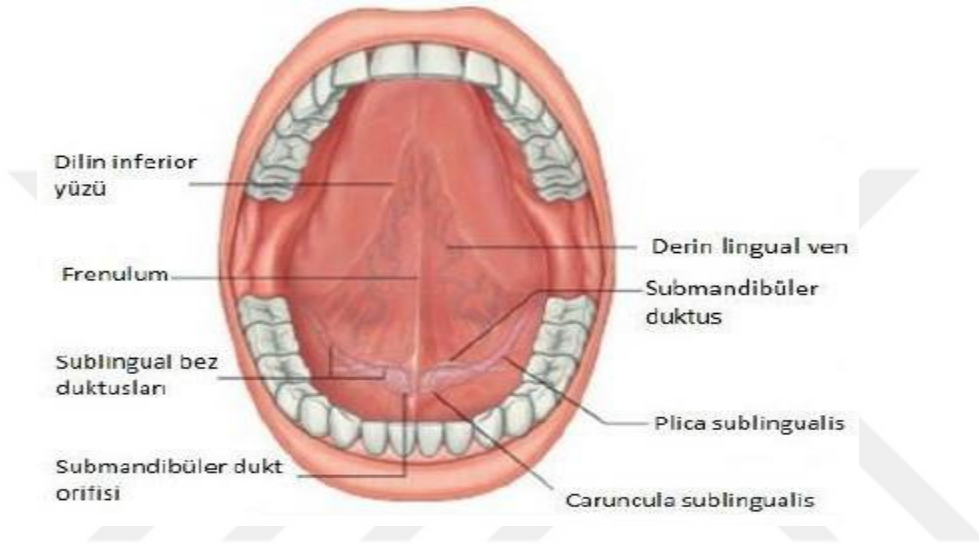
Şekil 10: Retromolar Trigon, son molar dişin distali ile mandibular posterior alveolusun ve maksiller tüberositenin arasında bulunan üçgen şeklindeki bölgedir.

2.1.2.5.Ağız Tabanı

Posteriorda tonsilin anterior plikasına doğru uzanan, oral dil ve alt alveol arasında yerleşmiş olan bölümdür (Şekil 11). Posterior sınırı anterior tonsil plikasıdır ve anterior kısımda frenulum ile ayrılır. Hyoglossus ve milohyoid kasları, ağız tabanını

destekleyen önemli kaslardır. Ağız tabanı, içinde barındırdığı anatomik yapılar nedeniyle büyük bir öneme sahiptir. Lingual sinir lezyonları, bu bölgeyi etkileyen durumlarda nervus hipoglossus disfonksiyonuna yol açabilir.

Ağız tabanının duyuşal işlevi lingual sinir tarafından sağlanır. Ağız tabanının anterior kısmının lenfatik drenajı karşı taraf submandibuler ve submental lenfatiklere drene olurken, posterior kısmının drenajı aynı taraftaki üst servikal lenf nodlarına yönelir (3,4).



Şekil 11: Ağız tabanı anatomisi

2.1.2.6. Bukkal Mukoza

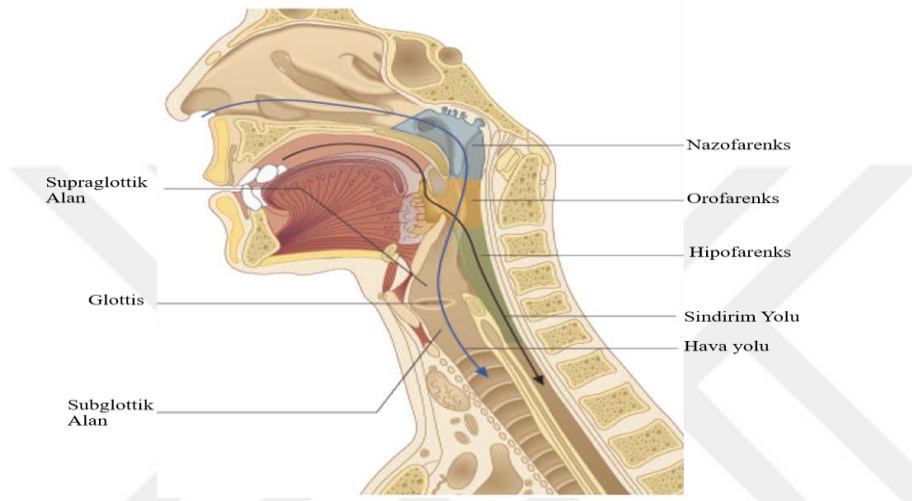
Bukkal mukoza dudağın arkasından başlayarak medialde alveoler kenara ve posteriorda pterygomandibuler rapheye uzanır. Parotis kanalı parotisten çıktıktan sonra buksinator kası delip üst ikinci molar diş hizasında yanak mukozasına açılır. Duyusu trigeminal sinir tarafından sağlanır. Lenfatikleri genelde submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur (3,4).

2.1.2.7.Sert Damak

Sert damak anterior ve lateralde maksiller alveolar kabartı ile posteriorda yumuşak damakla sınırlandırılmıştır. Oral kavitenin tavanını oluşturur. Ön nazal kavite ile bağlantılı olan foramen incisivler bu alanda bulunur ve içinden nazolabial arter ile

palatin sinir geçer. Posterior bölümünde ise pterigopalatin fossa ile ilişkili foramen palatinumlar bulunur ve içinden greater palatin sinir ve arter geçer. Bu bölgede meydana gelen tümörler, nazal kaviteye, maksiller sinüslere ve kafa tabanına yayılma eğilimi gösterebilir. Maksiller sinirin dalı olan Nazopalatin sinir tarafından duysal işlevi sağlanır. Lenfatikleri üst servikal ve lateral retrofarengeal nodlara drene olur (3,4).

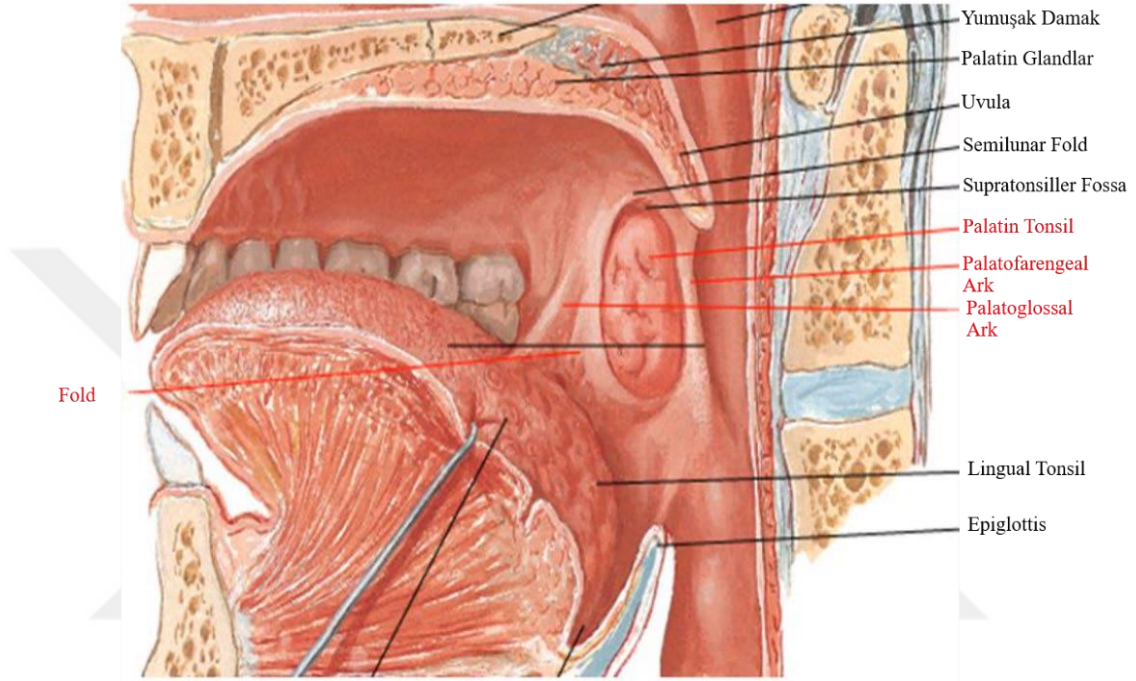
2.2 OROFARENKS ANATOMİSİ



Şekil 12: Farenksin Bölümleri, Üst Solunum ve Sindirim Yolakları

Orofarenks, dil kökü, yumuşak damak, palatin tonsillerin bulunduğu tonsiller fossa ve tonsil plikaları ile posterior farinks duvarını içeren anatomik bölgedir (Şekil 12). Bu alanda, superiorda yumuşak damağın üst yüzünden inferiorda hyoid kemik üst yüzünden veya vallecula tabanına çizilen horizontal bir çizgi, orofarenksin dikey sınırını oluşturur. Önde, linea terminalis sınırları bulunur ve lateral-posterior kısımda sırasıyla tonsiller ve lateral faringeal bandlar ile C2-C3 servikal vertebralar yer alır (Şekil 13). Anatomik olarak, yumuşak damak ile sert damak birleşim yeri, orofarinks ile oral kavite arasındaki geçiş bölgesidir. Yumuşak damağın temel işlevi, konuşma ve yutma sırasında nazal boşluğu solunum ve sindirim yolunun geri kalanından ayırmaktır. Orofarenksin lateral duvarı büyük ölçüde palatin tonsillerin bulunduğu tonsiller fossa tarafından oluşturulur. Palatin tonsiller, kapsülleri ve içinde kriptleri barındırır. Tonsillerin kanlanmasını sağlayan damarlar arasında fasiyal arterin tonsiller dalı, asendan faringeal arter, dorsal lingual arter, fasiyal ve internal maksiller arterin

palatin dalları yer alır. Tonsiller fossayı önde palatoglossus kasının yarattığı anterior tonsiller plika ve arkada palatofaringeal kasın oluşturduğu posterior tonsiller plika sınırlar. Bu bölge, glossofarengeal sinir tarafından innerve edilir. Lenfatik drenajı submandibuler, yüzeysel servikal ve derin üst servikal lenf nodlarına doğru gerçekleşir. Ayrıca, dil kökünün arka kısmında submukozal dokuda kapsülsüz ve düzensiz lenfoid doku şeklinde olan lingual tonsil de bulunur (5).



Şekil 13: Orofarenks Anatomisi. Orofarenks; önde linea terminalisten başlayıp, yumuşak damak, lateral farengeal bantlar, vallekula ve hiyoid kemik arasındaki bölgeye verilen isimdir.

Dil kökü, orofarenksin bir parçasıdır ve sensorinöral innervasyonunu nervus vagus sağlarken, tad duyusunu nervus glossofarengeus alır; motor siniri ise nervus hipoglossus'tur. Dil kökünün lenfatik drenajı, ön kısmından farklı olarak bilateralidir. Orofarenksin sensorial innervasyonunu glossofarengeus siniri gerçekleştirirken, motor innervasyonda glossofarengeus ve vagus siniri görev alır. Lenfatik drenaj ise level 2-3-4'teki juguler lenf nodlarına drene olur. (1,2).

Posterior faringeal duvar yumuşak damak seviyesinden başlar ve epiglot tabanına kadar uzanır. Posterior faringeal duvarın katmanlı yapısının bilinmesi tümörlerin potansiyel yayılım yerlerinin anlaşılmasında önemlidir. Mukoza katmanını submukoza, superior konstriktör kas, faringobaziler fasya ve prevertebral fasya takip

eder. Gözenekli doku retrofaringeal boşlukta bulunur ve faringobaziler fasya ve prevertebral fasya arasındaki potansiyel boşluktur. Faringobaziler fasya neoplazmların posteriora yayılımını önleyen doğal bir bariyer gibi işlev görür. Tümörler genellikle kası invaze eder ama bu fasyayı geçemezler fakat eğer kanser prevertebral fasyayı invaze ederse tümör vertebraya fikse hale gelir ve birçok vakada çıkartılması mümkün olmaz (4).

2.3. ORAL KAVİTE VE OROFARENKS KANSERLERİ

Sigara içme, alkol bağımlılığı ve HPV enfeksiyonu gibi çeşitli kanserojen etmenler nedeniyle, BBSHK'nin görülme sıklığı yıldan yıla artmaktadır ve bunların en sık görülen patolojik türü skuamöz hücreli karsinomdur (3). Oral kavitenin tümörleri, larenks gibi diğer baş boyun bölgelerine kıyasla daha az görülmektedir. Genellikle 60'lı ve 70'li yaşlardaki erkeklerde daha yaygındır. Diğer baş ve boyun bölgelerine kıyasla, oral kavitedeki tümörler daha nadirdir. Yassı hücreli kanserler, oral kavite kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. Tedavi genellikle cerrahidir ve amaç hem ana hastalığı hem de boyun bölgesindeki hastalığı tedavi etmektir. Bununla birlikte, bu kanserlerin tedavisinde hastalığı iyileştirmenin yanı sıra fonksiyonları ve yaşam kalitesini koruma, onarma ve yenileme önem taşır. Bu bölgedeki kanserlerle ilgili genetik ve biyomarker araştırmaları da son zamanların önemli konularından biridir.

2.3.1. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Oral kavite ve orofarenks kanserlerinin epidemiyolojisi, etiyolojik faktörlerin önemini açıkça ortaya koymaktadır. Bu kanser türlerinin gelişiminde sigara ve alkol tüketimi başlıca suçlanan faktörler arasındadır. Özellikle, oral kavite kanserinin tedavisi sonrasında sigara içmeye devam edilmesi, nüks riskini veya diğer baş-boyun kanserleri gelişme riskini %40 oranında arttırabilir. Üst hava yolu ve sindirim sistemi tümörlerinde, özellikle alkol ve tütün kullanım geçmişi olan hastalarda öne çıkan özel p53 gen mutasyonlarına dikkat çekilmektedir (5). Sigara içenlerde sıkça görülen genetik değişiklikler arasında 3p, 4q ve 11q13'te heterozigosite kaybı ve kromozomal mikrosatellitlerde azalma öne çıkar. Bu değişiklikler sigara içenlerin tümörlerinde belirgin bir şekilde daha sık gözlemlenmiştir (6).

HPV oral kavite ve orofarenks SHK etiyolojisinde rol oynar. Baş boyun

tümörlerinin %15-25'inde HPV saptanmaktadır. HPV pozitif tümörler genelde genç hastalarda ortaya çıkar ve kötü diferansiye olması ve ileri evrede karşımıza çıkmasına rağmen sağ kalım oranları daha iyidir (5,6).

Ultraviyole (UV) ışınına maruziyet özellikle alt dudak SHK gelişiminde rol oynar (7,8). Pipo içmek de dudak kanseri gelişmesiyle ilişkilidir. Pipo içmenin yanı sıra, mekanik irritasyon, ısı hasarı ve kimyasal etki, alt dudak kanser gelişimine atfedilen diğer muhtemel etiyolojik faktörlerdir (9).

Hindistan ve Güneydoğu Asya'da betel nut çiğnemek kahve benzeri hafif uyarıcı etkisi nedeniyle yaygındır. Bu karışımın uzun süreli çiğnenmesinin oral mukoza ve dişlerde yıkıma neden olduğu ve yüksek derecede karsinojenik olduğu gösterilmiştir (10).

Oral malignitelerle birlikte görülen diğer durumlar ise Plummer-vinson sendromu, sifiliz, diş hijyen bozukluğu ve uzun süreli immünsupresyondur (11,12).

2.3.2 Oral Kavite Kanserlerinin Anatomik Sınıflandırılması

DUDAK KANSERLERİ

Tüm oral kavite kanserleri içerisinde en sık görülenidir. Yaklaşık olarak %90'ı alt dudakta ve yine %90'ı yassı hücreli kanser olarak görülür, bunu bazal hücreli karsinom izler. Tümörlerin %90'ı alt dudaktan, %7'si üst dudaktan ve %4'ü oral kommissürden kaynaklanır. Genellikle 50-60 yaşları arasında ve özellikle erkeklerde daha sık görülür. Gelişiminde birçok faktör etkilidir; uzun süreli güneş ışınlarına maruz kalma, sigara ve tütün ürünleri kullanımı, kötü ağız hijyeni, bağışıklık sisteminin zayıflığı, kronik alkolizm başlıca faktörlerdir.

İnsizyonel biyopsi ile histopatolojik teşhis konulur. Kronik güneşe maruz kalmaya bağlı değişiklikler (aktinik keilit, hiperkeratoz, lökoplaki) premalign özellik gösterebilir ve yaklaşık olarak %50 oranında yassı hücreli kanser ile birlikteliği mevcuttur. Dudak kanserleri genellikle erken aşamada fark edilebilirler. Çoğunlukla kabuklu, soyulduğunda kanayan ve iyileşmeyen bir yara olarak kendini gösterirler.

Boyun metastazları, alt dudak skuamöz hücreli karsinomlarının yaklaşık %10'unda görülen bir bulgudur. Alt dudak lezyonları lenfatiklerin karşıya geçişleri nedeniyle bilateral metastaz yapabilir. Bölgesel metastaz riski kommissür ve üst dudak

lezyonlarında artar. Prognoza olumsuz etki yapan durumlar ise perinöral invazyon, kemik tutulumu, kanserin üst dudak veya kommissürden başlaması, bölgesel lenf metastazı ve başlangıç yaşının 40 yaştan önce olmasıdır (13).

Tedavi tümörün anatomik pozisyonu ve ayrıca hasta faktörleriyle belirlenir. Küçük lezyonlarda basit cerrahi eksizyon ve primer kapama yapılabilir. Dudağın daha geniş lezyonlarında rekonstrüksiyon teknikleri değerlendirilmelidir.

Metastatik yayılımında primer alan submandibuler ve submental bölge lenf bezleridir. Evre 1 ve 2'de 5 yıllık sağkalım %90'dır. Boyun metastazlı hastalarda sağkalım oranı %50'ye iner (14).

ALVEOLAR KENAR KANSERLERİ

Mandibular ve maksiller alveolar kenar, primer maligniteler için daha az görülen ancak oral kavite kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan tümörlerdir. Bu grupta tümörlerin %63'ü mandibula korpusunda, %25'i simfizisde ve %12'si her iki bölgede görülür (15). Bu tür tümörler genellikle daha çok inferior ve posterior 1/3 kısımlarda yer alır. Tedavisi temel olarak cerrahidir ve kemik invazyonu, nodal metastaz, perinöral invazyon gibi durumlarda tedaviye radyoterapi de eklenebilir. Cerrahi sınırların temiz olması gerekliliği sebebiyle, birçok durumda mandibula rezeksiyonu da gerekebilir (15).

DİL KANSERLERİ

Oral dil karsinomları tipik olarak tütün ve alkol kullanım öyküsü olan hastalarda, 60'li veya 70'li yaşlarda görülür. Çoğunluğu skuamöz hücreli karsinom olup %75'inde oral dilin posterolateralinde yerleşir. İkinci sıklıkta yerleştiği yer ise dilin anterolateral ve ventral yüzeyidir. Tütün veya diğer ajanlardaki karsinojenlerin direkt teması kanserin bu bölgelerde yerleşme nedenidir (16).

Dil kanserinde, hastalarda başlıca ağrı, ülserasyon ve dilde kitle izlenir. Yansıyan kulak ağrısı hikayesi önemlidir. Kanserinin derin kas tabakasını tutması ve perinöral invazyon yapması sonrasında gelişebilir.

Tanı konduğunda oral dil karsinomlarının çoğu (%75) T2 veya daha küçüktür. Başvuru anında hastaların %20-34'ünde klinik olarak pozitif lenfadenopati mevcuttur. T1 ve T2 tümörlü klinik olarak N0 boyunlu hastalarda elektif boyun diseksiyonu

materyallerinin %20-30'u patolojik olarak pozitifdir. Lezyonlar orta hatta ulaştıklarında bilateral bölgesel metastazlar yükseldiğinden bilateral lenfadenektomi gerekmektedir (17).

Tedavi planlanması, kanser yerleşimine, kanser evresi, ağız tabanı, mandibula tutulumu ve servikal lenf nodu metastazının olup olmamasına bağlıdır. Kanser tek başına radyoterapi veya cerrahi ile tedavi edilebilir. Ancak tümör cerrahi olarak rezektabl ise cerrahi daha fazla tercih edilir. Evre 1 veya 2 tümörlerde 5 yıllık sağkalım %75 iken, evre 3 veya 4 tümörlerde %40'tan azdır (18).

RETROMOLAR TRİGON KANSERLERİ

Retromolar üçgen karsinomlu hastaların çoğu tanı anında genellikle ilerlemiş hastalık olarak ortaya çıkarlar. Oral kavitedeki tümörlerin yalnızca %6-7'sini kapsar. Erkeklerde daha çok görülür ve hastalar genellikle geç olarak ağrı, trismus, otalji ve dilde parestezi ile başvururlar. Tanı anında hastaların %50'sinden fazlasında bölgesel metastazlar mevcuttur.

Retromolar üçgenin anatomik olarak küçük bir yer olmasından dolayı genellikle çevre dokulara yayılım fazladır. Asendan ramustan ince bir dokuyla ayrıldığı için mandibula tutulumu sıktır. Trismus mediyal pterygoid kasın tutulduğunu gösterir. Bu lokalizasyondaki tümörlerin ilerleyişi orofarengeal ark, tonsiller fossa ve dil köküne doğrudur (19).

T1 ve T2 tümörlerde cerrahi ve radyoterapi (RT) başarısı benzerdir. T3-T4 tümörlerde daha agresif ve kombine tedavi planlanır.

AĞIZ TABANI KANSERİ

Ağız tabanı kanserleri genellikle 60'lı yaşlardaki erkeklerde daha sık görülür. Hastaların yaklaşık %35'i, tanı konulduğunda ileri evrede bulunur (T3-T4). Tümörler anatomik olarak en sık ön tarafta ortaya çıkar. Ağız tabanının kas yapısı tümör yayılımında önemli rol oynar. Ağız tabanı genioglossus, milohyoid ve hyoglossus kaslarını içerir, bu kaslar hastalığın yayılımına engel oluşturur.

Mandibula periostu tümör yayılımı için mükemmel bir bariyer oluşturmakla beraber burası aşıldığında tümör mandibulanın kendisini de infiltre eder (20).

Hastalar ağrılı lezyon, ülserasyon veya submandibular bez tıkanma bulguları

ile başvururlar. Tanı anında boyundaki lenf bezlerinin tutulum oranı yaklaşık %50 civarındadır. Mandibulaya teması veya yakınlığından ötürü izole RT ile tedavisi güçtür. Bunun için de tedavide ön planda cerrahi uygulanır. İleri evrelerde 5 yıllık sağkalım beklentisi %30 civarı iken, erken evrelerde bu oran %70-80'lere kadar çıkmaktadır (20,21).

BUKKAL MUKOZA KANSERLERİ

Bu kanserler 50-60'lı yaşlarda ve erkeklerde daha fazla görülür. Tüm oral kavite kanserleri arasında yaklaşık %5-10'luk kısmı oluşturur. Etiyolojisinde diğerlerine benzer şekilde sigara, ağız hijyeni bozukluğu ve virüs enfeksiyonları sayılabilir. Yanak mukozasında kanserin en sık görüldüğü yer mandibulanın 3.molar diş hizasıdır. Bu bölge ağzın nispeten duyusu az olan bir bölgesi olduğundan hastalık çok ilerleyinceye kadar ağrı ile semptom vermez. Bu nedenle sıklıkla ileri evre kanserler şeklinde karşımıza çıkarlar. Hastalar ağrı, ağızda kitle, ülser ya da trismusla başvurabilirler (22).

Bukkal karsinomun geleneksel tedavisi seçilmiş hastalarda cerrahi ve postoperatif radyoterapidir. T1-T2 hastalık için genellikle peroral rezeksiyon yeterliyken, T3-T4 hastalık maksilla veya mandibuladan kemik rezeksiyonu gerektirir. Bu hastalarda postoperatif RT tedaviye eklenmektedir (22).

Bildirilen sağkalım oranı evre 1 için %80'lerde iken evre 4'de %20'lere kadar düşmektedir (23).

SERT DAMAK KANSERLERİ

SHK sert damağın en sık görülen malignitesidir. SHK dışında minör tükrük bezi karsinomları da görülür. Sert damak karsinomlu hastalar tütün kullanım öyküsü olan yaşlı erkeklerdir.

Damak kemiğinin periostu tümörün yayılımı için bir bariyer görevi görür. Küçük lezyonlarda kemik korunarak yapılan eksizyonlar yeterli olacaktır. Periostun tutulumu kemiğin bir kısmının eksizyonunu gerektirir. Daha büyük lezyonlarda veya maksiller antrumun tutulduğu durumlarda parsiyel veya subtotal maksillektomi yapılır.

5 yıllık sağkalım oranı T1 ve T2 tümörlerde %80'lerde iken T3 ve T4 lezyonlarda %20'lere indiği bildirilmiştir (24).

OROFARENKS KANSERLERİ

Yumuşak damak inferiorundan hiyoide kadar uzanan bölgedeki farenks yan ve arka duvarları, tonsil, yumuşak damak ve dil kökünün malignitelerini içerir. Erkeklerde daha sık görülür. Kronik sigara ve alkol tüketimi, bu malignitelerin başlıca etiyolojik faktörleridir. Ağız hijyeninin kötülüğü, HPV, immün yetmezlik, beslenme bozuklukları, radyasyon maruziyeti de diğer suçlanan etiyolojik faktörlerdendir. Orofarenks kanserlerinin yaklaşık %90'ını SHK meydana getirir. Waldeyer halkasının bir parçası olarak orofarenkste bol miktarda lenfoid doku bulunmaktadır bu sebeple 2. sıklıkta ise lenfoma görülür.

Hastalar genellikle boğaz ağrısı, yutma zorluğu, ağrılı yutma, takılma hissi, boyunda şişlik veya kulak ağrısı gibi belirtilerle doktora başvurabilirler. Orofarenks bölgesinden gelişen kanserler semptomsuz ilerleyip büyük boyutlara ulaşabilirler. Bu nedenle bu tümörler genellikle ileri evrelerde teşhis edilirler (25).

Prognoz tümörün lokalizasyonuna, evresine ve erken tanı almasına göre değişiklik gösterir. Tonsil plikası ve yumuşak damaktan kaynaklanan karsinomlarda diferansiyasyon genellikle daha iyidir, ancak tonsil ve dil kökü kaynaklı karsinomlar genellikle daha yüksek derecelidir. Tümörün büyüme hızı da önemli bir faktördür; hızlı büyüyen tümörler, kemoterapi (KT) ve radyoterapiye daha iyi yanıt verebilir, ancak bu tür tümörlerin sadece cerrahi yöntemlerle kontrol edilmesi zordur.

DİL KÖKÜ KARSİNOMU

Dil kökü karsinomlarının ortalama görülme yaşı 60'tır ve hastaların %70'i erkektir. En yaygın şikayetler boğaz ağrısı, kulak ağrısı, yutma güçlüğü, "hot potato voice" olarak adlandırılan kalınlaşmış ve boğuk ses ile kilo kaybıdır. Hastalık genellikle uzun bir süre belirti vermeden devam eder ve hastalar sıklıkla ileri evre tümörlerle başvururlar (26).

Dil kökü kanserlerinde başvuru anında hastaların yaklaşık %60'ında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı vardır. Dil kökünün yaygın bilateral lenfatik drenajından dolayı bilateral servikal lenf nodu metastazı %20'lere ulaşır. En sık metastaz yaptığı yerler boyun level 2-3-4'tür.

Tedavi diğer orofarenks kanserlerinde olduğu gibi primer kemoradyoterapi

veya cerrahi +adjuvan radyoterapi/kemoterapidir (25). Erken evre tümörler transoral çıkarılabilmekle beraber ayrıca transhyoid, lateral faringotomi ve mandibular swing yaklaşımı ile de çıkarılabilmektedir (26). Beş yıllık sağkalım oranı evre 1 ve 2’de %80’lerde iken evre ilerledikçe %20’lere düşmektedir.

TONSİL VE TONSİLLER PLİKA KARSİNOMU

Tonsil ve tonsiller plika, orofarenks karsinomunun en sık görüldüğü yerlerdir. Erkeklerde ve 5. dekattan sonra görülme olasılığı daha sıktır. En sık SHK görülmektedir. Klinik tablo boğaz ağrısı, odinofaji, otalji ile seyreder, bununla birlikte bazı hastalar yalnızca boyunda kitle sikayeti ile de başvurabilirler.

Tonsil kanserlerinde başvuru anında hastaların yaklaşık %60’ında klinik olarak tespit edilebilen lenf nodu metastazı vardır. Tedavide cerrahi, cerrahi+RT, indüksiyon KT+RT ve cerrahi+RT’ye ek olarak adjuvan KT tedavi protokolleri kullanılır (25). 5 yıllık sağkalım oranı evre 1 ve 2’de %80’lerde iken evre ilerledikçe %20’lere düşmektedir.

YUMUŞAK DAMAK KARSİNOMU

Yumuşak damak karsinomu tüm mukozal bas boyun kanserlerinin %2’sinden azını oluşturur. En sık yumuşak damağın oral yüzeyinde oluşur ve genelde erken evrede semptom verir. Tümörler sıklıkla lökoplaki ve eritroplaki alanlarından ülsere lezyonlar seklindedir (26).

Yumuşak damak lenfatiklerden zengin olup tanı esnasında %20-45 oranında klinik olarak pozitif lenf nodu saptanır. Tedavide küçük primer tümörler cerrahi olarak transoral yaklaşımla veya radyoterapi ile tedavi edilebilirler. Eğer cerrahi ile büyük defekt oluşacaksa primer RT veya kemoradyoterapi seçilebilir (26).

OROFARENGEAL DUVAR KARSİNOMLARI

Bu tümörler nadir görülür ve genellikle ileri evrede tanı konur. Hastaların en sık şikâyetleri boğaz ağrısı, otalji, disfaji, kilo kaybıdır. Tedavide rekonstrüksiyon oldukça zor olduğu için çoklu tedavi modaliteleri kullanılır (26).

2.3.3.Oral Kavite ve Orofarenks Kanserlerinde Evreleme

TNM sistemi, Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) tarafından oluşturulmuş, kanser sınıflandırılmasında en çok kabul gören ve en yaygın kullanılan evreleme sistemidir. Son güncellemesi 2018 yılında (8. Baskı) yapılmıştır. Bu bölümde de baş boyun SHK'leri için tümör lokalizasyonuna göre T, N ve M sınıflaması yapılacaktır (27).

T tümör yayılımını, N lenf nodu metastazını, M uzak metastaz varlığını ifade eder.

Oral Kavite Kanserleri Evreleme

T Evreleme

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

Tis Karsinoma insitu

T1 Tümör ≤ 2 cm, invazyon derinliği (İD) ≤ 5 mm

T2 Tümör ≤ 2 cm'ye ek olarak İD > 5 mm veya tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm'e ek olarak İD ≤ 10 mm

T3 Tümör > 2 cm ve ≤ 4 cm'e ek olarak İD > 10 mm veya tümör > 4 cm'e ek olarak İD ≤ 10 mm

T4 Orta düzeyde lokal ileri veya çok ileri düzeyde lokal ileri tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri tümör; tümör > 4 cm'e ek olarak İD > 10 mm veya yalnızca komşu yapıları invaze eden tümör (maksiller veya mandibular kortikal kemiği veya maksiller sinüsü veya yüz derisini içerir).

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri tümör; mastikatör boşluğu, pterigoid plateleri ve kafa tabanını invaze eden ve/veya internal karotid arteri saran tümör

N Evreleme

Nx Boyun lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Boyun lenf nodu metastazı yok

N1 Boyun ipsilateral en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu tutulumu ve ekstrakapsüler yayılım (EKY) negatif

N2 Boyun ipsilateral en büyük boyutu > 3 cm, ≤ 6 cm olan tek lenf nodu tutulumu ve EKY negatif veya ipsilateral en büyük boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodunda tutulum ve EKY negatif veya bilateral ya da kontralateral boyutu ≤ 6 cm olan lenf

nod/nodlarında tutulum ve EKY negatif

N2a Boyun ipsilateral en büyük boyutu $>3\text{cm}$, $\leq 6\text{cm}$ olan tek lenf nodunda tutulum ve EKY negatif

N2b İpsilateral en büyük boyutu $\leq 6\text{cm}$ olan birden fazla lenf nodunda tutulum ve EKY negatif

N2c Bilateral ya da kontralateral boyutu $\leq 6\text{cm}$ olan lenf nod/nodlarında tutulum ve EKY negatif

N3 Boyutu $\geq 6\text{cm}$ olan lenf nodunda tutulum ve EKY negatif veya boyunda EKY'nin pozitif bulunduğu herhangi bir lenf nodu tutulumu varlığı

N3a Boyutu $\geq 6\text{cm}$ olan lenf nodunda tutulum ve EKY negatif

N3b Boyunda EKY'nin pozitif bulunduğu herhangi bir lenf nodu tutulumu varlığı

M Evreleme

M0 Metastaz yok

M1 Metastaz var

Görüntülemelerde bulunan metastaz cM1 olarak kabul edilir

Biyopsi ile kanıtlanmış metastaz pM1 olarak kabul edilir

HPV Kaynaklı Orofarenks Kanserlerinin TNM Evrelemesi

T Evreleme

T0 Primer tümör mevcut değil

T1 Boyutu en büyük yerinde 2 cm veya daha küçük olan tümör

T2 Boyutu en büyük yerinde 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör

T3 Boyutu en büyük yerinde 4 cm'den büyük veya epiglotun lingual yüzüne uzanım gösteren tümör

T4 Orta düzeyde lokal ileri tümör, ekstremsel dil kasları, medial pterigoid kas, sert damak, larenks veya mandibulaya veya daha ötesine invaze tümör

N Evreleme

Klinik kriterler, fizik muayene, görüntüleme ve/veya iğne biyopsilerinden elde edilen bilgiler kullanılarak, cerrahi tedavi öncesinde tüm hastalara uygulanır.

NX: bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

cN0: bölgesel lenf nodu metastazı yok

cN1: bir veya daha fazla ipsilateral lenf nodu, tümü $\leq 6\text{ cm}$

cN2: karşı taraf veya iki taraflı lenf düğümleri, tümü $\leq 6\text{ cm}$

cN3: lenf nod(lar)ı >6 cm

Patolojik (pN) kriterler

Patolojik kriterler yalnızca ameliyatla tedavi edilen ve histopatolojik inceleme için çok sayıda örneği bulunan hastalar için geçerlidir.

NX: bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor

pN0: bölgesel lenf nodu metastazı yok

pN1: Dört veya daha az sayıda boyun lenf nodunda metastaz varlığı

pN2: Dörtten fazla sayıda boyun lenf nodunda metastaz varlığı

M Evreleme

cM0: Metastaz kanıtı yok

cM1: Uzak metastaz

pM1: Uzak metastaz, mikroskopik olarak doğrulandı

HPV Kaynaklı Olmayan Orofarenks Kanserlerinin TNM Evrelemesi

T Evreleme

Tx Primer tümör değerlendirilemiyor

Tis Karsinoma insitu

T1 Boyutu en büyük yerinde 2 cm veya daha küçük olan tümör

T2 Boyutu en büyük yerinde 2 cm'den büyük, 4 cm'den küçük olan tümör

T3 Boyutu en büyük yerinde 4 cm'den büyük veya epiglotun lingual yüzüne uzanım gösteren tümör

T4 Orta düzeyde lokal ileri veya çok ileri düzeyde lokal ileri tümör

T4a Orta düzeyde lokal ileri tümör; ekstrensek dil kasları, medial pterigoid kas, sert damak, larenks veya mandibulaya invaze tümör

T4b Çok ileri düzeyde lokal ileri tümör; lateral nasofarenks, pterigoid plateler, lateral pterigoid kas veya kafa tabanına invaze veya karotid arteri saran tümör

N Evreleme

Nx Boyun lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0 Boyun lenf nodu metastazı yok

N1 Boyun ipsilateral en büyük boyutu ≤3cm olan tek lenf nodunda tutulum ve ekstrakapsüler yayılım(EKY) negatif

N2 Boyun ipsilateral en büyük boyutu >3cm, ≤6cm olan tek lenf nodunda tutulum ve EKY negatif veya ipsilateral en büyük boyutu ≤6cm olan birden fazla lenf nodunda

tutulum ve EKY negatif veya bilateral ya da kontralateral boyutu ≤ 6 cm olan lenf nod/nodlarında tutulum ve EKY negatif

N2a Boyun ipsilateral en büyük boyutu >3 cm, ≤ 6 cm olan tek lenf nodunda tutulum ve ENE negatif

N2b İpsilateral en büyük boyutu ≤ 6 cm olan birden fazla lenf nodunda tutulum ve EKY negatif

N2c Bilateral ya da kontralateral boyutu ≤ 6 cm olan lenf nod/nodlarında tutulum ve EKY negatif

N3 Boyutu ≥ 6 cm olan lenf nodundan tutulum ve EKY negatif veya boyunda EKY'nin pozitif bulunduğu herhangi bir lenf nodu tutulumu varlığı

N3a Boyutu ≥ 6 cm olan lenf nodunda tutulum ve EKY negatif

N3b Boyunda EKY'nin pozitif bulunduğu herhangi bir lenf nodu tutulumu varlığı

M evreleme;

cM0: Metastaz kanıtı yok

cM1: Uzak metastaz

pM1: Uzak metastaz, mikroskopik olarak doğrulandı

Tablo 1: Baş boyun SHK'leri için TNM Evrelemesi (AJCC Cancer Staging Manual 8th edition)

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	Evre1				Evre4c
T2	Evre2				
T3	Evre3				
T4a	Evre4a				
T4b	Evre 4b				
M1	Evre4c				

2.4. ORAL KAVİTE VE OROFARENKS KANSERLERİ PD-1 VE PD-L1 İLİŞKİSİ VE P16 İLİŞKİSİ

Kanser, Konak İmmün Cevabı, PD-1 ve PD-L1 Yolağı ve P16 İlişkisi

İmmün sistem kanser biyolojisinde kompleks bir role sahiptir. Başlangıçta akut inflamasyon tetiklenip tümör mikroçevresinde immün hücre toplanması sağlanarak eradikasyon gerçekleşir ya da tümörün genetik evrimi konak immün cevabından kaçışı sağlar. Zamanla inflamatuvar süreç kronikleşir ve tümör eradikasyonunda etkisiz olmaya başlar ve tümörün büyümesine, metastazlara neden olur (28). İmmün cevabın süresini ve şiddetini modüle etmek için, normal doku hasarını azaltan bir dizi immün kontrol noktası, bağışıklık sistemine bağlanır.

Programmed death 1(PD-1) reseptörü, ilk olarak 1992 yılında programlanmış hücre ölümünden sorumlu genleri araştıran Ishida ve ark. tarafından keşfedilmiştir ve aktive T hücrelerden, B hücrelerden, myeloid hücreler ve diğer antijen sunan hücrelerden eksprese edilen bir T hücresi ortak inhibitör reseptörüdür (28). PD-1, genişletilmiş CD28 / CTLA-4 T hücresi düzenleyici ailesinin bir üyesidir ve T hücresi enflamatuvar aktivitesini baskılayarak bağışıklık sisteminin tepkisini düzenler. Ayrıca otoimmüniteye karşı iki mekanizma ile koruma sağlar: birinci olarak lenf düğümlerinde antijene özgü T hücrelerinin apoptozunu destekler ve ikinci olarak düzenleyici T hücrelerinde apoptozu azaltır (29). PD-1 reseptör-ligand etkileşimi, immün kontrolü baskılamak için tümör dokuları tarafından kullanılan ana bir yoldur. PD-1'in normal fonksiyonu, sağlıklı koşullarda aktive T hücre yüzeyinde eksprese edilerek, otoimmün cevapları da içeren istenmeyen ve fazla immün cevabı azaltmaktır. Ana bir immün kontrol noktasını temsil eden bu yolak, tümör hücreleri tarafından işgal edilebilir. PD-1'in bilinen iki ligandı vardır: programmed death ligand 1 (PD-L1/B7-H1/CD274) ve programmed death ligand 2 (PD-L2/CD273). PD-L1 ve PD-L2 primer reseptörleri PD-1 için ligand görevi gören transmembran proteinlerdir (30). Programmed death ligand 1 (PD-L1), orijinal olarak B7H1 diye adlandırılan B7 gen ailesinin bir üyesidir. PD-L1 esas olarak T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler (DH'ler) ve makrofajlarda eksprese edilir (31). PD-L1 ayrıca kornea hücreleri, vasküler endotelial hücreler, mezenkimal kök hücreler ve keratinositler gibi immün olmayan hücrelerde de eksprese edilir ve birçok solid ve hematolojik tümörün tümör

hücrelerinde sıklıkla indüklenebilir (32). İki ligand da B7 ailesinin üyesidir. PD-L1, melanom ve akciğer adenokarsinomu gibi tümörleri olan hastaların serumunda çözünür bir formda (sPD-L1) bulunmuştur. Theodoraki ve ark. ayrıca BBSHK'li hastaların plazmasında sPD-L1'in bulunduğunu göstermişlerdir (33) Ayrıca PD-L1, T hücrelerinde inhibitör sinyaller ileten CD80'e (B7-H1) de bağlanır. PD-L1, reseptörüne bağlandığında fosfatidilinozitol 3-kinaz/Akt yolağı inhibe olur, T hücre aktivasyonunu baskılayan, T hücrelerin İnterlökin-2 (IL-2) üretimini azaltan ve sonra T hücre proliferasyonu ve yaşam süresini azaltan inhibitör bir sinyal üretilir. PD-L1'in tümör hücrelerinde ve tümör mikroçevresinde fazla eksprese edilmesi tümörün immün yanıttan rahatça kaçabileceği anlamına gelir (32). Bir çalışmada, oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) tümör hücrelerinin, çeşitli seviyelerde PD-L1 ekprese ettiğini ve IFN-y uyarımının, OSHK hücrelerinde PD-L1 ekspresyonu ile korele olduğu belirtilmiştir (31).

İlginç bir şekilde, tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ekspresyonunun bazı tümör tiplerinde kötü prognoz ve sağkalım ile korele olduğu ve bazılarında ise daha iyi sonuç elde edildiği bulunmuştur (34). Bu değişkenliğin hastalığın evresi ve immünojenikliği, alternatif direnç mekanizmaları ve PD-L1 antikorunun boyanmalarındaki çeşitlilikten kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (35).

HPV, çift iplikli DNA içeren, ikozahedral yapıda, zarfsız, yaklaşık 55 nm çapında, papillomaviridae ailesinde yer alan virüstür. Günümüzde çok sayıda çalışma, HPV enfeksiyonunun baş ve boyun kanseri oluşumuyla yakından ilişkili olduğunu kanıtlamıştır (36,37). HPV durumuna göre BBSHK'li hastalar iki gruba ayrılabilir: HPV pozitif ve HPV negatif. BBSHK'de HPV enfeksiyonu, P16'nın ekspresyonu ile yakından ilişkilidir ve P16 proteini, HPV enfeksiyonunun yerine geçecek bir biyobelirteç olarak kullanılabilir (38). HPV, cildi ve mukoza zarının skuamöz epitel hücrelerini enfekte ederek kendi DNA'sını bu hücrelerin DNA'sına entegre eder. HPV'nin temel onkoproteinleri E6 ve E7'dir. E6 ve E7, HPV'nin neden olduğu tümör oluşum sürecinde önemli bir rol oynar. E6 proteini temel olarak E6 ile ilişkili proteinleri bir araya getirerek P53'ü indükler ve P53'ün indüklenmesi hücrelerin G1/S ve G2/M hücre döngüsünün bozulmasına neden olur, bu durum enfekte olmuş hücrelerin DNA hasarını daha da artırır. E7, bir kompleks oluşturmak üzere retinoblastoma proteini (pRb proteini) ile birleşir, bu birleşme pRb proteininin işlevini

kaybetmesine neden olur ve bir ubiquitin proteaz tarafından parçalanır. pRb proteini, E2 F transkripsiyon faktörünü inhibe etme işlevine sahiptir ve pRb proteininin bozulması sonucunda, E2 F transkripsiyon faktörü inhibe edilemez bu da hücrenin S fazına daha erken girmesine neden olur (39,40).

Bazı çalışmalarda, HPV aşılılarıyla kombine tedavinin, BBSHK'li hastalarda PD-1/PD-L1 inhibitörlerinin yanıt oranına etkisi ve böylece daha fazla sayıda hastanın immünoterapiden fayda görme ihtimali araştırılmıştır. Tan ve ark. E6/E7 hedefli aşı ve PD-L1 antagonisti kombinasyon tedavisinin, tümör büyümesini daha etkili bir şekilde kontrol edebileceğini ve BBSHK'li farelerin hayatta kalma oranını iyileştirebileceğini belirtmiştir (41). Başka bir çalışma ayrıca HPV E6/E7 aşılı ve PD-1 inhibisyonunun kombinasyonunun, tümör büyümesini etkili bir şekilde inhibe edebildiğini ve PD-L1 ekspresyonunu azaltabildiğini göstermiştir (42). Başka bir Faz II klinik çalışmada HPV pozitif kanserli 24 hasta, terapötik HPV aşılı ve PD-1 antagonisti Nivolumab ile tedavi edilmiştir; tam yanıt artı kısmi yanıt (ORR) %33 ve ortalama hayatta kalma süresini 17,5 ay olarak saptanmış; bu, benzer hastalarda tek başına PD-1 inhibitörlerinden daha iyi bir sonuç olarak belirtilmiştir (43). Her ne kadar bu kombinasyon tedavisiyle yanıt oranı daha iyi olsa da hala yanıt vermeyen çok sayıda hasta mevcut olduğundan dolayı bu durum altta yatan mekanizmanın daha fazla araştırılmaya değer olduğunu ve daha fazla randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır.

Şu ana kadar ilerlemiş BBSHK'ni tedavi etmek için FDA tarafından onaylanmış iki PD-1 inhibitörü bulunmaktadır: Nivolumab ve Pembrolizumab. Ayrıca PD-L1 inhibitörleri Durvalumab ve Atezolizumab ile ilgili birçok klinik çalışma tamamlanmış veya halen devam etmektedir. Bugüne kadar PD-1/PD-L1 blokajının BBSHK'de tümör büyümesini azalttığı ve kalıcı tümör gerilemesi sağladığı gösterilmiştir (34,43-45). Baş boyun kanserlerinden, oral kavite ve orofarenks kanserleri için immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikor araştırmaları devam etmektedir. PD-1/PD-L1 yolağının bu tümörlerin davranışına etkisini ortaya koymak için ek araştırmalar yapılmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. VAKA GRUBUNUN TANIMLANMASI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde 2010-2022 yılları arasında oral kavite ve/veya orofarenks skuamöz hücreli kanseri teşhisi ile opere edilen hastalar retrospektif olarak tarandı. Bu hastalardan hastanemiz Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinde bulunan preparatları ve parafinli blokları kullanılabilecek durumda olan, 35'i dudak, 21'i dil, 24' ü orofarenks kanserli toplam 83 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri; tanı öncesi ya da sonrası başka vücut bölgelerinde ikinci bir malignite öyküsü olan hastalar, tanı anında uzak metastazı bulunan hastalar, elektronik bilgi sistemindeki bilgileri ve tanı sonrası takibi eksik olan hastalar, daha önce başka nedenle kemoterapi veya radyoterapi almış hastalar, immünsüpresif tedavi alan ve/veya immunmodülatör ilaç kullanan hastalar ile herhangi bir tedavi almamış hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Vakaların tanı anındaki ve takiplerindeki klinik bilgilere, radyolojik görüntülere ve patoloji raporlarına hastane bilgisayar sistemi üzerinden ulaşıldı. Bu bilgiler arasında yaş, cinsiyet, tanı alındığı yıl, sigara/alkol tüketimi, tümör lokalizasyonu, uygulanan tedavi protokolü, komorbiditeler, 5 yıllık sağkalım durumu ve TNM evrelemesi bulunmaktadır. Oral kavite ve orofarenks kanserli hastalar HPV pozitif veya negatif olmalarına göre iki ana gruba ayrılarak, PD-1 /PD-L1 ekspresyon düzeyi ile yaş, cinsiyet, sigara ve alkol tüketimi durumu, tümörün derecesi, TNM evrelemesi, lenf nodu metastazı varlığı, hastalığın evresi ve sağkalım arasındaki ilişki incelendi.

Olguların klinik evrelemesi fizik muayene, görüntüleme ve patoloji raporlarının sentezi ile oluşturuldu. Klinik evreleme Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son sınıflamasına göre evre 1, 2, 3, 4 olarak belirlenmiştir. Evre 1 ve Evre 2 hastalar erken evre grubuna alınırken, Evre 3 ve Evre 4 ileri evre grubuna dahil edildi.

Hastalara uygulanan tedavi yaklaşımları mevcut evresi, genel durumu göz önüne alınarak gereklilik halinde multidisipliner yaklaşımlar ile düzenlenmiştir. Bu yaklaşımlar arasında çoklu tedavi modalitesi (ÇTM) uygulanan grup, tekli tedavi

modalitesi (TTM) uygulanan grup ve tedavi almayan grup bulunmaktadır. Tedavi almayan grup çalışmaya dahil edilmedi. Cerrahi+RT/KT tedavileri uygulanan hastalar ÇTM altında sınıflandırılırken, tek başına cerrahi tedavi uygulanan hastalar ise TTM altında sınıflandırıldı.

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Bilim Dalı laboratuvarında, arşivden çıkarılan vakalara ait Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatlar yeniden gözden geçirildi, tanı kategorilerine göre tiplendirme yapıldı. Pozitif şarjlı lamlara %10'luk formalin fikse, tümörü temsil eden parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Preparatların immünohistokimyasal inceleme için hazırlanmasında “tissue microarray” yöntemi kullanıldı. İmmünohistokimyasal metotla primer antikor olarak PD-1 (73-10) RTU ve PD-L1 Rabbit Monoclonal Primary Antibody (73-10) RTU antikorları ile ROCHE/Ventana Benchmark XT IHC Stainer marka cihazda otomatize olarak boyama yapıldı. Daha önce orofarenks kanseri olup HPV çalışılmamış olan hastalara ait lamalar bulunarak bunların P16 pozitifliğine de ayrıca bakıldı.

3.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYAMALAR

LEICA Biosystems, Newcastle upon Tyne-UK firmasından tedarik edilen; PA0832 PD-L1(73-10) RTU antikorları ile 120 dakika antikor intubasyonu uygulandı. Antijen Retrieval yöntemi için LEICA/Bond Epitope Retrieval 2 RTU (EDTA) ile 40 dk. ER2 standart protokolü uygulandı.

Sekonder görüntüleme için LEICA Biosystems, Newcastle upon Tyne-UK firmasından tedarik edilen DS9800 LEICA /BOND Polymer Refine Detection DAB kit, standart IHC protokolü uygulandı.

CELL MARQUE, Rocklin, CA-USA firmasından tedarik edilen; 315R-14 PD-1(73-10) RTU antikorları ile 1:100 antikor dilusyonu ile 60 dakika antikor intubasyonu uygulandı. Antijen Retrieval yöntemi için ROCHE /Cell Conditioning 1 (CC1) (EDTA) ile CC1 60 dakika standart protokolü uygulandı.

Sekonder görüntüleme için ROCHE/Ultraview Universal DAB Detection Kit ile Standart Ultraview IHC Protokolü uygulandı. Tüm işlemler ROCHE /Ventana

Benchmark XT IHC Stainer cihazı üzerinde yapıldı, (ROCHE/Ventana, Tucson AZ-USA)

Orofarenks tümörü olan preparatların HPV pozitifliği açısından incelenmesi amacıyla immünohistokimyasal boyama konsantre SensiStain™ Anti-p16INK4A boyası ile 1/100 dilüsyonda Ventana BenchMark Ultra marka cihazda otomatize olarak yapıldı.

3.4 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

PD-1 ekspresyonu Schneider ve ark. çalışmasında belirtildiği şekilde tümör hücrelerinde değerlendirildi, sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi (Tablo 2), (46). Lenfositlerdeki PD-1 ekspresyonu, en yüksek yoğunluktaki üç yüksek güç alanında (400 kat büyütme) sayılan pozitif tümörü infiltre eden mononükleer hücrelerde (TIMH) olmak üzere değerlendirildi. Negatif ekspresyon (0-5), zayıf (6-15), orta (16-30) veya güçlü (>30) infiltrasyon paternlerine göre sınıflandırma yapıldı. (Tablo 3), (46).

İmmünohistokimyasal değerlendirmede PD-L1 için Schneider ve ark. çalışmasında belirtildiği şekilde sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi (46). Değerlendirme tümör hücrelerinde ve lenfoid stroma içeren tümörler için TIMH'lerde olmak üzere 2 kategoride yapıldı (Tablo 3). Her iki kategoride de boyanmanın en yaygın olduğu odaklar değerlendirildi. Boyanma yaygınlığı hasta bilgilerini bilmeyen tek patolog tarafından tümör hücrelerinde ve TIMH'lerde Tablo 2'de belirtilen özelliklere göre değerlendirildi. TIMH'lerin varlığı ayrıca derecelendirilip; hücre varlığı ve boyanma yaygınlığı çarpımıyla elde edilen bir skor oluşturuldu (Tablo 2).

P16 için Hashmi ve ark. çalışmasında belirtildiği şekilde nükleer veya sitoplazmik ekspresyon gösteren her hücre pozitif olarak kabul edilmiştir. Herhangi bir ekspresyon saptanmayan ya da %10'dan az zayıf ekspresyon saptanan vakalar negatif olarak kabul edilirken, %10'dan az orta şiddette-şiddetli ekspresyon ve %10'dan fazla her türlü ekspresyon saptanan vakalar pozitif olarak kabul edildi (Tablo 4), (47).

Tablo 2: PD-1 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

Tümör hücresi PD-1 boyanma 0: Hiç boyanma yok 1: sitoplazmik veya membranöz boyanma
Tümörü infiltre eden mononükleer hücre varlığı 0: 0-5 (negatif) 1: 6-15(zayıf) 2: 16-30(orta) 3: >30(güçlü)

Tablo 3: PD-L1 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

Tümör hücresinde PD-L1 boyanma yaygınlığı 0: Hiç boyanma yok 1: %5 veya daha az boyanma 2: %5'ten daha fazla boyanma (0: Negatif, 1 ve 2: Pozitif boyanma)
Tümörü infiltre eden mononükleer hücre varlığı 0: Yok 1: Fokal 2: Ilımlı 3: Orta 4: Belirgin
Tümörü infiltre eden mononükleer hücrelerde PD-L1 boyanma yaygınlığı 0: Hiç boyanma yok 1: %5 veya daha az boyanma 2: %5'ten daha fazla boyanma

Kombine pozitif skor

PD-L1 boyayan hücrelerin (tümör hücreleri, lenfositler ve makrofajlar) sayısının toplam canlı tümör hücresi sayısına bölünmesiyle elde edilen sayının 100 ile çarpılması

0: negatif

1: KPS<1

2: KPS>1

Tablo 4: P16 İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirme sistemi

Tümör hücresi P16 boyanma

0: Hiç boyanma yok

1: sitoplazmik veya membranöz boyanma

P16 Pozitif boyanan hücrelerin yüzdesi

0:< %10 boyanan(negatif)

1:>%10 boyanan (pozitif)

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 21.0 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerinde sürekli değişkenler için ortalama değer, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; kesikli değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri hesaplandı.

Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde

Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren parametrik verilerde Student T Testi, normal dağılım göstermeyen parametrik verilerde Mann Whitney U Testi ve nonparametrik verilerde Ki Kare testleri kullanıldı. Gerekli durumlarda post hoc analizlerden yararlanıldı ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirildi.

Sağ kalım analizleri için Kaplan-Meier sağ kalım analizi gruplar arası sağ kalım eğrilerini karşılaştırmak için Log rank analizi (Mantel Cox) kullanıldı. Sağkalım analizinde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler Cox regresyon analizi kullanılarak incelendi.

Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık, $p<0,01$ ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık, $p<0,001$ çok ileri düzeyde istatistiksel anlamlılık olarak tanımlandı.

3.6. ETİK KURUL ONAYI

Retrospektif tanımlayıcı klinik araştırma olarak Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.03.2023 tarihinde 54-2023 karar no'lu etik kurul onayı alınmıştır (Ek 2).

Gerekli bütçe hastanemizin Bilimsel Çalışmaları Destekleme Kurulu tarafından 15.03.2023 tarihli 54-2023 nolu kararıyla karşılanmıştır.

Bu çalışma için, yapılan araştırmanın konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı olan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç vs sağlayan ve/veya üreten herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

3.7.ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu çalışmada yer alan yazarın, tez danışmanının ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleriyle ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firma veya şirkette çalışma, hissedarlık gibi durumları bulunmamaktadır.

4.BULGULAR

Tablo 5: Araştırmaya Dâhil Olan Katılımcıların Tanımlayıcı Verileri

		Sayı	Yüzde (%)
Tümör Lokalizasyonu			
	Dudak	38	45,8
	Dil	21	25,3
	Orofarenks	24	28,9
Yaş		59,9±13,6	61 (24-90)
Cinsiyet			
	Kadın	20	24,1
	Erkek	63	75,9
Sigara			
	Yok	26	31,3
	Var	57	68,7
Alkol			
	Yok	64	77,1
	Var	19	22,9
Diferansiyasyon			
	Grade 1	32	38,6
	Grade 2	37	44,6
	Grade 3	14	16,9
Servikal Metastaz			
	N0	61	73,5
	N+	22	26,5
Evre			
	Evre 1	29	34,9
	Evre 2	22	26,5

	Evre 3	17	20,5
	Evre 4	15	18,1
T Evresi			
	T1	33	39,8
	T2	31	37,3
	T3	17	20,5
	T4	2	2,4
Tedavi			
	Cerrahi	38	45,8
	RT	1	1,2
	KT	0	0
	Cerrahi ve KT	24	28,9
	RT ve KT	5	6
	Cerrahi, RT ve KT	15	18,1
PD-1 reseptörü			
	Negatif	54	65,1
	Pozitif	29	34,9
TIMH'lerde PD-1 pozitifliği			
	Negatif	54	65,1
	Zayıf	20	24,1
	Orta	9	10,8
	Yüksek	0	0
PD-L1 ligandı			
	Negatif	29	34,9
	Pozitif	54	65,1
Tümör dokusunda PD-L1 Boyanma Oranı			
	Negatif	28	33,7

	%5'ten az	19	22,9
	%5'ten fazla	36	43,4
TIMH Varlığı			
	Fokal	18	21,7
	İlımlı	13	15,7
	Orta	30	36,1
	Belirgin	22	26,5
TIMH'de PD-L1 Boyanma Oranı			
	Negatif	4	4,8
	%5'ten az	65	78,3
	%5'ten fazla	14	16,9
Kombine Pozitif Skor			
	<1	46	55,4
	>1	37	44,6
P16 Durumu			
	Negatif	53	63,9
	Pozitif	30	36,1
Olay			
	Yaşam	54	65,1
	Ölüm	29	34,9
Zaman (Ay)		28,3±16,7	24 (5-72)

(TIMH; Tümörü infiltrate eden mononükleer hücre RT:Radyoterapi, KT:Kemoterapi)

Araştırmaya dâhil edilen hastalara ait tanımlayıcı veriler Tablo 5’de gösterilmiştir. Araştırmamıza 83 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların tümör lokalizasyonu incelendiğinde 38 (%45,8)’i dudak, 21 (%25,3)’i dil ve 24 (%28,9)’ünün orofarenks yerleşimli olduğu tespit edildi.

Araştırmaya dâhil olan hastaların yaş ortalamasının 59,9±13,6 olduğu ve

ortancasının 61 (24- 90) olduğu hesaplandı.

Hastaların 20 (%24,1)'si kadın, 63 (%75,9)'ü erkekti.

Hastaların 26 (%31,3)'sının sigara kullanmadığı, 57 (%68,7)'sinin sigara kullandığı tespit edildi.

Hastaların tümör diferansiyasyonları değerlendirildiğinde; 32 (%38,6)'sinin grade 1, 37 (%44,6)'sinin grade 2, 14 (%16,9)'ünün grade 3 kategorilerinde olduğu saptandı.

Hastaların 61'inde (%73,5) servikal lenf nodu metastazı saptanmazken, 22'sinde (%26,5) servikal lenf nodu metastazı izlendi.

Hastalarının tümör evreleri incelendiğinde 29'unun (%34,9) evre 1, 22'sinin (%26,5) evre 2, 17'sinin (%20,5) evre 3, 15'inin (%18) evre 4 olduğu tespit edildi.

Hastaların T evre'leri değerlendirildiğinde 33'ünün (%39,8) T1, 31'inin (%37,4) T2, 17'sinin (%20,5) T3, 2'sinin (%2,4) T4 olduğu saptandı.

Hastaların 38'ine (%45,8) cerrahi tedavi, birine (%1,2) RT, 24'üne (%28,9) cerrahi ve KT, 5'ine (%6) RT ve KT ve 15'ine (%18,1) cerrahi, RT ve KT uygulanmış olduğu saptandı.

Hastaların 54'ünde (%65,1) PD-1 gen reseptörü negatif, 29'unda (%34,9) pozitif olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların 29'unda (%34,9) PD-L1 negatif, 54'ünde (%65,1) PD-L1 pozitif olduğu tespit edildi.

Hastaların tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı incelendiğinde 28'inde (%33,7) negatif, 19'unda (%22,9) %5'ten az ve 36'sında (%43,4) %5'ten fazla olduğu saptandı.

Hastaların TIMH varlığı değerlendirildiğinde 18'inde (%21,7) fokal, 13'ünde (%15,7) ılımlı, 30'unda (%36,1) orta ve 22'sinde (%26,5) belirgin olduğu tespit edildi.

Hastaların TIMH'lerde PD-L1 boyanma oranı incelendiğinde dördünün (%4,8) negatif, 65'inin (%78,3) %5'ten az ve 14'ünün (%16,9) %5'ten fazla olduğu saptandı.

Hastaların KPS skoru değerlendirildiğinde 46 (%55,4) katılımcının <1, 37(%44,6) katılımcının >1 olduğu hesaplanmıştır.

Hastaların 53'ünde (%63,9) p16 negatif, 30'unda (%36,1) p16 pozitif olduğu tespit edildi.

Araştırmamıza dâhil olan hastaların takip süresi boyunca 29'unun (%34,9) hayatını kaybettiği, 54'ünde (%65,1) ölüm gerçekleşmediği saptanmıştır.

Ölüm gerçekleşme süresi ortalama $28,3 \pm 16,7$ ay olup ortancası 24 aydır (5 -72 ay).

Tablo 6: Hastalara Ait Tanımlayıcı Verilerin PD-1 Ekspresyonuna Göre Değerlendirilmesi

		PD-1 (-)	PD-1 (+)	p
Tümör Lokalizasyonu				0,007*
	Dudak	18 (47,4)	20 (52,6)	
	Dil	16 (76,2)	5 (23,8)	
	Orofarenks	20 (83,3)	4 (16,7)	
Yaş		58,4 $\pm$ 14,3	62,7 $\pm$ 11,8	0,169**
Cinsiyet				0,595*
	Kadın	14 (70)	6 (30)	
	Erkek	40 (63,5)	32 (36,5)	
Sigara				0,301*
	Yok	19 (73,1)	7 (26,9)	
	Var	35 (61,4)	22 (38,6)	
Alkol				0,369*
	Yok	40 (62,5)	24 (37,5)	
	Var	14 (73,7)	5 (26,3)	
Diferansiyasyon				0,843*
	Grade 1	20 (62,5)	12 (37,5)	
	Grade 2	24 (64,9)	13 (35,1)	
	Grade 3	10 (71,4)	4 (28,6)	

Servikal Metastaz				
	N0	40 (65,6)	21 (34,4)	0,870*
	N+	14 (63,6)	8 (36,4)	
Evre				
	Evre 1	15 (51,7)	14 (48,3)	0,048*
	Evre 2	17 (77,3)	5 (22,7)	
	Evre 3	9 (52,9)	8 (47,1)	
	Evre 4	13 (86,7)	2 (13,3)	
T Evresi				
	T1 ve T2	41 (64,1)	23 (35,9)	0,726*
	T3 ve T4	13 (68,4)	6 (31,6)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	22 (56,4)	17 (43,6)	0,120*
	Kombine Tedaviler	32 (72,7)	12 (27,3)	
TIMH'lerde PD-1 Boyanma oranı				
	Negatif	54 (100)	0	<0,001*
	Zayıf	0	20 (100)	
	Orta	0	9 (100)	
PD-L1 Ekspresyonu				
	Negatif	21 (72,4)	8 (27,6)	0,303*
	Pozitif	33 (61,1)	21 (38,9)	
Tümörde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif	20 (71,4)	8 (28,6)	0,519*
	%5'ten az	13 (68,4)	6 (31,6)	
	%5'ten fazla	21 (58,3)	15 (41,7)	
TIMH varlığı				
	Fokal	14 (77,8)	4 (22,2)	0,335*

	İlımlı	7 (53,8)	6 (46,2)	
	Orta	21 (70)	9 (30)	
	Belirgin	12 (54,5)	10 (45,5)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	46 (66,7)	23 (33,3)	0,546*
	%5'ten fazla	8 (57,1)	6 (42,9)	
KPS Skoru				
	<1	33 (71,7)	13 (28,3)	0,155*
	>1	21 (56,8)	16 (43,2)	
P16 Durum				
	Negatif	29 (54,7)	24 (45,3)	0,009*
	Pozitif	25 (83,3)	5 (16,7)	
Olay				
	Yaşam	33 (61,1)	21 (38,9)	0,303*
	Ölüm	21 (72,4)	8 (27,6)	
Zaman (Ay)		25,2±16,9	36,3±14	0,077***

P<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Ki kare uygulanmıştır. **: Student T testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır. (TIMH: Tümörü infiltre eden mononükleer hücre, KPS: kombine pozitif skor, RT: radyoterapi)

Hastalara ait tanımlayıcı veriler ile PD-1 ekspresyonu arası ilişki Tablo 6'de gösterilmiştir.

Tümör lokalizasyonu ile PD-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0,007). Yapılan post hoc analize göre dudak kanserlerinde PD-1 pozitifliği, dil ve orofarenks kanserlerine göre anlamlı oranda yüksektir.

Hastalık evresi ile PD-1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki (p=0,048) saptanmasına karşın yapılan post hoc analizde bu ilişkinin hangi grupta anlamlı bulunduğu tespit edilememiştir.

PD-1 ekspresyonu ile TIMH'lerde PD-1 pozitiflik oranı arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p<0,001$). Yapılan post hoc analize göre PD-1 ekspresyonu negatif olan hastalarda TIMH'lerde de PD-1 boyanması negatif iken, PD-1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda TIMH'lerde zayıf ve orta derece PD-1 pozitifliği saptandı.

P-16 ile PD-1 ekspresyonu arası ilişki incelendiğinde, P16 pozitif olan hastalarda PD-1 ekspresyonu anlamlı oranda düşük bulundu ($p=0,009$).

PD-1 ekspresyonu ile hastalara ait diğer tanımlayıcı veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Tablo 6).

Tablo 7: Hastalara Ait Tanımlayıcı Verilerin PD-L1 Ekspresyonuna Göre Değerlendirilmesi

		PD-L1 (-)	PD-L1 (+)	p
Tümör Lokalizasyonu				0,001*
	Dudak	5 (13,2)	23 (86,8)	
	Dil	11 (52,4)	10 (47,6)	
	Orofarenks	13 (54,2)	11 (45,8)	
Yaş		55±13,2	62,6±13,2	0,014**
Cinsiyet				0,595*
	Kadın	6 (30)	14 (70)	
	Erkek	23 (36,5)	40 (63,5)	
Sigara				0,126*
	Yok	6 (23,1)	20 (76,9)	
	Var	23 (40,4)	34 (59,6)	
Alkol				0,196*
	Yok	20 (31,3)	44 (68,8)	
	Var	9 (47,4)	10 (52,6)	
Diferansiyasyon				0,429*
	Grade 1	10 (31,3)	22 (68,8)	

	Grade 2	12 (32,4)	25 (67,6)	
	Grade 3	7 (50)	7 (50)	
Servikal Metastaz				
	N0	19 (31,1)	42 (68,9)	0,228*
	N+	10 (45,5)	12 (54,5)	
Evre				
	Evre 1	9 (31)	20 (69)	0,245*
	Evre 2	5 (22,7)	17 (77,3)	
	Evre 3	7 (41,2)	10 (58,8)	
	Evre 4	8 (53,3)	7 (46,7)	
T Evresi				
	T1 ve T2	18 (28,1)	46 (71,9)	0,017*
	T3 ve T4	11 (57,9)	8 (42,1)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	7 (17,9)	32 (82,1)	0,002*
	Kombine Tedaviler	22 (50)	22 (50)	
PD-1 Ekspresyonu				
	Negatif	21 (38,9)	33 (61,1)	0,303*
	Pozitif	8 (27,6)	21 (72,4)	
TIMH'lerde PD-1 boyanma oranı				
	Negatif	21 (38,9)	33 (61,1)	0,542*
	Zayıf	6 (30)	14 (70)	
	Orta	2 (22)	7 (77,8)	
Tümör dokusunda PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif	28 (100)	0	<0,001*
	%5'ten az	1 (5,3)	18 (94,7)	
	%5'ten fazla	0	36 (100)	

TIMH varlığı				
	Fokal	12 (66,7)	6 (33,3)	0,002*
	İlimli	6 (46,2)	7 (53,8)	
	Orta	4 (13,3)	26 (86,7)	
	Belirgin	7 (31,8)	15 (68,2)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	27 (39,1)	42 (60,9)	0,123*
	%5'ten fazla	2 (14,3)	12 (85,7)	
KPS Skoru				
	<1	29 (63)	17 (37)	<0,001*
	>1	0	37 (100)	
P16 Ekspresyonu				
	Negatif	22 (41,5)	31 (58,5)	0,095*
	Pozitif	7 (23,3)	23 (76,7)	
Olay				
	Yaşam	15 (27,8)	39 (72,2)	0,062*
	Ölüm	14 (48,3)	15 (51,7)	
Zaman (Ay)		24±18,6	32,4±14,3	0,082***

TIMH: Tümörü infiltrate eden mononükleer hücre, KPS: kombine pozitif skor, RT: radyoterapi.. P<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Ki kare uygulanmıştır. **: Student T testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tümör lokalizasyonu ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (p=0,001). Yapılan post hoc analize göre dudak kanserlerinde PD-L1 pozitifliği dil ve orofarenks kanserlerine göre anlamlı oranda yüksektir.

İleri yaştaki hastalarda PD-L1 pozitifliğinin daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (p=0,014).

Hastaların T evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir ilişki olduğu, buna göre erken evre (T1 ve T2) tümörlerde PD-L1 pozitiflik oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0,017).

Hastalara uygulanan tedavi şekli ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişki incelendiğinde tekli tedavi modalitesi (cerrahi veya RT) alan hastalarda PD-L1 pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,002).

Tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (p<0,001). Yapılan post hoc analize göre PD-L1 ekspresyonu negatif olan hastalarda tümör dokusunda da PD-L1 boyanması saptanmazken, hem PD-L1 pozitifliği %5'in altında, hem de %5'in üstünde olan hastalarda tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı pozitif saptandı.

Tümörü infiltre eden mononükleer hücre miktarı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,002). Yapılan post hoc analize göre TIMH miktarı ne kadar fazla ise PD-L1 pozitifliği o kadar yüksek gözlemlendi.

KPS skoru birden büyük olan hastaların tümünde PD-L1 ekspresyonu pozitif iken KPS skoru birin altında olan hastalarda çoğunlukla PD-L1 ekspresyonu negatifti (p<0,001).

PD-L1 ekspresyonu ile hastalara ait diğer tanımlayıcı veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Tablo 7).

Araştırmamıza dahil olan oral kavitede tümör tespit edilen katılımcıların PD-1 durumlarına göre parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 8'te gösterilmiştir.

Tablo 8: Oral kavite SHK klinik özellikleri ile PD-1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

		PD-1 (-)	PD-1 (+)	p
Yaş		59,6±15,3	63,5±12,4	0,302*
Cinsiyet				0,412**
	Kadın	10(66,7)	5 (33,3)	
	Erkek	24(54,5)	20 (45,5)	
Sigara				0,168**

	Yok	14 (70)	6 (30)	
	Var	20(51,3)	19 (48,7)	
Alkol				
	Yok	27(55,1)	22 (44,9)	0,494**
	Var	7 (70)	3 (30)	
Diferansiyasyon				
	Grade 1	12 (50)	12 (50)	0,326**
	Grade 2 veya Grade 3	22(62,9)	13 (37,1)	
Servikal Metastaz				
	N0	30 (60)	20 (40)	0,474**
	N+	4 (44,4)	5 (55,6)	
Evre				
	Evre 1 ve 2	23(56,1)	18 (43,9)	0,72**
	Evre 3 ve 4	11(61,1)	7 (38,9)	
T Evresi				
	T1 ve T2	27(55,1)	22 (44,9)	0,494**
	T3 ve T4	7 (70)	3 (30)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	20(55,6)	16 (44,4)	0,687**
	Kombine Tedaviler	14(60,9)	9 (39,1)	
TIMH'lerde PD-1 boyanma oranı				
	Negatif	34 (100)	0	<0,001**
	Zayıf veya Orta	0	25 (100)	
PD-L1 ekspresyonu				
	Negatif	11(68,8)	5 (31,3)	0,292**
	Pozitif	23(53,5)	20 (46,5)	
Tümör dokusunda PD-L1 Boyanma Oranı				0,622**

	Negatif	10(66,7)	5 (33,3)	
	%5'ten az	9 (60)	6 (40)	
	%5'ten fazla	15(51,7)	14 (48,3)	
TIMH miktarı				
	Fokal veya Ilımlı	11 (55)	9 (45)	0,77**
	Orta veya Belirgin	23 (59)	16 (41)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	28(59,6)	19 (40,4)	0,549**
	%5'ten fazla	6 (50)	6 (50)	
KPS Skoru				
	<1	19(65,5)	10 (34,5)	0,228**
	>1	15 (50)	15 (50)	
P16 Ekspresyonu				
	Negatif	20(48,8)	21 (51,2)	0,038**
	Pozitif	14(77,8)	4 (22,2)	
Olay				
	Yaşam	22 (55)	18 (45)	0,554*
	Ölüm	12(63,2)	7 (36,8)	
Zaman (Ay)		23,5±17	41,1±6,4	0,004***

(TIMH: Tümörü infiltrate eden mononükleer hücre, RT: Radyoterapi, KPS: Kombine pozitif skor) $P<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Student T testi uygulanmıştır. **: Ki kare testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır

PD-1 ekspresyonu ile TIMH'lerde PD-1 boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. PD-1 ekspresyonu negatif olan hastalarda TIMH'lerde de PD-1 boyanması negatif iken, PD-1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda TIMH'lerde zayıf ve orta derece PD-1 pozitifliği saptanmıştır ($p<0,001$).

Oral kavite SHK'lerinde PD-1 ve P16 ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,038$).

PD-1 ekspresyonu pozitif olan oral kavite SHK'lerde tanı aldıktan sonraki

yaşam süresi anlamlı olarak daha uzundur ($p=0,004$).

Oral kavite SHK'lerinde PD-1 ekspresyonu ile diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Araştırmamıza dahil olan orofarenks SHK'li hastaların klinik özellikleri ile PD-1 ekspresyonu arası ilişki Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Orofarenks SHK klinik özellikleri ile PD-1 ekspresyonu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

		PD-1(-)	PD-1(+)	p
Yaş		56,4±12,7	58±6,6	0,811*
Cinsiyet				1**
	Kadın	4 (80)	1 (20)	
	Erkek	16 (84,2)	3 (15,8)	
Sigara				1**
	Yok	5 (83,3)	1 (16,7)	
	Var	15 (83,3)	3 (16,7)	
Alkol				0,615**
	Yok	13 (86,7)	2 (13,3)	
	Var	7 (77,8)	6 (22,2)	
Diferansiyasyon				0,262**
	Grade 1	8 (100)	0	
	Grade 2 ve 3	12 (75)	4 (25)	
Servikal Metastaz				0,596**
	N0	10 (90,9)	1 (9,1)	
	N+	10 (76,9)	3 (23,1)	
Evre				0,615**
	Evre 1 ve 2	9 (90)	1 (10)	
	Evre 3 ve 4	11 (78,6)	3 (21,4)	

T Evresi				
	T1 ve T2	14 (93,3)	1 (6,7)	0,13**
	T3 ve T4	6 (66,7)	3 (33,3)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	2 (66,7)	1 (33,3)	0,437**
	Kombine Tedaviler	18 (85,7)	3 (14,3)	
TIMH'lerde PD-1 Boyanma Oranı				
	Negatif	20 (100)	0	<0,001**
	Zayıf veya Orta	0	4 (100)	
PD-L1 ekspresyonu				
	Negatif	10 (76,9)	3 (23,1)	0,596**
	Pozitif	10 (90,9)	1 (9,1)	
Tümör dokusunda PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif	10 (76,9)	3 (23,1)	0,596**
	%5'ten az veya %5'ten fazla	10 (90,9)	1 (9,1)	
TIMH miktarı				
	Fokal veya Ilımlı	10 (90,9)	1 (9,1)	0,596**
	Orta veya Belirgin	10 (76,9)	3 (23,1)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	18 (81,8)	4 (18,2)	1**
	%5'ten fazla	2 (100)	0	
KPS Skoru				
	<1	14 (82,4)	3 (17,6)	1**
	>1	6 (85,7)	1 (14,3)	
P16 Ekspresyonu				
	Negatif	9 (75)	3 (25)	0,59**

	Pozitif	11 (91,7)	1 (8,3)	
Olay				
	Yaşam	11 (78,6)	3 (21,4)	0,615**
	Ölüm	9 (90)	1 (10)	
Zaman (Ay)		27,5±17,4	5	0,108***

(TIMH: Tümörü infiltrate eden mononükleer hücre, KPS: kombine pozitif skor) $P<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Student T testi uygulanmıştır.

** : Ki kare testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Orofarenks SHK’lerde PD-1 ekspresyonu ile TIMH’lerde PD-1 boyanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. PD-1 ekspresyonu negatif olan hastalarda TIMH’lerde de PD-1 boyanması negatif iken, PD-1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda TIMH’lerde zayıf ve orta derece PD-1 pozitifliği saptanmıştır ($p<0,001$).

Orofarenks SHK’lerinde PD-1 ekspresyonu ile diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 9).

Araştırmamıza dâhil olan oral kavite SHK’li hastaların klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişki Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10: Oral kavite SHK klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

		PD-L1 (-)	PD-L1 (+)	p
Yaş		55,3±13,4	63,5±13,9	0,046*
Cinsiyet				1**
	Kadın	4 (26,7)	11 (73,3)	
	Erkek	12 (27,3)	32 (72,7)	
Sigara				0,793**
	Yok	5 (25)	15 (75)	
	Var	11 (28,2)	28 (71,8)	
Alkol				0,436**

	Yok	12 (24,5)	37 (75,5)	
	Var	4 (40)	6 (60)	
Diferansiyasyon				
	Grade 1	6 (25)	18 (75)	0,762**
	Grade 2 veya Grade 3	10 (28,6)	25 (71,4)	
Servikal Metastaz				
	N0	14 (28)	36 (72)	1**
	N+	2 (22,2)	7 (77,8)	
Evre				
	Evre 1 ve 2	9 (22)	32 (78)	0,212**
	Evre 3 ve 4	7 (38,9)	11 (61,1)	
T Evresi				
	T1 ve T2	10 (20,4)	39 (79,6)	0,018**
	T3 ve T4	6 (60)	4 (40)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	5 (13,9)	31 (86,1)	0,004**
	Kombine Tedaviler	11 (47,8)	12 (52,2)	
PD-1 ekspresyonu				
	Negatif	11 (32,4)	23 (67,6)	0,292**
	Pozitif	5 (20)	20 (80)	
TIMH'lerde PD-1 boyanma oranı				
	Negatif	11 (32,4)	23 (67,6)	0,292**
	Zayıf veya Orta	5 (20)	20 (80)	
Tümör dokusunda PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif	15 (100)	0	<0,001**
	%5'ten az veya %5'ten fazla	1 (2,3)	43 (97,7)	

TIMH miktarı				
	Fokal veya Ilımlı	9 (45)	11 (55)	0,027**
	Orta veya Belirgin	7 (17,9)	32 (82,1)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	16 (34)	31 (66)	0,025**
	%5'ten fazla	0	12 (100)	
KPS Skoru				
	<1	16 (55,2)	13 (44,8)	<0,001**
	>1	0	30 (100)	
P16 Ekspresyonu				
	Negatif	13 (31,7)	28 (68,3)	0,343**
	Pozitif	3 (16,7)	15 (83,3)	
Olay				
	Yaşam	7 (17,5)	33 (82,5)	0,016**
	Ölüm	9 (47,4)	10 (52,6)	
Zaman (Ay)		30,6±20	29,4±13,4	0,867***

(TIMH: Tümörü infiltrate eden mononükleer hücre, RT: radyoterapi) P<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Student T testi uygulanmıştır. **: Ki kare testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Oral kavite SHK'li hastalarda yaş ile PD-L1 ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir. Yaş ilerledikçe PD-L1 pozitifliği daha fazla görülmüştür (p=0,046).

PD-L1 ekspresyonu ile T evresi arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna göre erken evre (T1 ve T2) tümörlerde PD-L1 ekspresyonu daha yüksek orandadır (p=0,018).

Hastalara uygulanan tedavi şekli ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişki incelendiğinde tekli tedavi modalitesi (cerrahi veya RT) alan hastalarda PD-L1 pozitiflik oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,004).

Tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı ile PD-L1 ekspresyonu arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,001$). Buna göre PD-L1 ekspresyonu negatif olan hastalarda tümör dokusunda da PD-L1 boyanması saptanmazken, hem PD-L1 pozitifliği %5'in altında, hem de %5'in üstünde olan hastalarda tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı pozitif saptandı.

Tümörü infiltre eden mononükleer hücre miktarı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,027$). Buna göre TIMH miktarı ne kadar fazla ise PD-L1 pozitifliği o kadar yüksek gözlemlendi.

TIMH'lerde PD-L1 boyanma oranı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,025$). Buna göre PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda, TIMH'lerde PD-L1 boyanma oranının da yüksek olduğu izlenmiştir.

KPS skoru birden büyük olan hastaların tümünde PD-L1 ekspresyonu pozitif iken KPS skoru birin altında olan hastalarda çoğunlukla PD-L1 ekspresyonu negatifti ($p<0,001$).

PD-L1 ekspresyonu pozitif olan hastalarda sağkalım oranı anlamlı derecede bulunmuştur ($p=0,016$).

Oral kavite SHK'lerinde PD-L1 ekspresyonu ile diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 10).

Araştırmamıza dahil olan orofarenks SHK'li hastaların klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişki Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Orofarenks SHK klinik özellikleri ile PD-L1 ekspresyonu arası ilişkinin değerlendirilmesi

		PD-L1 (-)	PD-L1 (+)	p
Yaş		54,6±13,4	59±9,7	0,368*
Cinsiyet				0,630**
	Kadın	2 (40)	3 (60)	
	Erkek	11 (57,9)	8 (42,1)	
Sigara				0,061**

	Yok	1 (16,7)	5 (83,3)	
	Var	12 (66,7)	6 (33,3)	
Alkol				
	Yok	8 (53,3)	7 (46,7)	1**
	Var	5 (55,6)	4 (44,4)	
Diferansiyasyon				
	Grade 1	4 (50)	4 (50)	1**
	Grade 2 veya Grade 3	9 (56,3)	7 (43,8)	
Servikal Metastaz				
	N0	5 (45,5)	6 (54,5)	0,431**
	N+	8 (61,5)	5 (38,5)	
Evre				
	Evre 1 ve 2	5 (50)	5 (50)	1**
	Evre 3 ve 4	8 (57,1)	6 (42,9)	
T Evresi				
	T1 ve T2	8 (53,3)	7 (46,7)	1**
	T3 ve T4	5 (55,6)	4 (44,4)	
Tedavi				
	Cerrahi veya RT	2 (66,7)	1 (33,3)	1**
	Kombine Tedaviler	11 (52,4)	10 (47,6)	
PD-1 ekspresyonu				
	Negatif	10 (50)	10 (50)	0,596**
	Pozitif	3 (75)	1 (25)	
TIMH'lerde PD-1 Boyanma oranı				
	Negatif	10 (50)	10 (50)	0,596**
	Zayıf veya Orta	3 (75)	1 (25)	
Tümör dokusunda PD-L1-Boyanma Oranı				<0,001**

	Negatif	13 (100)	0	
	%5'ten az veya %5'ten fazla	0	11 (100)	
TIMH miktarı				
	Fokal veya Ilımlı	9 (81,8)	2 (18,2)	0,012**
	Orta veya Belirgin	4 (30,8)	9 (69,2)	
TIMH'lerde PD-L1 Boyanma Oranı				
	Negatif veya %5'ten az	11 (50)	11 (50)	0,482**
	%5'ten fazla	2 (100)	0	
KPS Skoru				
	<1	13 (76,5)	4 (23,5)	0,001**
	>1	0	7 (100)	
P16 ekspresyonu				
	Negatif	9 (75)	3 (25)	0,041**
	Pozitif	4 (33,3)	8 (66,7)	
Olay				
	Yaşam	8 (57,1)	6 (42,9)	1**
	Ölüm	5 (50)	5 (50)	
Zaman (Ay)		12,2±7,2	38,4±15,6	0,025***

(TIMH: Tümörü infiltre eden mononükleer hücre, RT: Radyoterapi, KPS: Kombine pozitif skor) $P<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir. *: Student T testi uygulanmıştır. **: Ki kare testi uygulanmıştır. ***: Mann Whitney U Testi uygulanmıştır.

Tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı ile PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). Buna göre PD-L1 ekspresyonu negatif olan hastalarda tümör dokusunda da PD-L1 boyanması saptanmazken, hem PD-L1 pozitifliği %5'in altında, hem de %5'in üstünde olan hastalarda tümör dokusunda PD-L1 boyanma oranı pozitif saptanmıştır.

Tümörü infiltre eden mononükleer hücre miktarı ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0,012$). Buna göre TIMH miktarı ne kadar

fazla ise PD-L1 pozitifliği o kadar yüksek gözlenmiştir.

KPS skoru birden büyük olan hastaların tümünde PD-L1 ekspresyonu pozitif iken KPS skoru birin altında olan hastalarda çoğunlukla PD-L1 ekspresyonu negatiftir ($p<0,001$)

Orofarenks SHK'lerinde PD-L1 ve P16 ekspresyonu arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0,041$).

PD-L1 ekspresyonu pozitif olan orofarenks SHK'lerde tanı aldıktan sonraki yaşam süresi anlamlı olarak daha uzundur ($p=0,025$).

Orofarenks SHK'lerinde PD-L1 ekspresyonu ile diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir (Tablo 11).

SAĞKALIM ANALİZLERİ

Tablo 12: Sağkalım Analiz Tablosu

Kaplan Meier Analizi	Toplam Sayı	Gerçekleşen Ölüm	Sağkalan		p
			Sayı	Yüzde	
Tümör Lokalizasyonu					0,035
Dudak	38	8	30	%78,9	
Dil	21	11	10	%47,6	
Orofarenks	24	10	14	%58,3	
Yaş Grup					0,084
<40	6	2	4	%66,7	
40-60	29	6	23	%79,3	
>60	48	21	27	%56,3	
Cinsiyet					0,923
Kadın	20	7	13	%65	
Erkek	63	22	41	%65,10	
Sigara					0,417
Yok	26	11	15	%57,7	
Var	57	18	39	%68,4	
Alkol					0,486
Yok	64	21	43	%67,2	

Var	19	8	11	%57,9	
Diferansiyasyon					0,025
Grade 1	32	6	26	%81,3	
Grade 2	37	16	21	%56,8	
Grade 3	14	7	7	%50,0	
Servikal Metastaz					0,077
N0	61	18	43	%70,5	
N+	22	11	11	%50,0	
Evre					0,004
Evre 1	29	4	25	%86,2	
Evre 2	22	7	15	%68,2	
Evre 3	17	9	8	%47,1	
Evre 4	15	9	6	%40,0	
T Evresi					0,001
T1	33	6	27	%81,8	
T2	31	14	17	%54,8	
T3	17	7	10	%58,8	
T4	2	2	0	%0,0	
Tedavi					P<0,001
Cerrahi	38	7	31	%81,6	
RT	1	0	1	%100,0	
Cerrahi ve KT	24	9	15	%62,5	
Cerrahi, KT ve RT	15	8	7	%46,7	
KT ve RT	5	5	0	%0,0	
PD-1 Ekspresyonu					0,274
Negatif	54	21	33	%61,1	
Pozitif	29	8	21	%72,4	
PD-1 Tümör Mononükleer Hücre					0,32
Negatif	54	21	33	%61,1	
Zayıf	20	7	13	%65,0	
Orta	9	1	8	%88,9	
PD-L1					0,029

Negatif	29	14	15	%51,7	
Pozitif	54	15	39	%72,2	
Tümörde PD-L1 Boyanma Oranı					0,029
Negatif	28	14	14	%50,0	
%5'ten az	19	3	16	%84,2	
%5'ten fazla	36	12	24	%66,7	
TIMH Miktarı					0,028
Fokal	18	10	8	%44,4	
İlımlı	13	6	7	%53,8	
Orta	30	9	21	%70,0	
Belirgin	22	4	18	%81,8	
TIMH PD-L1 Boyanma Oranı					0,031
Negatif	4	3	1	%25,0	
%5'ten az	65	21	44	%67,7	
%5'ten fazla	14	5	9	64,3%	
KPS Skoru					0,564
<1	46	17	29	%63,0	
>1	37	12	25	%67,6	
P16 Durum					0,453
Negatif	53	20	33	%62,3	
Pozitif	30	9	21	%70,0	

Tümör lokalizasyonu dudak, dil ve orofarenks olan hastaların sağkalım hızlarını sırasıyla %78,9, %47,6 ve %58,3 olarak tespit edilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (long rank=6,706, p=0,035). Yapılan post hoc analize göre bu anlamlı istatistiksel fark tümör lokalizasyonu dudak ve dil olan hastalardan kaynaklanmaktadır (Tablo 12).

Grade 1,2 ve 3 hastaların sağkalım hızının %81,3, %56,8 ve %50 olduğu tespit edilmiş olup, Grade 1 ve Grade 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (long rank= 7,387, p=0,025 (Tablo 12).

Evre 1 hastaların sağkalım hızının %86,2, evre 2'de %68,2, evre 3'te %47,1, evre 4'te %40 olduğu tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (long rank= 13,411, p=0,004). Yapılan analize göre istatistiksel anlamlılık

evre 1 ve evre 3, evre 1 ve evre 4 arasındaki istatistiksel farktan kaynaklanmaktadır (Tablo 12).

T1 hastalarda sağkalım hızının %81,8, T2 hastalarda sağkalım hızının %54,8, T3 hastalarda sağkalım hızının %58,8, T4 hastalarda sağkalım hızının %0 olduğu tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (long rank= 15,689, p=0,001). Yapılan analize göre istatistiksel anlamlılığın T1 ve T4 grupları ve T3 ve T4 grupları arasındaki istatistiksel farktan kaynaklandığı hesaplanmıştır (Tablo 12).

Cerrahi uygulanmış olan hastalarda sağkalım hızı %81,6, RT uygulanmış hastalarda sağkalım hızı %100, cerrahi ve KT uygulanmış hastalarda sağkalım hızı %62,5, cerrahi, KT ve RT uygulanmış hastalarda sağkalım hızı %46,7, KT ve RT uygulanmış hastalarda sağkalım hızı %0 olarak hesaplanmış gruplar arası sağkalım hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (long rank= 25,447, p<0,001). Yapılan analizde istatistiksel anlamlı farkın sadece cerrahi uygulanan grupla cerrahi, KT ve RT uygulanan grup, sadece cerrahi uygulanan grupla KT ve RT uygulanan grup, cerrahi ve KT uygulanan grupla KT ve RT uygulanan grup arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır (Tablo 12).

PD-L1 ekspresyonu negatif olan hastalarda sağkalım hızının %51,7, PD-L1 pozitif olan hastalarda sağkalım hızının %72,2 olduğu tespit edilmiş olup bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (long rank= 4,778, p=0,029). PD-L1 pozitif hastalarda sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tümörü infiltre eden mononükleer hücre miktarı fokal olan hastalarda sağkalım hızı %44,4, ılımlı olan hastalarda sağkalım hızı %53,8, orta olan hastalarda sağkalım hızı %70, belirgin olan hastalarda sağkalım hızı %81,8 olarak hesaplanmış gruplar arası sağkalım hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (long rank= 9,113, p=0,028). Yapılan analize göre TIMH miktarı arttıkça sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

TIMH'lerde PD-L1 boyanması negatif olan hastalarda sağkalım hızının %25, TIMH PD-L1 boyanması pozitif olan hastalarda sağkalım hızının %65 olduğu görülmüş olup TIMH de PDL-1 boyanma oranı arttıkça sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur. (long rank= 6,964, p=0,031) (Tablo 12).

Sağkalım oranına etki edenler arasında yapılan univariate ve multivariate analizde hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara ve alkol kullanımı, servikal lenf nodu, PD-1 pozitifliği ve TIMH da PD-1 ekspresyon durumu, HPV pozitifliği/negatifliği istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Tablo 12).

Tablo 13: Sağkalımı Etkileyen Risk Faktörleri İçin Oluşturulan Modelin Uyumu

-2 Log Likelihood	Ki Kare Değeri	df	Sig.
219,131	33,287	6	<0,001

Sağkalımı etkileyen risk faktörleri için oluşturulan modelin uyumu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Ki kare değeri: 33,287, $p<0,001$).

Tablo 14: Sağkalımı Etkileyen Risk Faktörleri (multivaryant analiz)

	RR	%95 GA		p
		Düşük	Yüksek	
Evre (Referans Kategori: Evre 1)				0,025
Evre 2 vs Evre 1	0,88	0,1	4,2	0,883
Evre 3 vs Evre 1	4,08	1,1	14,3	0,028
Evre 4 vs Evre 1	4,4	1,6	16,9	0,029
Tedavi (Referans Kategori: Cerrahi veya RT)				0,003
Cerrahi ve KT vs Cerrahi veya RT	1,5	0,5	4,3	0,409
Cerrahi, KT ve RT vs Cerrahi veya RT	1,6	0,5	5,1	0,416
RT ve KT vs Cerrahi veya RT	18,8	3,9	89,7	<0,001

(RR: Hazard oranı ile gösterilen relatif risk, GA: Güven Aralığı, $p<0,05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edilmiştir ve sadece modelde kalan değişkenler için verilmiştir.)

Evre 3 ve Evre 4; Evre 1'den sırasıyla 4,08 (1,1-14,3) ($p=0,028$) ve 4,4 (GA:1,6-16,9) ($p=0,029$) kat fazla dönemsel ölüm riski getirmektedir.

RT ve KT kombine tedavi; Cerrahi veya RT tedavilerinden sırasıyla 18,8 3,9-89,7) ($p<0,001$) kat fazla dönemsel ölüm riski getirmektedir.



5- TARTIŞMA

Oral kavite kanserleri tüm baş boyun kanserlerinin %14'ünü oluşturmaktadır. Verilere göre ortalama tanı konma yaşı 61 olup hastaların çoğunluğu erkeklerden oluşmaktadır. En sık görülen histopatoloji skuamöz hücreli karsinomdur.

Bugüne kadar PD-1/PD-L1 blokajının BBSHK'de tümör büyümesini azalttığı ve kalıcı tümör gerilemesi sağladığı gösterilmiştir. (35,38) Baş boyun kanserlerinden, oral kavite ve orofarenks kanserleri için immün kontrol noktalarını hedef alan monoklonal antikör araştırmaları ve PD-1/PD-L1 yolağının bu tümörlerin davranışına etkisini ortaya koymak için ek araştırmalar yapılmaya devam etmektedir. Normal koşullarda özellikle sitotoksik T hücrelerde bulunan PD-1 immün kontrol noktası olarak işlev gören bir proteindir ve 2 ligandı vardır: PD-L1 ve PD-L2. PD-1 reseptör-ligand etkileşimi, immün kontrolü baskılamak için tümör dokuları tarafından kullanılan ana bir yoldur. Böylece PD-L1, tümörde ve çevresindeki immün hücrelerde eksprese edilmeye başlar ve sonra T hücre proliferasyonu ve yaşam süresini azaltan inhibitör bir sinyal üretilir. PD-L1'in tümör hücrelerinde ve tümör mikroçevresinde fazla eksprese edilmesi tümörün immün yanıtta rahatça kaçabileceği anlamına gelir (32). Küçük hücreli akciğer karsinomu, üçlü negatif meme karsinomu, melanom, renal hücreli karsinom, ürotelyal karsinom, mide ve gastroözofageal karsinom, kolorektal karsinom, hepatoselüler karsinom ve endometriyal karsinomun PD-L1 ekspresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48).

Bu çalışmada immünohistokimyasal metotla oral kavite ve orofarenks kanseri hastalarına ait preparatlarda tümör dokusunda PD-1 ve PD-L1 ekspresyon düzeyi, tümörü infiltre eden mononükleer hücre miktarı ve bu hücrelerin PD-1 ve PD-L1 boyanma oranlarına bakıldı. Oral kavite ve orofarenks SHK'nın klinik özellikleri ile PD-1 ve PD-L1 arası ilişki değerlendirildi. Ek olarak p16 pozitifliği ile PD-1/PD-L1 ekspresyonu arası ilişki incelendi. Çalışmaya dâhil edilen hastaların histopatolojik ve klinik özelliklerinin sağkalıma etkisi belirlendi.

Literatür de BBSHK 'de pozitif PDL-1 ekspresyon oranları %46,4 ila %100 arasında bildirmiştir. (49-52) Cho ve ark. OSHK vakalarının %87'sinin (39/45), Lin ve ark. %43.6'sının, Maruse ve ark. ise %64.9'unun pozitif PD-L1 ekspresyonu,

%61.9'unun ise pozitif PD-1 ekspresyonu gösterdiğini belirtmiştir (48,49,53). Biz de çalışmamızda Maruse ve ark.na benzer olarak oral kavite ve orofarenks SHK'lerde PD-L1 pozitiflik oranını %65,1 olarak saptadık. Literatürdeki farklı ekspresyon oranlarının sebeplerinden biri PD-1 ve PD-L1 pozitifliği için alınan cut-off değerlerinin farklılığı ve immünohistokimyasal boyama için değişik antikorların kullanılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmalarda toplam hasta sayılarının değişkenliği ve PD-L1 pozitifliği için bazı çalışmalarda sadece membranöz boyanma pozitif kabul edilirken bazı çalışmalar da membranöz ve sitoplazmik boyanmanın da pozitif kabul edilmesi bu farklı oranların nedenlerindendir.

Literatürde oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ile sağkalım ve prognoz arası ilişki tartışmalıdır. Literatüre göre tümör hücrelerinde yüksek PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunun bazı tümör tiplerinde kötü prognoz ve sağkalım ile korele olduğu ve bazılarında ise daha iyi sonuç elde edildiği bulunmuştur. Bu değişkenliğin sebepleri hastalığın evresi ve immünojenikliği, alternatif direnç mekanizmaları ve PD-1 ve PD-L1 antikorunun boyanmalarındaki çeşitlilikten kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalar oral kavite kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu yüksek olanlarda sağkalım oranının daha düşük olduğunu bildirmiştir (49, 50). Ukpo ve ark. orofarengeal skuamöz hücreli karsinom da PD-L1 ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (51). He ve ark. da OSHK'de PD-L1 ekspresyonu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığını belirtmişlerdir (54). Yakın zamanda yapılan 2 adet meta-analiz çalışmasında PD-L1 ekspresyonu ile baş ve boyun SHK'lerde sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (55,56).

Chen ve ark. BBSHK'lerde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ile sağkalım arasında pozitif ilişki saptamış ve rekürrens daha düşük olduğunu belirtmiştir (61). Tang ve ark.nın yaptıkları meta-analiz de tümör dokusunda PD-L1 ekspresyonunun yüksek olduğu orofarenks kanserlerinde hastalıksız sağkalım oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (57).

Bizim çalışmamızda oral kavite ve orofarenkste tümör dokusunda PD-L1 pozitifliği ile sağkalım arasında pozitif bir ilişki saptandı. PD-L1 ekspresyonu pozitif olan orofarenks SHK'lerde tanı aldıktan sonraki yaşam süresi de anlamlı olarak daha

uzun bulundu. Tümör dokusunda ve TIMH'lerde PD-1 pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Araştırmaya dâhil olan hastaların PD-1 ve PD-L1 pozitiflik durumuna göre tümör evre ve lokalizasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi. Dudak kanserlerinde PD-1 ve PD-L1 pozitifliği dil ve orofarenks kanserlerine göre anlamlı oranda yüksek bulundu. Erken evre (T1 ve T2) tümörlerde PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu daha yüksek oranda bulundu. Yaş ilerledikçe PD-L1 pozitifliği daha fazla görülmüştür. Tekli tedavi modalitesi (cerrahi veya RT) alan hastalarda PD-L1 pozitiflik oranı da anlamlı olarak yüksek bulundu. Ölüm gerçekleşen kişilerin takip süre ortalaması oral kavitede PD-1 ve orofarenkste ise PD-L1 pozitif olanlarda anlamlı oranda yüksek bulundu. Chen. ve ark. da yaptıkları çalışmada PD-L1 ekspresyonunu oral kavite kanserlerinde diğer baş boyun kanserlerine göre daha yüksek bulmuş olup BBSHK'ları alt gruplara ayırmamışlardır. Hastalık evresi ve yaş ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (61). Maruse ve ark. ise yaptıkları çalışmada OSHK'da tümör evresi ve lokalizasyonu, yaş ve grade ile PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunun arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (53). Cho ve ark. da OSHK'da yaş ve tümör evresi ile PD-L1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (49). Ayrıca Straub ve ark. da OSHK'larda tümör evresi ve yaş ile PD-L1 ve PD-1 ekspresyonunun arasında anlamlı ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (50).

Baş boyun SHK'lerinde PD-L1 ekspresyonu ve lenf nodu metastazı ilişkisi de tartışma konusudur. Straub ve ark. OSHK'larda PD-L1 ekspresyonu ile tanı anında nodal metastaz varlığı, rekürrens gelişimi ve tümör ilişkili ölüm arasında belirgin bir ilişki saptamıştır ($p=0,009$, $p=0,05$ vs $p=0,01$) (50). Ukpo ve ark. ise orofarengeal skuamöz hücreli karsinom-da PD-L1 ekspresyonu ile servikal lenf nodu metastazı arasında ilişki olmadığını, fakat PD-L1 ekspresyonu ile uzak metastaz arasında anlamlı bir ilişki bulunduğunu belirtmişlerdir (51). Maruse ve ark. her ne kadar PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu ile histolojik özellikler arasında anlamlı bir ilişki olmadığını belirtse de hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizde yüksek PD-L1/PD-1 ekspresyonunun servikal lenf nodu metastazı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve OSHK'li hastalarda servikal lenf nodu metastazı açısından bağımsız prediktif faktör olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Yine aynı çalışmada PD-1 ve PD-L1'in

birlikte ekspresyonunun OSHK hastalarında kötü prognoz ile korele olduğu belirtilmiştir (53). Cho ve ark. ise OSHK'da servikal lenf nodu metastazı ile PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir (49).

Çalışmamızda oral kavite ve orofarenks kanserlerinde tümörün diferansiyasyon derecesi ve servikal lenf nodu metastazı ile PD-1 ve PD-L1 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

İnsan papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonu, orofarinks skuamöz hücreli karsinomların etyopatogenezinde önemli bir rol oynar. Bu tümörlerde HPV tespiti pozitif bir prognostik belirteçtir. İmmünohistokimyasal olarak tespit edilen p16 protein ekspresyonu, HPV enfeksiyonunun bir belirteçidir. Orofaringeal karsinomdan farklı olarak oral karsinomda HPV/p16 pozitifliğinin prognostik önemi ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (60). Literatürde HPV pozitif oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu ile ilgili bazı çalışmalar mevcuttur (54,58-61). He ve ark.nın OSHK'li 1135 hastayı kapsayan meta-analizinde HPV pozitif hastalarda HPV negatif hastalara göre PD-L1 pozitifliği bariz olarak yüksek saptanmıştır (54).

Hong ve ark. da HPV-pozitif orofarenks kanserinin PD-L1 pozitiflik oranını HPV-negatif orofarenks kanserine göre anlamlı derecede daha yüksek olarak belirtmiştir (%85,2'ye karşı %57,1, $p<0,05$). Orofarenks kanseri hastaları iki gruba ayrılmış olup, HPV negatif/PD-L1 negatif hastalarda HPV pozitif/PD-L1 pozitif hastalara göre lokal nüks gelişme olasılığı daha fazla ve sağkalım oranı daha az bulunmuştur (58). Bizim çalışmamızda da p16 pozitif orofarenks SHK'lerde PD-L1 pozitifliği anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Ancak oral kavite SHK'lerinde PD-L1 ve P16 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır

Tümörü infiltre eden mononükleer hücreler, tümör dokusu içine infiltrasyon yapan lenfositler olarak tanımlanmaktadır. Yang ve ark. yaptıkları meta-analizde PD-L1'in, TIMH'ler ve tümör hücreleri arasındaki dinamik ilişkiyi düzenlemede bağışıklık bekçisi olarak görev yaptığını, bundan dolayı sağkalım için potansiyel bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (55). Hong ve ark.nın çalışmasında orofarenks kanserlerinde PD-L1 pozitifliği ile TIMH varlığı arasında pozitif bir ilişki saptanmış, hem PD-L1, hem de TIMH oranının yüksekliği iyi prognoz ile

ilişkilendirilmiştir (58). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde TIMH miktarı ile PD-L1 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu. TIMH miktarı ve TIMH'lerde PD-L1 pozitifliği ile sağkalım oranı arasında da pozitif ilişki saptandı.

Hong ve ark yaptıkları çalışmaya göre yaş, T evresi, sağkalım için önemli bir prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (58). Adamski LJ ve ark. 'da yaptıkları çalışma da oral kavite kanserlerinde univariate analizde tümörlerin kötü diferansiyasyonu, servikal lenf nodu metastazının sağkalım oranını azaltırken, erken evre ve T evresinde sağkalım oranının daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Tümör lokalizasyonu ile sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark saptanamamıştır (62). Ayrıca Chen ve ark. da T evresi, lenf nodu metastazını, tümör diferansiyasyonunu BBSHK'li hastalarda sağkalımı etkileyen prognostik değişkenler olarak belirtmiştir (61).

Bizim çalışmamızda sağkalım ile ilişkili bulunan diğer klinikopatolojik faktörler tümör lokalizasyonu, diferansiyasyon derecesi, hastalık evresi ve T evresi idi. Buna göre; dudak, dil ve orofarenks kanseri grupları arasında dudak kanserlerinde sağkalım oranının daha yüksek olduğu görülmüştür. Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça, T evresi ve hastalık evresi ilerledikçe sağkalım oranının düştüğü görülmüştür. Tedavi olarak KT + RT alan hastaların cerrahi veya cerrahi±RT/ KT alan gruba göre sağkalım oranı anlamlı düşük bulunmuştur.

Bu çalışmanın limitasyonları;

1- Tümör dokusunda yapılan immünohistokimyasal boyama için “tissue microarray” yöntemi kullanılmıştır, bu nedenle kullanılan doku örnekleri bütün tümör dokusunu temsil etmeyebilir. Bu durum özellikle PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde önemlidir çünkü bazı tümörlerde tümör hücrelerinin sadece küçük bir kısmında PD-L1 pozitifliği söz konusudur (58).

2- Hasta sayısının azlığı nedeniyle oral kavite kanserleri olarak sadece dudak ve dil kanserleri incelenebilmiştir. Ayrıca hem oral kavite hem orofarenks SHK'lerde T evresi ileri olan hasta sayısı yetersizdir. Bu nedenle ileri evre kanserlerde PD-1/PD-L1 ekspresyonu literatüre göre daha düşük saptanmış olabilir.

3- Bu çalışmada PD-1/PD-L1 ekspresyonunun değerlendirilmesinde sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir. Literatüre baktığımızda sadece membranöz PD-L1 boyanmasının pozitif kabul edildiği

Çalışmalarda PD-L1 pozitifliği ile prognoz arasında negatif korelasyon mevcuttur, membran ve/veya sitoplazmada PD-L1 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği çalışmalarda ise aynı prognostik etki saptanmamıştır (63).

4- Çalışmanın retrospektif natürü ve hasta takip verilerinin yetersiz dokümentasyonu nedeniyle hastalıksız sağkalım, ilerlemesiz sağkalım gibi spesifik sağkalım parametreleri değeriendirilememiştir.



6- SONUÇLAR

Bu çalışmada oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1 ekspresyon oranı %65,1 olarak saptanmıştır. PD-1 ve PD-L1 ekspresyonunun tümör lokalizasyonuna göre değişebildiği ve ekspresyon paterninin tümör evresi, genel sağkalım ve tedavi modaliteleri üzerinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Buna göre PD-L1 ekspresyonu ileri yaş grubunda ve dudak yerleşimli tümörlerde, PD-1 ekspresyonu ise erken evre ve yine dudak yerleşimli tümörlerde daha fazladır. Ayrıca TIMH miktarı yüksek olan tümörlerde ve HPV ilişkili orofarenks kanserlerinde PD-L1 ekspresyonu daha fazladır.

PD-1/PD-L1 yolağının genel sağkalım üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde; tümör dokusunda ve/veya TIMH'lerde PD-L1 pozitifliğinin yüksek olduğu vakalarda genel sağkalım oranı daha yüksektir. Ancak PD-1 pozitifliğinin genel sağkalıma etkisi bulunmamaktadır. Bu bulgular ışığında oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1 pozitif TIMH oranının prognostik bir marker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür.

Genel sağkalıma etki eden diğer faktörler; tümör lokalizasyonu, diferansiyasyon oranı, T evresi ve hastalık evresidir. Dudak yerleşimli, düşük histolojik gradeli, T evresi düşük (T1-T2) ve erken evre (evre I-II) tümörlerde genel sağkalım oranı daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamız oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-1, PD-L1 ve p16 ekspresyonunun genel sağkalım da dâhil olmak üzere klinikopatolojik parametreler üzerindeki etkilerini ortaya koymuştur. Bu yönüyle gelecekte immünoterapotik ajanların rutin tedavide yer alabilmesi için oral kavite ve orofarenks kanserlerinde PD-L1/PD-1 sinyal yolağının daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunduğumuza inanmaktayız.

Tüm oral kavite kanser tiplerini ve ileri evre tümörleri de içeren daha geniş hasta serileri ile yapılacak kohort çalışmalarının literatürdeki tutarsızlıkların çözümlenmesinde yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

7- KAYNAKÇA

- 1- Haddad RI, Shin DM. Recent advances in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359:1143-54. doi: 10.1056/NEJMra0707975.
- 2- Mohan SP, Bhaskaran MK, George AL, Thirutheri A, Somasundaran M, Pavithran A. Immunotherapy in Oral Cancer. *J Pharm Bioallied Sci*. 2019 May;11(Suppl 2): S107-S111. doi: 10.4103/JPBS.JPBS_31_19. PMID: 31198321; PMCID: PMC6555318.
- 3-Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 4th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2005;2:1717-57.
- 4- Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 4th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2005;2:1578-1617.
- 5-Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1995 Mar 16;332(11):712-7. doi: 10.1056/NEJM199503163321104. PMID: 7854378.
- 6- Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya S, Johnson N, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesions of the oral cavity in U.K. subjects: A novel method of detection. *Oral Oncol*. 1998.
- 7-Hafkamp HC, Manni JJ, Speel EJM. Role of human papillomavirus in the development of head and neck squamous cell carcinomas. In: *Acta Oto-Laryngologica*. 2004.
- 8-Koch WM, Lango M, Sewell D, Zahurak M, Sidransky D. Head and neck cancer in nonsmokers: a distinct clinical and molecular entity. *Laryngoscope*. 1999 Oct;109(10):1544-51. doi: 10.1097/00005537-199910000-00002. PMID: 10522920.
- 9-Ju DMC. On the etiology of cancer of the lower lip. *Plast Reconstr Surg*. 1973.
- 10-Wurman LH, Adams GL, Meyerhoff WL. Carcinoma of the lip. *Am J Surg* 1975;130:470-474.
- 11-Baden E. Prevention of cancer of the oral cavity and pharynx. *CA Cancer J Clin* 1987;37:49-62.
- 12-Munck K, Goldberg AN. HIV and head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol ,Head and Neck Surg* 2002;10:85-90.
- 13- Koç C, Akyol MU, Celikkanat S, Cekiç A, Ozdem C. Role of suprahyoid neck dissection in the treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997 Sep;106(9):787-9. doi: 10.1177/000348949710600915. PMID: 9302914.
- 14-Baker SR. Current management of cancer of the lip. *Oncology (Williston Park)*. 1990 Sep;4(9):107-20; discussion 122-4. PMID: 2145016.

- 15-Eicher SA, Overholt SM, el-Naggar AK, Byers RM, Weber RS. Lower gingival carcinoma. Clinical and pathologic determinants of regional metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996 Jun;122(6):634-8. doi: 10.1001/archotol.1996.01890180042011. PMID: 8639295.
- 16-Goldenberg D, Ardekian L, Rachmiel A, Peled M, Joachims HZ, Laufer D. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head Neck.* 2000 Mar;22(2):190-4. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(200003)22:2<190:aid-hed12>3.0.co;2-o. PMID: 10679909.
- 17-Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck.* 1997 Jan;19(1):14-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0347(199701)19:1<14:aid-hed3>3.0.co;2-y. PMID: 9030939.
- 18-Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg.* 1993 Oct;166(4):360-5. doi: 10.1016/s0002-9610(05)80333-2. PMID: 8214293.
- 19-Huang CJ, Chao KS, Tsai J, Simpson JR, Haughey B, Spector GJ, Sessions DG. Cancer of retromolar trigone: long-term radiation therapy outcome. *Head Neck.* 2001 Sep;23(9):758-63. doi: 10.1002/hed.1108. PMID: 11505486.
- 20-Shaha AR, Spiro RH, Shah JP, Strong EW. Squamous carcinoma of the floor of the mouth. *Am J Surg.* 1984 Oct;148(4):455-9. doi: 10.1016/0002-9610(84)90369-6. PMID: 6486312.
- 21-Rodgers LW Jr, Stringer SP, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ, Million RR. Management of squamous cell carcinoma of the floor of mouth. *Head Neck.* 1993 Jan-Feb;15(1):16-9. doi: 10.1002/hed.2880150104. PMID: 8416850.
- 22-Alkan Z, Başaran B, Gürbüz MK, Süslü N, Ünal OF et al. Oral Kavite ve Hastalıkları. Editor Metin Önerci. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2021 Güneş Tıp Kitabevleri ss:125-146.
- 23-Bloom ND, Spiro RH. Carcinoma of the cheek mucosa: a retrospective analysis. *Am J Surg.* 154:411-414,1987.
- 24-Yorozu A, Skyes AJ, Slevin NJ. Carcinoma of the palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases. *Oral Oncol* 2001;37:493-497.
- 25- Alkan Z, Başaran B, Gürbüz MK, Süslü N, Ünal OF et al. Orofarenks ve Hipofarenks Hastalıkları. Editor Metin Önerci. Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2021. Güneş Tıp Kitabevleri ss:147-165.
- 26- Cummings CW, Flint PW, Harker LA, Haughey BH, Richardson MA, Robbins KT et al. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 4th ed. Mosby, Inc, Philadelphia 2005;2:1740-54.
- 27-Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Curr Oncol Rep.* 2019 Apr 17;21(6):52. doi: 10.1007/s11912-019-0799-x. PMID: 30997577; PMCID: PMC6528815.

- 28-Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J*. 1992 Nov;11(11):3887-95. doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x. PMID: 1396582; PMCID: PMC556898.
- 29- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020 Mar 1;10(3):727-742. PMID: 32266087; PMCID: PMC7136921.
- 30- Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677–704. doi: 10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331.
- 31- Tsushima F, Tanaka K, Otsuki N, Youngnak P, Iwai H, Omura K, et al. Predominant expression of B7-H1 and its immunoregulatory roles in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2006;42:268-74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.07.013.
- 32- Ritprajak P, Azuma M. Intrinsic and extrinsic control of expression of the immunoregulatory molecule PD-L1 in epithelial cells and squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2015;51:221-8.
- 33-Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whiteside TL. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2018;24:896-905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
- 34- Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol*. 2017;35:1542-9. doi: 10.1200/JCO.2016.70.1524.
- 35-Rasmussen JH, Lelkaitis G, Håkansson K, Vogelius IR, Johannesen HH, Fischer BM, et al. Intratumor heterogeneity of PD-L1 expression in head and neck squamous cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2019;120:1003-6. doi: 10.1038/s41416-019-0449-y.
- 36- Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2009;15:6758-62.
- 37-Segal NH, Ou SI, Balmanoukian A, Fury MG, Massarelli E, Brahmer JR, et al. Safety and efficacy of durvalumab in patients with head and neck squamous cell carcinoma: results from a phase I/II expansion cohort. *Eur J Cancer*. 2019;109:154-61. doi: 10.1016/j.ejca.2018.12.029.1016/j.oraloncology.2014.11.014.
- 38-Cerovac Z, Sarcevic B, Kralj Z, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) type 6, 16 and 18 in head and neck squamous cell carcinomas by in situ hybridization. *Neoplasma* 1996;43:185-94.
- 39-El-Naggar AK, Westra WH. P16 expression as a surrogate marker for HPV-related oropharyngeal carcinoma: a guide for interpretative relevance and consistency. *Head Neck* 2012;34:459-61.
- 40- Rampias T, Pectasides E, Prasad M, Sasaki C, Gouveris P, Dimou A, et al. Molecular profile of head and neck squamous cell carcinomas bearing p16 high phenotype. *Ann Oncol*. 2013 Aug;24(8):2124-31. doi: 10.1093/annonc/mdt013. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23406730.

- 41- Tan YS, Sansanaphongpricha K, Xie Y, Donnelly CR, Luo X, Heath BR, et al. Mitigating SOX2-potentiated immune escape of head and neck squamous cell carcinoma with a STING-inducing nanosatellite vaccine. *Clin Cancer Res*. 2018;24:4242-55. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2807.
- 42- Rice AE, Latchman YE, Balint JP, Lee JH, Gabitzsch ES, Jones FR. An HPV-E6/E7 immunotherapy plus PD-1 checkpoint inhibition results in tumor regression and reduction in PD-L1 expression. *Cancer Gene Ther*. 2015;22:454-62. doi: 10.1038/cgt.2015.40.
- 43- Massarelli E, William W, Johnson F, Kies M, Ferrarotto R, Guo M, et al. Combining immune checkpoint blockade and tumor-specific vaccine for patients with incurable human papillomavirus 16-related cancer: a phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:67-73. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4051.
- 44- Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of checkMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol*. 2018; 81:45-51. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.
- 45- Colevas AD, Bahleda R, Braithe F, Balmanoukian A, Brana I, Chau NG, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2018; 29:2247-53. doi: 10.1093/annonc/mdy411.
- 46- Schneider S, Kadletz L, Wiebringhaus R, Kenner L, Selzer E, Füreder T, et al. PD-1 and PD-L1 expression in HNSCC primary cancer and related lymph node metastasis- impact on clinical outcome. *Histopathology*. 2018 Oct;73(4):573-584. doi: 10.1111/his.13646. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29742291.
- 47- Hashmi AA, Younus N, Naz S, Irfan M, Hussain Z, Shaikh ST, et al. P16 Immunohistochemical Expression in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Association With Prognostic Parameters. *Cureus*. 2020 Jun 13;12(6):e8601. doi: 10.7759/cureus.8601. PMID: 32676240; PMCID: PMC7362654.
- 48- Lin YM, Sung WW, Hsieh MJ, Tsai SC, Lai HW, Yang SM, et al. High PD-L1 expression correlates with metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *PLoS One* 2015;10: e0142656. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0142656>.
- 49- Cho YA, Yoon HJ, Lee JI, Hong SP, Hong SD. Relationship between the expressions of PD-L1 and tumor-infiltrating lymphocytes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2011;47:1148-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.08.007>.
- 50- Straub M, Drecol E, Pfarr N, Weichert W, Langer R, Hapfelmeier A, et al. CD274/PD-L1 gene amplification and PD-L1 protein expression are common events in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oncotarget*. 2016 Mar 15;7(11):12024-34. doi: 10.18632/oncotarget.7593. PMID: 26918453; PMCID: PMC4914266.

- 51- Ukpo OC, Thorstad WL, Lewis Jr JS. B7-H1 expression model for immune evasion in human papillomavirus-related oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck Pathol* 2013; 7:113-21. <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-012-0406-z>.
- 52- Hsu MC, Hsiao JR, Chang KC, Wu YH, Su IJ, Jin YT, et al. Increase of programmed death-1-expressing intratumoral CD8 T cells predicts a poor prognosis for nasopharyngeal carcinoma. *Mod Pathol* 2010; 23:1393–403. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2010.130>.
- 53- Maruse Y, Kawano S, Jinno T, Matsubara R, Goto Y, Kaneko N et al. Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Jul;47(7):836-845. doi: 10.1016/j.ijom.2018.01.004. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29395669.
- 54- He J, Chen XF, Xu MG, Zhao J. Relationship of programmed death ligand-1 expression with clinicopathological features and prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis. *Arch Oral Biol*. 2020 Jun; 114:104717. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104717. Epub 2020 Apr 11. PMID: 32344357.
- 55- Yang WF, Wong MCM, Thomson PJ, Li KY, Su YX. The prognostic role of PD-L1 expression for survival in head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2018 Nov; 86:81-90. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.016. Epub 2018 Sep 17. PMID: 30409325.
- 56- Lyu X, Zhang M, Li G, Jiang Y, Qiao Q. PD-1 and PD-L1 Expression Predicts Radiosensitivity and Clinical Outcomes in Head and Neck Cancer and is Associated with HPV Infection. *J Cancer*. 2019 Jan 29;10(4):937-948. doi: 10.7150/jca.27199. PMID: 30854100; PMCID: PMC6400795.
- 57- Tang H, Zhou X, Ye Y, Zhou Y, Wu C, Xu Y. The different role of PD-L1 in head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. *Pathol Res Pract*. 2020 Jan;216(1):152768. doi: 10.1016/j.prp.2019.152768. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31837884.
- 58- Hong AM, Ferguson P, Dodds T, Jones D, Li M, Yang J, et al. Significant association of PD-L1 expression with human papillomavirus positivity and its prognostic impact in oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2019 May; 92:33-39. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.03.012. Epub 2019 Mar 18. PMID: 31010620.
- 59- Paver EC, Cooper WA, Colebatch AJ, Ferguson PM, Hill SK, Lum T, et al. Programmed death ligand-1 (PD-L1) as a predictive marker for immunotherapy in solid tumours: a guide to immunohistochemistry implementation and interpretation. *Pathology*. 2021 Feb;53(2):141-156. doi: 10.1016/j.pathol.2020.10.007. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33388161.
- 60- Maléřová S, Kalfeřt D, Grega M, Tachezy R, Klozar J. The significance of p16 protein expression in oral squamous cell carcinoma. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2020 Spring;69(2):64-72. English. PMID: 32819105.

61- Chen SW, Li SH, Shi DB, Jiang WM, Song M, Yang AK, et al. Expression of PD-1/PD-L1 in head and neck squamous cell carcinoma and its clinical significance. *Int J Biol Markers*. 2019 Dec;34(4):398-405. doi: 10.1177/1724600819884722. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31674884.

62- Adamski ŁJ, Starzyńska A, Adamska P, Kunc M, Sakowicz-Burkiewicz M, Marvaso G, et al. High PD-L1 Expression on Tumor Cells Indicates Worse Overall Survival in Advanced Oral Squamous Cell Carcinomas of the Tongue and the Floor of the Mouth but Not in Other Oral Compartments. *Biomedicines*. 2021 Sep 1;9(9):1132. doi: 10.3390/biomedicines9091132. PMID: 34572318; PMCID: PMC8471659.

63- Lenouvel D, González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, Gonzalez-Ruiz L, Gonzalez-Ruiz I, Ramos-García P. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 overexpression in oral squamous cell carcinoma: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2020 Jul; 106:104722. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104722. Epub 2020 Apr 21. PMID: 32330687.