

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

**ORAL KAVİTE SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARINDA PDL-  
1'İN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Parvin BABAYEV**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Olarak Hazırlanmıştır**

**ANKARA**

**2024**



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

**ORAL KAVİTE SKUAMUZ HÜCRELİ KARSİNOM HASTALARINDA PDL-  
1'İN HİSTOPATOLOJİK KORELASYONU VE PROGNOZA ETKİSİ**

**Dr. Parvin BABAYEV**

**UZMANLIK TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Oğuz KUŞCU**

**ANKARA  
2024**



## **TEŐEKKÖR**

İhtisas eğitimim süresince her türlü cerrahi bilgi ve beceriyi edinmemde büyük emekleri geçen başda danışman hocam Doç. Dr. Oğuz KUŞCU olmak üzere, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi KBB Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezım sürecinde her türlü yardımlarını esirgemeyen ve patoloji spesmenlerini Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda inceleyen değerli hocam Prof. Dr. Yeőim Gaye GÖLER ve Dr. Olcay KURTULAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Mesleğimin tüm zorluklarını ve güzelliklerini beraber paylaőtığım asistan arkadaşlarıma, hemőire ve tüm yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma; hayatımın her alanında maddi ve manevi destek ve yardımlarından dolayı sevgili eőime, fedakar aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

## ÖZET

**Babayev P., Oral kavite skuamoz hücreli karsinom hastalarında PDL-1'in histopatolojik korelasyonu ve prognoza etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Ankara, 2024.** Oral kavite malign tümörleri yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olup %90'ından fazlasını skuamoz hücreli karsinomlar (SCC) oluşturmaktadır. Tümör hücreleri, membranında bulunan PD-L1 proteini ile T lenfositlere bağlanarak onları inaktive etmektedir. Malign melanom, kolorektal karsinom ve akciğer kanserleri başta olmakla birçok malignitede PD-L1 ekspresyonunun sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Bizim çalışmamızın amacı oral kavite SCC'lerinde PD-L1 ekspresyonunun hasta özellikleri ve sağkalım sonuçları ile ilişkisini değerlendirmektir. Bu amaçla, çalışmaya 2014 – 2022 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'na başvuran oral kavite SCC tanılı yetişkin hastalar dahil edildi. Hastalara ait bazal demografik ve klinik veriler retrospektif olarak incelendi. Patoloji arşivinde yer alan primer tümör ve lenf nodu metastazlarını içeren parafin bloklar PD-L1 ekspresyonu açısından immunhistokimyasal yöntemle değerlendirilerek tümör proporsiyon skor (TPS) ve kombine pozitif skor (CPS) elde edildi. TPS ve CPS ile hasta özellikleri ve sağkalım sonuçları arasındaki olası ilişkiler istatistiksel yöntemlerle araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen toplam 96 hastanın (%61,5 erkek ve %38,5 kadın) yaş ortalaması  $58,7 \pm 15,5$  yıl idi. Alt dudak SCC tanılı hastalarda diğer lokalizasyonlara göre  $CPS \geq \%20$  olma sıklığı anlamlı düzeyde yüksek bulundu (%85,7 vs. %60,3,  $p=0,015$ ). Benzer şekilde, TPS pozitifliği alt dudak tutulumu ile ilişkili idi ( $\geq \%1$ ,  $p=0,014$ ;  $\geq \%20$ ,  $p<0,001$ ). Tekdeğişkenli analizlerde dil veya alt dudak tutulumu, tanı esnasında evre III-IV hastalık, ECOG-PS  $\geq 2$  olması, kemoterapi veya radyoterapi almış olmak ve primer tümör dokusunda  $\geq \%20$  TPS progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ilişkili bulundu. Çokdeğişkenli regresyon modeli ECOG-PS  $\geq 2$  olmasının progresyon riskini belirleyici bağımsız faktör olduğunu gösterdi (HR: 2,206, %95 GA: 1,153-4,219,  $p=0,017$ ). Model, kemoterapi veya radyoterapi almamış 37 hastaya uygulandığında ise ECOG-PS  $\geq 2$  olması (HR: 26,39, %95 GA: 4,089-170,4,  $p<0,001$ ), tanıda evre III-IV hastalık (HR: 10,57, %95 GA: 1,874-59,66,  $p=0,008$ ) ve primer tümör dokusunda  $\geq \%20$  TPS (HR: 0,125, %95 GA: 0,026-0,594,  $p=0,009$ ) PFS için bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Sonuç olarak, çalışmamızda artmış tümöral PD-L1 ekspresyonunun kemoterapi veya radyoterapi almamış erken evre hastalarda progresyon riskini azaltabilen bağımsız faktör olduğu ortaya konulması nedeniyle standart tedavi şemasına girmesi için daha geniş çalışmalar faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Oral kavite, kanser, skuamoz hücreli karsinom, PDL-1

## ABSTRACT

**Babayev P., Histopathological correlation of PDL-1 and its effect on prognosis in patients with oral cavity squamous cell carcinoma, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Ankara, 2024.** Oral cavity malignancies are highly morbid and mortal, with more than 90% consisting of squamous cell carcinomas (SCC). PD-L1 protein, found on the membrane of tumor cells, binds to T lymphocytes and inactivates them. PD-L1 expression has been shown to be associated with survival in many malignancies, especially malignant melanoma, colorectal carcinoma and lung cancer. The aim of our study is to evaluate the relationship of PD-L1 expression with patient characteristics and survival outcomes in oral cavity SCCs. For this purpose, adult patients diagnosed with oral cavity SCC who applied to Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology between 2014 and 2022 were included in the study. Baseline demographic and clinical data of the patients were examined retrospectively. Paraffin blocks containing the primary tumor and lymph node metastases in the pathology archive were evaluated by immunohistochemistry for PD-L1 expression, and tumor proportion score (TPS) and combined positive score (CPS) were obtained. Possible relationships between TPS and CPS and patient characteristics and survival outcomes were investigated using statistical methods. The mean age of a total of 96 patients included in the study (61.5% male and 38.5% female) was  $58.7 \pm 15.5$  years. The frequency of  $CPS \geq 20\%$  in patients diagnosed with lower lip SCC was found to be significantly higher compared to other localizations (85.7% vs. 60.3%,  $p = 0.015$ ). Similarly, TPS positivity was associated with lower lip involvement ( $\geq 1\%$ ,  $p=0.014$ ;  $\geq 20\%$ ,  $p<0.001$ ). In univariate analyses, tongue or lower lip involvement, stage III-IV disease or ECOG-PS  $\geq 2$  at diagnosis, receiving chemotherapy or radiotherapy, and  $\geq 20\%$  TPS in the primary tumor tissue were associated with progression-free survival (PFS). The multivariate regression model showed that ECOG-PS  $\geq 2$  was an independent factor determining the risk of progression (HR: 2.206, 95% CI: 1.153-4.219,  $p=0.017$ ). When the model was applied to 37 patients who had not received chemotherapy or radiotherapy, ECOG-PS  $\geq 2$  (HR: 26.39, 95% CI: 4.089-170.4,  $p<0.001$ ), stage III-IV disease at diagnosis (HR: 10.57, 95% CI: 1.874-59.66,  $p=0.008$ ) and  $\geq 20\%$  TPS in primary tumor tissue (HR: 0.125, 95% CI: 0.026-0.594,  $p=0.009$ ) were determined as independent risk factors for PFS. In conclusion, our study revealed that increased tumoral PD-L1 expression is an independent factor that reduces the risk of progression in early stage patients who have not received chemotherapy or radiotherapy.

**Key words:** Oral cavity, cancer, squamous cell carcinoma, PDL-1

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	3
ÖZET .....	4
ABSTRACT .....	5
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	7
ŞEKİLLER.....	8
TABLolar .....	9
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
1. Tanım .....	2
2. Oral kavite anatomisi ve fizyolojisi .....	3
3. Oral kavite Neoplastik Hastalıkları .....	5
3.1. Benign Tümörler.....	5
3.2. Malign Epitelyal Tümörler .....	8
4. Oral kavite skuamöz hücreli tümörlerinde evreleme .....	10
5. Prognostik Faktörler.....	11
5.1. Klinik Farklılıklar .....	12
5.2. Moleküler Markerlar .....	13
6. Tedavi.....	15
6.1. Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi.....	15
6.2. Immunoterapi .....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Etik kurul .....	22
3.2. İstatiksel Analiz .....	22
4. BULGULAR .....	23
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇLAR.....	46
7. KAYNAKLAR .....	47



**SİMGELER VE KISALTMALAR**

<b>AJCC</b>	: American Joint Committee on Cancer
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>Ex</b>	: Exitus(ölüm)
<b>PDL-1</b>	: programmed death- ligand 1
<b>IIAB</b>	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
<b>KRT</b>	: Kemoradyoterapi
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>LVI</b>	: Lenfovasküler İnvazyon
<b>Met.</b>	: Metastaz
<b>MRG</b>	: manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>PNI</b>	: Perinöral İnvazyon
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: World Health Organization

## ŞEKİLLER

- Şekil 2.1.** Oral Kavite Anatomisi.
- Şekil 2.5.3.1.** PD-1/PD-L1 eksenini
- Şekil 4.1.** Primer tümör lokalizasyonu.
- Şekil 4.2.** Primer tümör dokusunda CPS ölçüm sonuçları.
- Şekil 4.3.** Primer tümör dokusunda TPS ölçüm sonuçları.
- Şekil 4.4.** Alt dudak SCC olan ve olmayan hastalarda CPS oranlarının karşılaştırılması.
- Şekil 4.5.** Alt dudak SCC olan ve olmayan hastalarda TPS oranlarının karşılaştırılması.
- Şekil 4.6.** Tanıdaki hastalık evresi ile TPS oranlarının karşılaştırılması
- Şekil 4.7.** Tanıda evre ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.
- Şekil 4.8.** Tanıda ECOG-PS ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.
- Şekil 4.9.** Dil tutulumu varlığı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.
- Şekil 4.10.** Alt dudak tutulumu varlığı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.
- Şekil 4.11.** Primer tümör TPS oranları ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

**TABLULAR**

- Tablo 2.4.1.** Oral kavite skuamöz hücreli tümörlerinde TNM evrelemesi.
- Tablo 4.1.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri (toplam 96 hasta).
- Tablo 4.2.** Primer tümör ve lenf nodunda PD-L1 ekspresyonu.
- Tablo 4.3.** Primer tümörde CPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması.
- Tablo 4.4.** Primer tümörde TPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması.
- Tablo 4.5.** Lenf nodunda CPS ve TPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması (n=39).
- Tablo 4.6.** Progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi.
- Tablo 4.7.** Çalışma hastalarında progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Çokdeğişkenli Cox regresyon analizi (n=96).
- Tablo 4.8.** Radyoterapi veya kemoterapi almayan hastalarda progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Çokdeğişkenli Cox regresyon analizi (n=37).
- Tablo 4.9.** Genel sağkalım için risk faktörleri - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi



## 1. GİRİŞ

Skuamöz hücreli karsinom (SCC), oral kavite malignitelerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır. Baş-boyun kanserleri (HNC) içerisinde daha sık rastalanan kanser türü olan oral kavite skuamöz hücreli karsinomu (OCSCC) yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölüm oranı yüksek sekiz kanser türü listesine dahil edilmiştir. (1) OCSCC, 40 yaş üzeri erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. Hastalığa neden olan faktörler arasında tütün ve alkolün yanısıra kötü (özensiz) ağız hijyeni, yetersiz beslenme, bağışıklığın zayıf olması, herpes simplex virüs (HSV) ve insan papilloma virüsü (HPV) gibi virüsler yer alıyor. (2)

Programlanmış hücre ölümü proteini ligandı-1 (PDL-1) doğal öldürücü hücreler, makrofajlar, myeloid dendritik hücreler, epitelyal hücreler gibi çok sayıda normal doku hücresinde de bulunan 40 kDa ağırlığında birtransmembran proteinidir. (3) Bağışıklık kontrol noktası molekülleri kanser tedavisinde umut verici bir role sahiptir. (4)

PD-1/PD-L1 yolunu bloke eden immün kontrol noktası inhibitörleri kanserlerin tedavisi için FDA tarafından onay almıştır. Bu türleri arasında, programlanmış hücre ölümü proteini-1'in (PD-1) yanısıra sitotoksik T-lenfosit antijen-4'ü (CTLA-4) hedef alan immün kontrol noktası inhibitörleri özellikle ilgi çekicidir. (5) İmmünoterapi, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerini tanıyıp yok etmeye teşvik etmek için kullanılan bir tedavi yöntemidir. PDL-1 ifadesi yüksek olan hastalarda, immün sistem tepkisini engelleyen bir mekanizma bulunabilir ve bu da immünoterapi tedavilerinin etkinliğini azaltabilir. Çeşitli çalışmalar, PDL-1'in oral kavite skuamoz hücreli karsinoma hastalarında histopatolojik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermiştir.

Erken evre çalışmalar, PDL-1'e yönelik monoklonal antikör tedavilerinin, kemoterapi dirençli hastalarda belirgin klinik cevaba yol açtığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda oral kavite skuamoz hücreli karsinom hastalarında PDL-1'in histopatolojik korelasyonu ve prognoza etkisi araştırılmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 1. Tanım

Oral kavite kanserleri larenks kanserinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık rastlanan kanserlerdir. Dil, ağız tabanı, yanak, sert damak retromolar üçgen ve gingiva tümörleri anatomik yerleşimleri ve değişik histolojik ve davranış özellikleri nedeniyle alt bölgelere ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilir. Mukoza yüzeyindeki çokkatlı yassı epitelinden displazi şeklinde gelişen skuamöz hücreli karsinomun en çok etkilediği kısımlar ağız tabanı, dil ve sert damaktır. Bu bölge malignitelerinin %90'ından fazlasını, mukozanın yüzey epitelinden gelişen skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır. Dil, ağız boşluğunun tabanı ve alt dudak, OCSCC geliştirme olasılığının en yüksek olduğu bölgelerdir. (6)

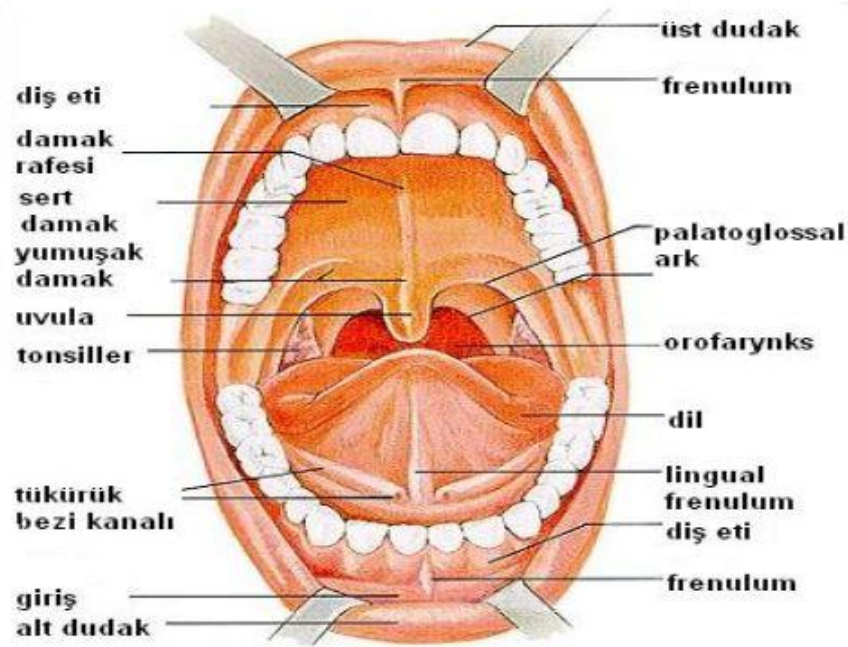
Oral kavite kanserleri genellikle orta yaş ve üzerindeki insanlarda görülen ve kötü ağız hijyeni, sigara ve alkol tüketimi, ultraviyole ışığa maruziyet ve kronik travmalar ile ilişkili bir hastalıktır. Ülkemizde yapılmış sağlıklı bir epidemiyolojik çalışma yoktur. ABD'de yapılan bir çalışmada yıllık olgu sayısı 21.900 ve bunun insidansı 100 000'de 9.5 olarak bulunmuştur. Tüm malignitelerin % 2-5'ini oluşturur (6).

Hastalığın ilk evrelerde asemptomatik olup ilerleyen evrelerde tanı koyulması oral kavite skuamöz hücreli kanserlerde ölüm oranının yüksek olmasına neden olmaktadır. OSCC oral mukozanın dudaktan başlayarak orofarinkse kadar herhangi bir bölgeyi etkileyen ülseroproliferatif bir lezyonu olarak ortaya çıkar. En yaygın bölgeler mandibulanın gingivbukkal sulkusudur, bunu dil ve ağız tabanı takip eder. Oral skuamöz hücreli karsinom ilerleyen zamanlarda metastaz yaparak komşu dokulara, lenf bezlerine, sinirlere, kan damarlarına, kemiğe kadar yayılmaktadır. OCSCC için genel sağkalım oranının hastalığın hangi evrede olmasına bağlı olarak değiştiğini gösteren veriler Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 5 yıllık dönem için %63 olduğunu ve erken evrelerde %83 ile ileri evrelerde %38 arasında değiştiğini gösterdi(7).

Oral kavite kanserinin tedavisinde erken evrelerde radyoterapi ve cerrahinin eşit başarı sağladığı bildirilmektedir. İleri evre tümörlerde ise cerrahi ve postoperatif radyoterapi genellikle tedavi seçeneğidir. Bu kanserlerin tedavisinde nadiren kemoterapi kullanılır (7).

## 2. Oral kavite anatomisi ve fizyolojisi

Anatomik olarak baş ve boynun en ön kısmı sayılan ağız boşluğu ve ya oral kavite dudakların vermilion sınırından başlayarak arkada isthmus faucium'a kadar uzanmaktadır. (8)



**Şekil 2.1.** Oral Kavite Anatomisi.

Ağız boşluğunun diğer sınırları yanlarda yanaklar, altta ağız tabanı, arkada orofarinks ve üstte damaktan oluşur. Orofarinks, sert ve yumuşak damak arasında üstte başlayan ve dilin sirkumvalat papillasının arkasında altta biten alandır. Bu yapılar mandibula ve maksilla gibi sert doku tabanlarına tutunmaktadır. (9) Ağız kısmı sindirim, solunum ve konuşma gibi işlevlere sahip olduğu için doku açısından da fazla çeşitlilik gösterir. Klinik ve patofizyolojik yaklaşımlardan dolayı oral kavite ve orofarinksi ayırmak çok önemlidir. Ağız boşluğunun merkezi yapısı olan dilin daha hareketli ön üçte ikisi, orofarenkste hareketsiz olan ve daha çok lenfoid dokudan oluşan 1/3 arka kısmı bulunmaktadır. Dil yutma, çiğneme, konuşma ve tat alma işlevlerini hem iç (üst ve alt uzunlamasına, enine ve eğik) hem dış kaslarla (genioglossus, geniohyoid, hyoglossus ve

styloglossus) yapar.

Dil gövdesinin sert damağa doğru bakan bir dorsal yüzü, ağız tabanına doğru bakan bir ventral yüzü, bir ucu ve 2 yan kenarı mevcuttur. Dorsal yüzünde tat tomurcukları-papillalar vardır. Papillaların 4 tipi vardır: sirkumvallat (vallat), foliat, filiform ve fungiform. Dil kaslarının motor innervasyonu, faringeal pleksus tarafından sağlanan palatoglossus hariç, hipoglossal sinirden (kranyal sinir XII) gelmektedir. (9)

Dudaklar 4 doku katmanından oluşur: kutanöz, kaslı, glandüler ve mukoza. Üst ve alt dudağı trigeminal sinirin maksiller ve mandibular dalları (V2 ve V3) innerve eder. Fasiyal arterse dudaklara kan sağlar. (9) Dudaklar yüz kasından gelen kas liflerinden oluşan orbikularis oris kasından oluşuyor. Motor innervasyonu fasiyal sinirden, lenfatik drenajı ise submental ve submandibuler lenf düğümlerine yapılıyor. (10)

Ağız tabanı skuamöz mukozayla kaplı olup, U şeklindedir ve milohiyoid kas tarafından oluşturulur. Milohiyoid kaslar ve fibröz medyan rafe birincil kaslar sayılır. Geniohyoid ve digastrik kaslarla desteklenmektedir. Milohiyoid kasın motor innervasyonunu inferior alveoler sinirin milohiyoid dalı sağlamaktadır. (10)

Damak, ağız boşluğunun U veya V şeklindeki kemerli çatısıdır ve ağız mukozasının sıkıca tutunduğu ön kısım sert damaktır. Sert damak oral kaviteyi nazal kaviteden ayırır. Palatin kemiğinin yatay plakaları sert damağın arka üçte birini oluşturmaktadır. Sert damağın orta hat yükseltilmiş sütür çizgisine medyan veya palatin rafe adı veriliyor. Damağın arka yüzünü yumuşak damak oluşturuyor ve yumuşak damağı dile bağlayan ön bölüme palatoglossal ark, damağı farenkse bağlayan arka bölüme ise palatofaringeal ark adlandırılmaktadır. (9)

Retromolar trigon, diş eti mukozası ile kaplı üçgen bir bölgedir ve alt üçüncü molar diş ile mandibulanın çıkan ramusu arasında yer alıyor. Bu anatomik bölge onkolojik açıdan kritik öneme sahiptir. Retromolar mukoza, lateralde bukkal mukozayla ve medialde ön bademcik pilasıyla karışır. Retromolar trigon anterolateralde buccinator kası ve posterolateral tarafta masseter kası ile önemli anatomik ilişki sağlamaktadır ve özellikle, buccinator kası lateral maksiller sırttan lateral mandibulaya kadar uzanır ve posteriorda pterygomandibular raphe'ye yapışır. Pterygomandibular raphe, buccinator ve superior daraltıcı kaslar için başlangıç noktası görevi gören kritik bir yapı olarak



düşünülebilir ve RTR'nin kaudalindeki alt alveoler sinir mandibular foramen yoluyla mandibular kanala girer.

### 3. Oral kavite Neoplastik Hastalıkları

#### 3.1. Benign Tümörler

##### ➤ *Konjenital durumlar*

##### a) Torus

Toruslar kortikal bazen de spongioz kemikten kaynaklanan ve yaşam boyu yavaş büyüme gösteren eksositozlardır. Ektopik kemik büyümesi olan torus etyolojisi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda torus oluşumunun mastikator hiperfonksiyondan ve diş gıcirtmasından olduğu bulunmuştur. (11)

##### b) Lingual tiroid

Lingual tiroid, tiroid dokusunun gelişimi sırasında inferiora doğru ilerlemede sorun olması sonucunda oluşur. Ektopik lingual tiroid boğazda yabancı cisim hissi, disfaji, disfoni, dispne, hava yolu obstrüksiyonu veya yutma zorlukları gibi semptomlara neden olabilir, lingual bir tümörü taklit edebilir ya da asemptomatik olabilir. Lingual tiroidli bütün olguların %14.5 ile %33'ünde hipotiroidizm olduğu bildirilmiştir.

##### c) Gelişimsel kistler

Dermoid kist-en sık görülen teratomatöz kistlerden olup ektoderm ve mesodermden gelişen benign kitlelerdir. Dermoid kistler %7 oranında baş-boyun bölgesinde görülür. Ağız tabanı bu tümörlerin 2. en sık görüldüğü yerdir. Duplikasyon kistleri (enterik duplikasyon kistleri) koristoma olduğu düşünülen gastrointestinal mukoza elementleri içeren konjenital kistlerdir. Ağızda en sık dilde ve ağız tabanında görülür. Oral kavitede yutma, konuşma ve solunum zorluğuna yol açabilirler. Tedavi kistin tüm epitelyal komponentlerini içeren cerrahi eksizyondur. Nazoalveolar kistler nazoalar bölgenin benign yumuşak doku lezyonudur. Konjenital olmasına rağmen erişkin dönemde ortaya çıkar. Histolojik olarak kistin duvarı çok katlı yassı epitel ile örtülüdür.

##### ➤ *Enflamatuvar durumlar*

##### a) Fibroma

Oral kavitenin reaktif tümör benzeri hiperplazileri arasında bulunur ve karakteristik olarak asemptomatiktir. Yanak, dudak veya dil mukozasında sert kitle şeklinde görülürler.

b) Mukozal ülserasyonlar

Oral kavite ve orofarinkste benign ülserasyona yol açan en sık neden rekürren aftöz (yunanca aft ülser anlamına gelir) stomatitdir. Çoğu aftöz ülserasyonlar tedavi gerekmeden yaklaşık 10 gün içinde iyileşir. Eğer 10-14 gün veya daha fazla persiste ederse doku analizi gerekmektedir.

c) Pyojenik granuloma

Piyojenik granuloma (PG) deri ve müköz membranın benign, reaktif inflamatuvar tümör benzeri bir lezyonudur. PG 'ye en sık olarak dişetinde rastlanmaktadır. Piyojenik granülomlar ağrısız, düz yüzeyle, saplı veya geniş tabanlı, lobüler veya nodüler görünümde olabilirler. Etiyolojisinde travma, lokal irritasyon veya hormonal faktörler bulunmaktadır. (12)

d) Nekrotizan sialometaplazi

Damakta nekroz ve sıklıkla ülserle seyreden en yaygın patoloji nekrotizan siyalometaplazidir. Nekrotizan siyalometaplazi; minör tükrük bezlerini tutan, non-neoplastik ve etiyojisi bilinmeyen nonspesifik inflamatuvar bir durumdur. Sıklıkla sert ve yumuşak damakta ama bunun dışında oral kavitenin herhangi bir lokalizasyonunda da olabilir ve ağrısız lezyonlardır. (13)

➤ *Benign neoplazmlar*

a) Papilloma

Oral skuamöz papilloma, ağız boşluğunun sık görülen iyi huylu epitelyal neoplazmidir. Oral skuamöz papilloma ağrısız lezyondur, en sık dil, dudaklar, yanak mukozası ve sert ve yumuşak damaklarda görülmektedir. Papillomların çoğu tektir. Siğil benzeri lezyon çok sayıda çıkıntı gösterir ve saplı olma eğilimindedir. (14) Skuamöz papillom HPV 6 ve 11 ile ilişkilidir. (15)

b) Granüler hücreli tumor

Granüler hücreli tümör (GHT) baş-boyun bölgesinde nadir görülen

tümörlerdendir. Baş-boyun bölgesinde en sık oral kavitede, özellikle de dilde ortaya çıkar. Genellikle küçük bir nodül şeklinde olan GHT'ler tipik olarak, sert, ağrısız, immobil, sesil, 1,5 cm'nin altındadır, bir veya daha fazla sayıda izlenebilmektedir. Tümörün histolojik olarak tipik özelliği yüzeysel psödoepitelyomatöz hiperplazi göstermesidir.(16)

c) Nörofibroma

Nörofibrom periferik sinir kılıfından köken alan, yavaş büyüyen, benign bir tümördür. Oral kavitede ağız tabanına yerleşik soliter nörofibrom oldukça az görülmektedir. Nadir olarak malignleşip sarkomaya dönüşebilirler. (17)

d) Lipoma

Lipomalar yavaş büyüme gösteren yumuşak, düzgün yüzeyle, submukozal dokudur. Lipomların yüzde 13'ü baş ve boyunda görülmektedir. Lipomlar, ince fibröz bir kapsülle çevrili ve olgun yağ hücreleri içeren, yumuşak dokuların en sık görülen benign tümürüdür. Tüm vücutta çok yaygın görülen bu yumuşak doku tümörlerinin %1-4'ünün oral kavitede yerleşim gösterirler. Genellikle asemptomatik, submukozal, mobil kitleler olarak karşımıza çıkmaktadırlar. (18)

e) Hemanjioma

Hemanjiyomlar, proliferatif ve hiperplazik vasküler endotelden oluşan iyi huylu tümörlerdir. Kapiller ve kavernoza olmak üzere iki tipte görülürler. Oral kavitede en sık görüldüğü yer dudaklardır. Bayanlarda görülme sıklığı erkeklerden daha yüksektir. Lezyonlar genel olarak spontan gerileme özelliği gösterebilmektedir. Bu nedenle kanamaya neden olmadığı ve hastaya rahatsızlık vermediği durumlarda tedavi ertelenip takip yapılabilir. (19)

f) Ameloblastoma

Ameloblastomlar cinsiyet ayrımı gözetmeksizin genellikle genç yetişkinlerde izlenen mine dokusunun diferansiye olmamış gerçek bir neoplazmadır ve invaziv olarak büyür. Bu tümörlerin %80'i mandibular, %20'si maxillar bölgede olmak üzere oral tümörlerin yaklaşık olarak %1'ini oluşturur. Klinik olarak asemptomatik lokal agresif bir tümördür. Ameloblastoma daha çok çene kemiklerinde görülen benign odontojenik bir tümördür. Klinik olarak ameloblastoma asemptomatiktir ancak etkilenen bölgede yavaş büyüyen ağrısız şişlik, dişlerde malokluzyon, sallanmalar ve yer değişiklikleri, ağrı ve

parestezi gibi semptomlara neden olabilir. (20)

g) Pleomorfik adenoma

Pleomorfik adenomlar minör tükürük bezi dokusundan kaynaklanır ve submandibuler ve sublingual alanlarda meydana gelen en sık görülen iyi huylu tümörlerdir. Intra oral pleomorfik adenom; yavaş büyüyen, ağrısız 4. ve 5. dekada görülen kitledir. Klinik olarak ağrısız, yavaş büyüyen şişlik bulgularına sahiptirler. Histolojik olarak hem mezenkimal hem epitelyal dokuları içermektedir. Tümörün sert damakta sıkça gelişmesinin nedeni, bu alandaki glandüler yapının bol olması ile açıklanmaktadır. (21)

### 3.2. Malign Epitelyal Tümörler

Oral kavite malign tümörlerinin tamamı yassı hücreli karsinom ve varyasyonlarıdır. Kötü oral ve dental hijyen, kronik diş enfeksiyonları ve kronik irritasyonlar da malign değişikliklere neden olabilirler. Oral kavitenin klasik premalign lezyonları lökoplaki ve eritroplakidir. Ayrıca liken, pemfigus gibi dermalolojik lezyonlar, papillom, atrofik glossit ve eşlik ettiği Plummer-Winson (Patterson-Kelly) Sendromu, tersiyer sifiliz lezyonları ve tartışmalı da olsa kronik mantor enfeksiyonları da premalign olarak kabul edilmektedirler.

Skvamöz hücreli karsinomlar (SCC), tüm ağız kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturur. Diğer kötü huylu tümörler epitelden, bağ dokusundan, küçük tükürük bezlerinden, lenfoid dokudan ve melanositlerden kaynaklanabilir veya uzak bir tümörün metastazından kaynaklanabilir.

Çeşitli premalign lezyonlar SCC gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. Lökoplaki, eritroplaki, oral liken planus ve oral submukoz fibrozis gibi daha sık görülen premalign lezyonların malign transformasyon potansiyeli değişkendir. WHO (2005) premalign lezyonları displazi derecesine göre hafif, orta, şiddetli ve in situ karsinoma olarak sınıflandırır.

Lökoplaki, "klinik veya patolojik olarak başka bir hastalıkla tanımlanamayan beyaz bir leke veya plak" olarak tanımlanan klinik bir terimdir. Bu lezyon genellikle sigara

ve alkol kullanımıyla ilişkilidir. Dünya çapında lökoplaki prevalansı yaklaşık %2'dir. Displastik değişiklikler hastaların sadece %2-5'inde görülmektedir. Lökoplaki için yıllık malign dönüşüm oranı %1'dir. Malign dönüşüm için risk faktörleri arasında displazi varlığı, kadın cinsiyet, uzun süreli lökoplaki, dil veya ağız tabanında yerleşim, sigara içmeyenlerde lökoplaki, 2 cm'den büyük boyut ve homojen olmayan tip yer almakta. Tütün ve alkol kullanımından kaçınmak için yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra eksizyon, doğru tanı ve tedavi için tek kesin yöntemdir. (6)

Lezyonun ağız içindeki lokalizasyonu da prognoz açısından önemlidir. Ağız tabanı ve dilin ventral yüzünde oluşan lökoplakiler malign transformasyona uğrama olasılığının en yüksek olduğu olgulardır. Diğer riskli bölgeler, dudaklar ve gingivadır. (22)

Eritroplaki, "klinik veya patolojik olarak başka herhangi bir durumun neden olduğu şeklinde tanımlanamayan parlak kırmızı kadifemsi bir yamadır. Bu lezyonların lökoplakiden daha yüksek malignite potansiyeline sahip olması ve sıklıkla displazi ve karsinoma in situ ile ilişkili olması nedeniyle cerrahi eksizyon önerilmektedir. Ağız boşluğunun skuamöz olmayan hücreli karsinomları nadirdir. Minör tükürük bezi karsinomları ağız boşluğu kanserlerinin %5'inden azını oluşturmaktadır. Sıklıkla sert damakta (%60), dudaklarda (%25) ve yanak mukozasında (%15) ortaya çıkarlar. Mukoepidermoid karsinom en sık görülen tiptir (%54), bunu düşük dereceli adenokarsinom (%17) ve adenoid kistik karsinom (%15) takip etmektedir.

Mukozal melanomlar nadirdir ancak genellikle sert damak ve diş etinde lokal agresif tümörler olarak bulunurlar. Mandibula veya maksillanın osteosarkomunu içeren kemik tümörleri ve ameloblastoma gibi odontojenik tümörler ağız boşluğunda mevcut olabilir ve yüzeyde ülserasyon varsa mukozal lezyonla karıştırılabilir. (6)

Liken planus, oldukça sık görülen, sebebi bilinmeyen, kronik, inflamatuvar, mukokutanöz bir hastalıktır. Görülme sıklığının genel populasyonda %0.5-2.6 arasında olduğu bildirilmektedir. (23) Ağızda bulunan liken planus lezyonlarına genellikle 40-70 yaşlar arasında ve kadınlarda erkeklerden daha sık olarak rastlanmaktadır. Lezyonlar ağız mukozasının her yerinde görülebilmekle birlikte bukkal mukoza en sık etkilenen bölgedir. (24, 25)

Ağız lezyonlarını eroziv ve noneroziv formlar olarak ikiye ayırmak mümkün olmakla birlikte, bu formlar farklı klinik görünümlere sahip olabilmektedir. 6 farklı klinik tip tanımlanmıştır: 1-retiküler tip 2-eroziv tip 3- atrofik tip 4-papular tip 5-annular tip 6-büllöz tip. (26) Liken planus sadece atrofik, eroziv veya büllöz lezyonlara bağlı olarak semptomlar geliştiği zaman tedavi gerektirir. Ancak tedaviden önce kesin teşhis konulmalıdır. Liken planus iyileşebilen bir durum olmadığı için bu lezyonların tedavisi, ağrı ve rahatsızlık semptomlarını ortadan kaldırmaya yöneliktir. (27)

Submüköz fibrozis oral kavite ve orofarenksi döşeyen oral mukozanın fibroelastik ve enflamatuvar değişiklikleri neticesinde ağız açma, yutkunma ve konuşma güçlüklerine yol açan kronik, progresif, fibrotik bir hastalıktır. Trismus bazen hastaların en çok şikâyet ettiği bulgudur. Fibröz bantların kesilip alınması veya interferon gammanın lezyon içine enjeksiyonu trismusu hafifletebilir. Kumar ve ark.29 , domatesten elde edilen antioksidan olan likopeninin oral submüköz fibrozis tedavisinde güvenilir bir ilaç olduğu vurgulamışlardır. Hastaların yaklaşık %5-10'unda skuamöz hücreli karsinom gelişir. Kesin etiyolojisi bilinmemektedir. Ancak, arek cevizi çiğnenmesi, tütün ürünleri, dumansız tütün ürünleri ve B vitamini eksikliği olası etiyolojik faktörler olarak sayılabilir. Siriwardena ve ark.'nın retrospektif çalışmalarında oral skuamöz hücreli karsinom tanısı olan hastaların oral submüköz fibrozis geçmişi araştırılmışlardır. 273 oral skuamöz hücreli karsinom hastasının 130'unda (%48) oral submüköz fibrozis saptanmıştır. Oral submüköz fibrozisin, oral skuamöz hücreli karsinoma dönüşme potansiyeli olduğundan erken teşhis pediatrik çağda oldukça önemlidir. (28)

#### **4. Oral kavite skuamöz hücreli tümörlerinde evreleme**

TNM kanser evreleme sistemi, tümör büyümesinin boyutunu ve birincil tümörün boyutunun (T), lenf düğümlerinin tutulumunun (N) ve uzak metastazların (M) değerlendirilmesine dayanır. TNM sınıflandırması tedavi planlaması, nüks riskinin tahmin edilmesi ve genel sağkalımın değerlendirilmesi için önemlidir. Bununla birlikte, bu sınıflandırma yalnızca hastalığın anatomik yayılımını dikkate alır ve komorbidite veya tedavi gibi diğer prognostik faktörleri dikkate almaz.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM için ilk evreleme kılavuzunu

1977'de yayınladı ve daha sonra ise 2017 yılında güncellenmiştir. UICC (The International Union Against Cancer) ve AJCC (AJCC 8) evreleme kılavuzunun 8. baskısı yayımlandığı zaman OSCC için iki büyük değişiklik getirdi; tümör istila derinliğinin (DOI) T evresine dahil edilmesi ve ekstrakapsüler yayılımın (ECS) N evresine dahil edilmesi. (29)

**Tablo 2.4.1.** Oral kavite skuamöz hücreli tümörlerinde TNM evrelemesi.

<b>Tx</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör bulgusu yok
<b>Tis</b>	Karsinoma in situ
<b>T1</b>	Ekstraparenkimal uzanımı* olmayan en büyük boyutu 2 cm ve altında olan tümör
<b>T2</b>	Ekstraparenkimal uzanımı* olmayan en büyük boyutu 2 cm üstünde, 4 cm altında tümör
<b>T3</b>	Ekstraparenkimal uzanımı* olan ve/veya boyutu 4 cm'den büyük tümör
<b>T4</b>	T4a: Orta derecede ileri hastalık Cildi, mandibulayı, dış kulak kanalını ve/veya fasiyal siniri invaze etmiş tümör T4b: Çok ileri hastalık Kafa tabanı ve/veya pterigoid çıkıntıları ve/veya karotid arteri invaze eden tümör

\*Ekstraparenkimal uzanım yumuşak doku invazyonunun klinik ya da makroskopik kanıtıdır. Tek başına mikroskopik kanıt varlığı sınıflandırmadaki ekstraparenkimal uzanımına dahil değildir.

## 5. Prognostik Faktörler

Prognozu belirlemede TNM evrelemesi değerli bilgiler vermekte. Bu kanserler için lezyonun evresi, boyunun durumu, metastaz olup olmaması, tekrarlayıcı hastalık

varlığı, ikinci primer varlığı, cerrahi sınır pozitifliği prognozda önemlidir. OSCC önemli pognostik faktör servikal lenf nodlarının durumudur. Boyundaki tek bir lenf nodunda metastaz varlığı hastanın survini yaklaşık %50 düşürmektedir. Dolayısıyla servikal lenf nodlarının doğru tedavisi hasta için kritik önem taşır.

Yılmaz ve ark. T1-2 de 3 yıllık hastalısız yaşamı %78,8; T3-4 hastalarda ise %54,5 olarak sunmuştur. Yapılan diğer bir çalışmada ise bu oran sırasıyla %51 ve %18 olarak bulunmuştur. (30)

### **5.1. Klinik Farklılıklar**

Klinik olarak boyunda N+ hastalarda tedavi genellikle Cerrahi,Radyoterapi ve/veya Kemoradyoterapinin yer aldığı multimodal tedavidir. Klinik N0 hastalarda boyunda okült metastaz varlığını değerlendirirken ek klinik ve patolojik parametrelerin olduğu hatırlanmalıdır. Bunlardan en önemlisi invazyon derinliğidir. Diğer önemli parametreler ise tümörün diferansiasyonu, infiltrasyon paterni, tümöre stromal cevap, inflamatuvar cevap, eozinofili varlığı sayılabilir. (30)

Erken evre OCSCC'ler genellikle yüzeysel lezyonlar olduğundan, genellikle herhangi bir radyolojik çalışmada belirgin değildirler. Bu hemen hemen tüm evre 1 Oral kavite tümörleri için geçerlidir. Çünkü tanım gereği boyutları 2 cm'den küçüktür ve intrinsek dil kaslarını veya mandibulayı invaze etmezler. Ancak T2 kanserleri 2 ila 4 cm boyutundadır ve bu nedenle komşu yapıları tutabilir ve gizli lenf nodu metastazı görülme sıklığı daha yüksek olabilir. Bu nedenle, primer tümörün yaygınlığını değerlendirmek ve bölgesel lenf düğümlerini değerlendirmek için ek görüntüleme gereklidir. BT, hızlı görüntü elde edilmesini ve kemik tutulumunun mükemmel çözümlenmesini sağlar. MRG, lokal yumuşak doku invazyonunun, perinöral invazyonun ve kemik iliği tutulumunun derecesini belirlemede üstündür. (31)

Özellikle dil kanserleri için magnetik rezonans görüntüleme (MRG), primer tümörün boyutunu (tümörün orta hattı geçip geçmediği dahil), intrinsek kas invazyonunu ve rezeke edilebilirliğini belirlemek için en iyi yöntemdir. Ayrıca transoral ultrason, dil tümörü kalınlığının ameliyat öncesi değerlendirilmesinde MRG'ye kabul edilebilir bir alternatif olarak son literatürde ortaya çıkmıştır. Ek olarak, mandibula veya maksillanın



olası invazyonunu değerlendirmek için panoramik mandibula grafisi veya periapikal diş görüntüleme kullanılabilir. Bu filmler aynı zamanda diş kaybının önlenmesi veya alt çenede osteoradyonekroz gelişiminin önlenmesi amacıyla tedavilerinin bir parçası olarak radyasyon tedavisine ihtiyaç duyabilecek hastalarda diş ve kemik sağlığının değerlendirilmesinde de yardımcı olabilmektedir. İleri evre OCSCC'ler (evre III ve IV), hem T hem de N evrelemesine yardımcı olmak için baş ve boynun kontrastlı Bilgisayarlı Tomografisini (BT) gerektirir. (32)

## 5.2. Moleküler Markerlar

Reseptörlerin büyüme faktörleri tarafından aktivasyonunun farklı hücrel olayları tetiklediği bilinmektedir. ErbB (HER olarak da bilinir), hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol oynayan tirozin kinaz büyüme faktörü reseptörlerini kodlayan bir proto-onkogen ailesidir. Bu aile, epidermal büyüme faktörü reseptörünü (EGFR, HER1 veya ErbB-1), ErbB-2 (HER2 veya neu), ErbB-3 (HER-3) ve ErbB-4'ü (HER 4) içerir ve bunların aşırı ekspresyonu, tümörün ilerlemesine katkıda bulunur. Kanser öncüsü sinyaller, transkripsiyonel genler arasındaki etkileşim yoluyla onkogenlerin ekspresyonu ve transkripsiyonu ile kontrol edilir. (RNA polimeraz II ve transkripsiyon faktörleri) ve transkripsiyonel düzenleyici bileşenler (promoter elementler, arttırıcılar, susturucular ve lokus kontrol bölgeleri). Transkripsiyon faktörleri arasında, c-Myc ve AP-1'in (c-Jun ve c-Fos'tan oluşan bir dimmer), OSCC'de yaygın olarak ifade edilen, kanser ilerlemesi ile büyük bir ilişkisi olduğu görülmektedir. Bunlar, aynı zamanda anjiyogenez ve metastazın yanı sıra büyüme sinyallerinin kendi kendine yeterliliğinde de rol oynar. Proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), geç G1 fazı sırasında çekirdekte ortaya çıkan ve S fazı sırasında DNA polimeraz için yardımcı bir protein olarak çalışmak üzere artan nükleer bir proteindir. G2 ve M fazlarında azalmaktadır. Hücre proliferasyonu, DNA onarımı ve hücre döngüsü kontrolünde anahtar rol oynamakta. Ki67, oral karsinogenezin başlangıç aşamalarında aşırı eksprese edilen, hücre proliferasyonunda rol oynayan başka bir proteindir. G1, S, G2 hücre döngüsü fazlarında ve mitozda hücre çekirdeğinde saptanır, G0 fazında yoktur. PCNA ve Ki67 aktivitelerindeki fonksiyonel değişiklikler, çeşitli kanser türlerinde sık görülen genetik olaylardır ve OSCC'de önemli bir proliferasyon

belirteçidir. Siklinler, G0 fazı sırasında aktif olmayan bir grup hücre döngüsü düzenleyici proteindir. Siklin/sikline bağımlı kinaz (C/CDK'ler) kompleksinin oluşumu hücre mitozunu uyarır. (33)

Cyclin D1, bir hücrenin G1 fazı boyunca ilerlemesini düzenler. Aşırı ekspresyonu, çoğalan hücrelerde G1 ve S fazı arasındaki geçişte önemli bir rol oynar. Son çalışmalar, siklin D'nin çarpıcı ekspresyonunun OSCC'nin ortak bir özelliği olduğunu göstermektedir. p16, sikline bağımlı kinazların bir inhibitörüdür ve S fazı genlerinin transkripsiyonunu baskılar. p16 fonksiyonunun kaybı, siklin D1'in pRb'nin fosforilasyonunu katalize etmesine ve kontrolsüz proliferasyonu tetiklemesine izin verir. p16 ve pRb, çeşitli kanserlerde yaygın olarak inaktive edilen ve OSCC'de aşırı eksprese edilen genlerdir. (33)

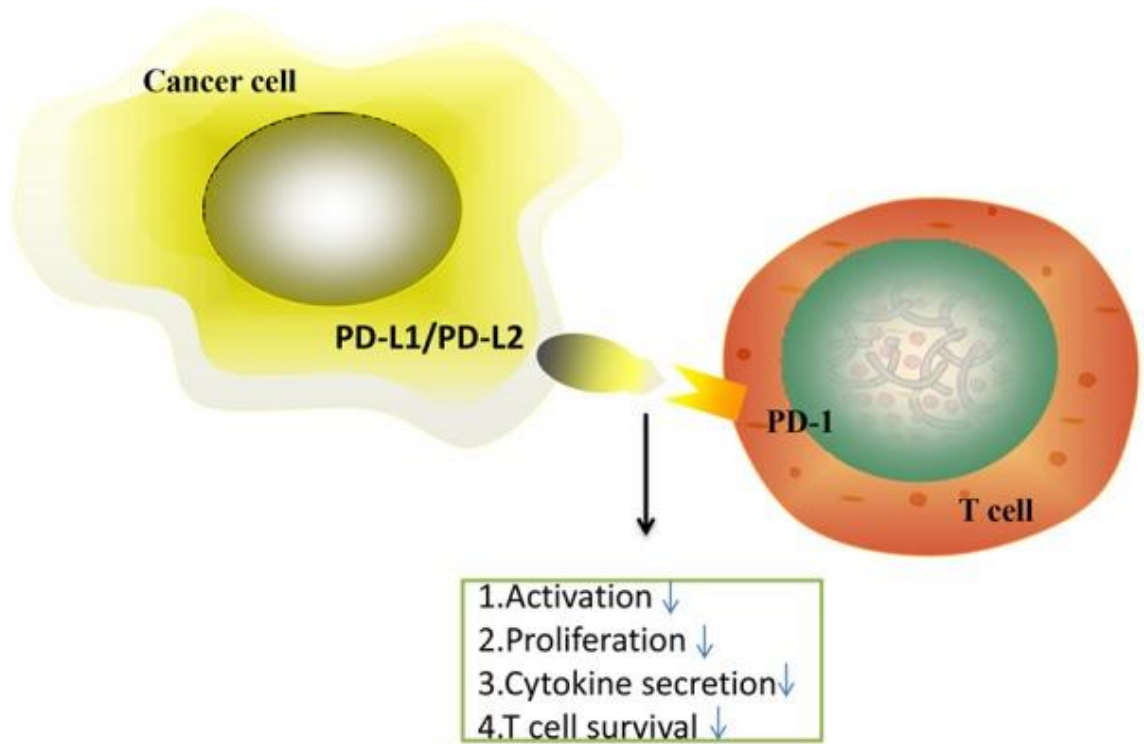
### **5.3. PD1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed death-ligand 1)**

Bir diğer adıyla CD279 olarak da adlandırılan PD-1 288 amino asit içeren 55 kDa'lık transmembran glikoproteindir ve ilk olarak 1992'de keşfedilmiştir. PD-1 ligandı (PD-L1; ayrıca CD279 ve B7-H1 olarak da anılmaktadır), ve 290 amino asit içeren 33-kDa tip 1 transmembran glikoproteindir. B lenfositlerde B hücre reseptörü üzerinde yer alan PDL-1 ile PD-1 bağlanmasıyla, PD-1 sitoplazmik bölgesinde tirozin fosforilasyonu gerçekleşir. PD-L1 genellikle inflamatuvar koşullarda ve anti-tümör yanıtlarından kaçmak için eksprese edilir. Bu proses ilkinde makrofajlar, bazı aktif T hücreleri ve B hücreleri, dendrik hücreler ve bazı epitelyal hücreler tarafından, ikincisindeyse anti-tümör yanıtlarından kaçmak için tümör hücreleri tarafından yapılmaktadır. PD-L1 bağışıklık cevabının ortak inhibitörüdür ve PD-1 pozitif hücrelerinin çoğalmasını inhibe ederek PD-1 ile birleşerek apoptozu indükler. Programlanmış ölüm ligandı 1, PD-1 reseptörüne bağlandığı zaman kanser hücreleri T hücresi immün yanıtını inhibe ederek CD8+ sitotoksik T hücrelerinin saldırısından korunurlar. (34)

Son yıllarda solid tümörlerin tedavisi PD-1, PDL-1, CTLA4 gibi bağışıklık kontrol noktalarında rol alan biomarkırları hedefleyen inhibitörlerin olduğu kemoterapi protokollerinin uygulanmasına dayanmaktadır. Buna örnek gösterecek olursak, küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinin tedavisinde pembrolizumab kullanımı önemli ölçüde daha

uzun progresyonsuz hayatta kalma oranı sağlamıştır. Bu bilgiler doğrultusunda uygun tedavi yöntemlerinin belirlenebilmesi için, günümüzde çeşitli genetik ve moleküler çalışmaların yapılması gerekmektedir.

PD-1/L1 blokajını içeren immünoterapinin daha güvenli olmasının nedeni doğallığı ve invaziv olmamasıdır, çünkü tedavi mekanizması, kendi bağışıklık hücrelerini neoplaziye karşı savaşmak için kapasiteye kavuşturmaya dayanır ve immünoterapi kanser antijeni hafızasını koruyabilir.



Şekil 2.5.3.1. PD-1/PD-L1 eksenini. (34)

## 6. Tedavi

### 6.1. Cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi

Oral kavite kanserleri sık görülen malignitelerdendir. Baş-boyun bölgesinde (nonmelanoma cilt kanseri hariç tutulursa) larinks kanserlerinden sonra en sık görülen

kanser alt grubunu oluştururlar. Erken tanı kolay gibi görünmekle birlikte tanı aşamasında ileri evre hastalık oranı yüksektir. Oral kavite tümörlerinin tedavisi için primer yaklaşım cerrahidir. Primer cerrahi sonrası risk faktörlerinin varlığında ve ileri evre hastalıkta adjuvan radyoterapi (RT) kullanılmakla birlikte, erken evre hastalıkta cerrahi mümkün olmadığında definitif tedavi için RT kullanılır. Yüksek risk durumlarında adjuvan RT'ye kemoterapi (KT) eklenebilir. Adjuvan RT'yle eş zamanlı tedavide sisplatin için uygun olmayan hastalarda cetuksimab önerilmektedir. Teknolojik gelişmelerle birlikte RT sırasında çevre riskli organların korunması mümkün hale gelmiş, tedavi sonrası ciddi yan etkiler azalmıştır. Baş boyun tümörlerinde rekürrens ve ikinci primer tümör sık görüldüğünden, ikinci seri ışınlama gerekli olabilir, bu ışınlamalar, stereotaktik RT veya proton tedavisi ile daha sık uygulanır hale gelmiştir. Ayrıca immunoterapi ajanlarının kullanıma girmesi ile nüks/metastatik hastalıkta tedaviye cevap oranları artmıştır. (35)

Oral Kavite SCC'si olan hastalar için Baş Boyun cerrahları, Radyasyon Onkologları ve Medikal Onkologlar haricinde Dil ve Konuşma terapistleri, beslenme uzmanları ve diş hekimleri tarafından tedavi öncesi multidisipliner değerlendirme esastır. Baş ve boyun kanseri olan birçok hasta, belirgin kilo kaybı ve düşük besin alımı sonu gelişmiş olan sarcopeni ile başvurabilir. NCCN, seçilmiş hastalar için tedavi öncesinde ve sırasında enteral beslenme desteğinin başlatılmasının düşünülmesini önermektedir; Buna yutkunma ağrısı olan, önceki aya göre vücut ağırlığının %5'ini kaybeden veya 6 ay içinde vücut ağırlığının %10'unu kaybeden hastalar da dahildir. Konuşma ve dil patolojileri, yutma fonksiyonunun klinik ve radyolojik değerlendirmesini yaparak hangi hastaların güvenli bir şekilde yemek yiyebileceğini belirlemede etkilidir. Tedaviden önce diş değerlendirmesi, diş çürüklerini, dentoalveoler enfeksiyonu tedavi etmek ve beklenen herhangi bir radyasyon tedavisiyle ORN risklerini azaltmak için gereklidir. (36) Mevcut NCCN kılavuzları, erken evre ağız boşluğu SCC'si için cerrahi rezeksiyon önermektedir. Rezeksiyon sırasında 1 cm'lik yeterli cerrahi sınırlar elde edilmelidir. Cerrahi, endike olduğunda adjuvan tedaviyi yönlendirmek için patolojik evreleme avantajı sağlar. Adjuvan RT yapılmasını gerektiren olumsuz patolojik özellikler arasında LVI, PNI, yakın kenarlar (<5 mm), pT3 veya üstü, pN2 veya üstü ve IV veya V düzeylerinde nodal hastalık yer alır. Yeniden rezeksiyon tercih edilir. Mümkün olduğunda yakın veya pozitif cerrahi

sınırlar için yaklaşım.

Adjuvan KRT, rezeke edilemeyen pozitif sınırlar için veya ENE mevcut olduğunda düşünülmelidir. Erken ağız boşluğu SCC'si için kesin RT, cerrahiye uygun olmayan, ameliyatı reddeden veya rezeksiyona uygun olmayan tekrarlayan hastalığı olan hastalar için bir seçenektir.

İlerlemiş oral kavite tümörleri, rezeksiyon sonrası oluşan defektin yeniden yapılandırılması için sıklıkla doku transferine ihtiyaç duyar. Doku transferleri greftler veya flepler şeklinde olabilir. Flepler içersinde pedikürlü ve serbest flepler yer almaktadır. Yumuşak doku transferi seçenekleri yalnızca radial ön kol ve anterolateral uyluk serbest fleplerini içerir. Bu seçenekler dudak, ağız dili ve ağız tabanı gibi yumuşak doku defektlerinin yeniden yapılandırılmasında faydalıdır. Ağız boşluğundaki mandibula veya maksilla gibi kemikli yapıların rezeksiyonu, rezeke edilen kemiğin fonksiyonunu ve kozmetiğini yeniden sağlamak için fibula veya skapula içermeyen flepler gerektirebilir.

Marjinal mandibulektomi, mandibulanın genel devamlılığını korurken mandibular kemiğin üst kısmının çıkarılmasını içerir. Segmental mandibulektomi, mandibular kemiğin bir bölümünün tamamen çıkarılmasını içerir, bu da kalan mandibular segmentlerin defektine neden olur. Segmental mandibulektomi genellikle rekonstrüksiyon için sıklıkla serbest fibula flebi gibi kemik içeren doku transferini gerektirir. (37)

Segmental mandibulektomi, mandibular korteksin invazyonu, medüller kemik invazyonu olduğunda veya uygun onkolojik sınırlar elde etmek için segmental rezeksiyon gerektiren durumlarda gerçekleştirilmelidir.(37)

Servikal nodal metastazların varlığının, oral kavite SCC'si için en önemli prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.(27) Tek bir servikal metastazın varlığı, genel sağkalımı yaklaşık yarı yarıya azaltır.(27) Güncel NCCN kılavuzları, invazyon derinliği 3 mm'den fazla olan erken evreoral kavite kanserlerinde elektif boyun diseksiyonunu önermektedir. Çapı 4 mm veya daha büyük olan tümörlerin, elektif boyun diseksiyonlarında hem klinik olarak pozitif hem de gizli metastaz riskinin arttığını göstermiştir. Oral kavite SCC'si için elektif boyun diseksiyonu yapıldığında, tüm lenf nodu taşıyan dokular boyun seviye I'den III'e ve muhtemelen üst seviye V'den çıkarılmalıdır. Seviye IV, ilerlemiş tümör evresi veya klinik olarak pozitif boyun gibi

seçilmiş vakalarda boyun diseksiyonu sırasında ele alınabilir.

Klinik servikal metastazı olmayan erken evre oral kavite kanserinde elektif boyun diseksiyonuna karşı terapötik boyun diseksiyonunu değerlendiren geniş, randomize kontrollü bir çalışmanın sonuçları yakın zamanda bildirilmiştir. Bu çalışma, elektif boyun diseksiyonu uygulanan hastalarda terapötik boyun diseksiyonu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha yüksek genel sağkalım (%80,0'a karşı %67,5) ve DFS'yi (%69,5'e karşı %45,9) göstermiştir.(31) Buna ek olarak, 2011'deki bir meta-analiz, elektif boyun diseksiyonu Erken evre oral kavite SCC'sinde elektif boyun diseksiyonu hastalığa özgü mortaliteyi önemli ölçüde azaltmıştır. Boyun tedavisi endike olduğunda orta hatta yaklaşan veya orta hattan geçen tümörlerde çift taraflı boyun tedavisi yapılmalıdır.(31)

Mevcut NCCN kılavuzları, invazyon derinliğinin ve pozitif bir sentinel lenf nodu biyopsisinin (SLNB) gizli metastazların en güvenilir 2 belirleyicisi olduğunu belirtmektedir. Bu nedenle invazyon derinliğinin(DOI) 3 mm veya daha az olan tümörler için SLNB'ni önermektedir.(35) Randomize kontrollü çalışmalarda dahil olmak üzere çok sayıda çalışma, Erken evre oral kavite tümörlerinde elektif boyun diseksiyonu ile karşılaştırıldığında SLNB'de %90 ile %100 arasında duyarlılık ve özgüllük ve eşdeğer genel ve nüksüz sağkalım sağladığını göstermiştir. Okült servikal metastaz açısından yüksek risk altında olan erken evre oral kavite SCC'si olan hastalara( T2 evre ve doi'nin 3 mm'den büyük olması) elektif boyun diseksiyonu yapılması önerilmektedir.(35)

İleri evre oral kavite SCC'si olan seçilmiş hastalarda konkomitan kemoradyoterapinin (KRT) cerrahiye göre potansiyel avantajları vardır. Bu avantajlar organ kaybına bağlı önemli morbiditelerin olmamasıdır. Organ Koruma protokolleri ile hastalığın onkolojik kontrolü sağlanırken organ fonksiyonunu korumak amaçlanmıştır.

İleri evre oral kavite tümörlerinde KRT kullanımını destekleyen veriler, retrospektif incelemelerle sınırlıdır. Bu çalışmalar, cerrahi ve KRT kolları arasında 5 yıllık genel sağ kalım ve hastalığa özgü ya da DFS açısından anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. 2 grup arasındaki uzun vadeli komplikasyon oranları her iki çalışmada da benzer olarak saptanmıştır. İleri evre oral kavite tümörlerinde için KRT'nin önemli bir dezavantajı ORN riskidir. İleri ağız boşluğu SCC'si için CCRT ile ORN oranlarının %5

ila %20 olduğu tahmin edilmektedir. .(35)

İndüksiyon kemoterapisinin ardından cerrahi veya definitif KRT, çok sayıda klinik çalışmayla araştırılmıştır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, indüksiyon kemoterapisinin ardından kesin tedavinin genel sağkalımı, lokorejyonel kontrolü veya uzak kontrolü iyileştirmedeğini göstermektedir. .(35)

Oral kavite tümörlerinin gözetimi, bu anatomik bölgelere erişilebilirlik göz önüne alındığında, öncelikle rutin fizik muayenelerle yapılır; ancak görüntüleme, düzenli muayeneleri tamamlamak için kullanılır. NCCN kılavuzları tedaviden sonraki ilk yıl boyunca her 1 ila 3 ayda bir fizik muayene yapılmasını önermektedir. Bu program, 2. yıl boyunca her 2 ila 6 ayda bir ve daha sonra 3. ila 5. yıllar arasında her 4 ila 8 ayda bir 1 muayeneye kadar genişletilebilir. Nüks olmadan geçen 5 yılın ardından, hasta yıllık olarak muayene edilebilir. NCCN kılavuzları tarafından tedavi sonrası görüntüleme önerilmektedir ve kesin tedavinin tamamlanmasından 3 ay sonra önerilmektedir. İdeal olarak, lokal olarak ilerlemiş hastalık durumunda PET/BT kullanımı dikkate alınarak, tedavi öncesi yöntemle aynı görüntüleme elde edilmelidir. (40) Baş ve boyun kanseri tedavisinden sonra PET/BT'nin meta-analizi, duyarlılığı ve özgüllüğü en üst düzeye çıkarmak için görüntüleme çalışmasının tedavinin tamamlanmasından en geç 10 hafta sonra yapılması gerektiğini gösterdi. Ayrıca araştırmacılar, tedavinin tamamlanmasından sonraki 8 ila 10 haftaya kıyasla 12 haftada PET/BT elde edildiğinde sağkalım üzerinde olumsuz bir etki bulamamıştır. (40)

## **6.2. İmmunterapi**

Tekrarlayan veya metastatik HNSCC'li hastalar arasında bazıları kurtarma cerrahileri, reiradyasyon (özellikle nazofaringeal kanser için) veya mono veya oligometastaz varlığında metastatektomi ile tedavi edilebilir. (45) Onun dışındaki durumlarda palyatif/küratif sistemik tedaviler gündeme gelmektedir. Birinci basamak tedavi, altta yatan bir otoimmün bozukluk nedeniyle immünoterapiye kontrendikasyon olmadığı sürece, PDL1 eksprese eden tümörleri veya mikrosatellit instabilitesi olan

hastalar için, programlanmış hücre ölümü 1'e (PD1) karşı bir IgG4 hümanize antikör olan immün kontrol noktası inhibitörü pembrolizumabı içermelidir. (39) Faz III bir çalışmada, pembrolizumab monoterapisi veya pembrolizumabın platinasyon ajanı ve 5-florourasil ile kombinasyonu, setuksimab ile aynı kemoterapiyle karşılaştırıldı. Kemoterapi artı pembrolizumab, kemoterapi artı setuksimab ile karşılaştırıldığında genel sağkalımın yükseldiği gözlenmiştir (sırasıyla 13 ay ve 10,7 ay; HR 0,77, p=0,0034). (39)

Karşılaştırılabilir yanıt ve toksisite sonuçları bakımından ele alındığında; Tek başına pembrolizumab, HNSCC'li tüm hastalar arasında kemoterapi artı setuksimab kombinasyonu ile benzer sakalım sonuçları saptanmıştır.(medyan genel sağkalım sırasıyla 11,6 aya karşı 10,7 ay; HR 0,85). Kombine pozitif skor (CPS)  $\geq 20$  veya  $\geq 1$  olarak tanımlanan biyobelirteç PDL1 ekspresyonuna sahip hastalar arasında (CPS, PDL1 eksprese eden tüm tümör hücrelerini, makrofajları ve bağışıklık hücrelerini, sayılan toplam tümör hücresi sayısının bir oranı olarak yansıttığında), Pembrolizumab monoterapisinde sağkalım, kemoterapi artı setuksimab ile sırasıyla 14,9 aya karşı 12,3 aya göre daha üstün olarak saptanmış. Ancak kemoterapi kombinasyonu için yanıt oranı daha yüksekti; bu nedenle birçok uygulayıcı, hastalık yükü daha yüksek olan ve daha semptomatik olan hastalar için pembrolizumab ve kemoterapi kombinasyonunu tercih ederken, daha düşük tümör hacmine ve en yüksek PDL1 ekspresyonuna sahip olanlara pembrolizumab monoterapisini ayırmıştır. İmmün kontrol noktası inhibisyonu ile tedavi edilen HNSCC'li hastaların az bir kısmı, sıklıkla hiperprogresyon olarak adlandırılan, hızlandırılmış hastalık ilerlemesi yaşayabilir. (40)

Hiperprogresyon büyük ihtimalle HPV-negatif hastalıkta, hacimli lokal veya bölgesel nükslerde ve kemoterapi olmadan immünoterapi kullanıldığında ortaya çıkar. Her ne kadar hiperprogresyon daha kötü sonuçlarla ilişkili olsa da, bu ortamda kemoterapi ile objektif ve hatta kalıcı yanıtlar gözlemlenebilir ve tedavide dikkatli olmak ve hızlı değişiklik yapmak, hastalık kontrolünü en üst düzeye çıkarmak için önemlidir. Pnömoni, kolit veya diğer organ hasarı gibi immün sistemle ilişkili advers olaylar yaşayan hastalarda tedavinin kesilmesi ve sistemik kortikosteroidler endikedir. (39)

Birinci basamak immünoterapiye aday olmayan hastalar, setuksimab artı bir platinasyon ajanı ve 5-florourasil veya paklitaksel ile kombinasyon kemoterapisi



almalıdır. (45) Prognozunun daha kötü olduğu ikinci basamakta, otoimmün hastalık geçmişine rağmen bazı hastalarda PD1 inhibisyonu yeniden dűřünülebilir, çünkü imműn kontrol noktası inhibitörleri sisplatine dirençli hastalarda da aktiftir. Eř zamanlı sisplatin ve radyasyon tedavisinden sonraki 6 ay içinde tekrarlayan veya metastatik hastalık için sisplatin bazlı tedavide ilerleme kaydeden veya kanserin tekrarlaması nedeniyle sisplatine dirençli hastalarda nivolumab veya pembrolizumab ile PD1 inhibisyonunu, tek ajanlı standart bakım kemoterapisiyle karşılaştırılmış. Her durumda, PD1 inhibisyonu kemoterapiyle karşılaştırıldığında sağkalımın daha iyi olduğu saptanmıştır. (41) Metastatik ve/veya tekrarlayan HNSCC'li hastalar için, yeni imműnoterapilerin yanı sıra çok hedefli kinaz inhibitörleri ve diğer anti-anjiyogenik ajanlarla imműn kontrol noktası inhibisyonunun çok umut verici kombinasyonlarını araştıran birçok klinik çalışma da halihazırda mevcuttur. (41)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda 2013-2022 yılları arasında oral kavite skuamöz hücreli karsinom tanısı almış hastalar retrospektif olarak taranmıştır. Hastalara ait klinik veriler hastanemizin veritabanından

toplanmıştır.

Seçilen hastalara ait boyalı preparatlar Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılmıştır. Preparatlar patolog tarafından yeniden değerlendirilmiş olup temsili bir tümör alanı ve lenf nodu metastazı olan vakalarda metastatik tümör odağı işaretlenmiştir. Seçilen alanları içeren formalin fikse, parafine gömülü tümör blokları arşivden çıkarılmıştır. Seçilen bloklardan 3 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Kesitler immünohistokimyasal olarak PD-L1 SP263 klonu ile Ventana Ultraplatformunda boyanmıştır.

İmmünohistokimya boyalı preparatlar tümör proporsiyon skor (TPS) ile kombine pozitif skor (CPS) açısından 2 baş-boyun patoloğu tarafından değerlendirilmiştir. TPS PD-L1 pozitif tümör hücre sayısının toplam canlı tümör hücre sayısına bölümünün 100 ile çarpılmasıyla bulunmuştur. CPS PD-L1 pozitif tümör hücresi, lenfosit ve makrofaj sayısının toplam canlı tümör hücre sayısına bölümünün 100 ile çarpılmasıyla bulunur. TPS için klinik olarak anlamı olan  $\geq$  %1 ve  $\geq$  %50 eşik değerleri, CPS için  $\geq$  %1 ve  $\geq$  %20 eşik değerleri kullanılmıştır.

$$TPS = \frac{PD - L1 \text{ pozitif tümör hücre sayısı}}{\text{Toplam canlı tümör hücre sayısı}} \times 100$$

$$CPS = \frac{PD - L1 \text{ pozitif hücre sayısı (tümör hücresi, lenfosit, makrofaj)}}{\text{Toplam canlı tümör hücre sayısı}} \times 100$$

### 3.1. Etik kurul

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun GO 22/1329 numaralı kararıyla gerçekleştirilmiştir.

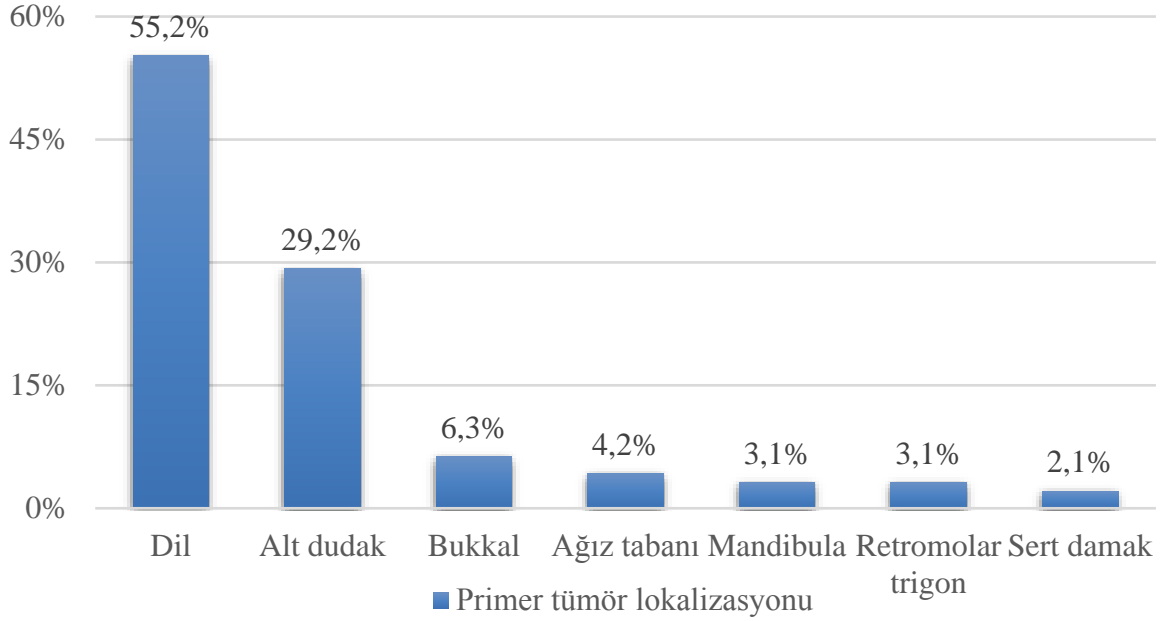
### 3.2. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM® SPSS sürüm 27 yazılımı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı analizler kategorik değişkenlerde sıklık ve yüzde, sürekli değişkenlerde ise ortalama±standart sapma (SS) veya ortanca (minimum-maksimum) değerleri ile sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Kategorik değişkenlerde bağımsız grup karşılaştırmaları  $\chi^2$  veya Fisher testleri kullanılarak yapıldı. Tanı tarihinden herhangi bir nedene bağlı ölüme kadar geçen süre genel sağkalım (OS); ölüm veya progresyona kadar geçen süre ise progresyonsuz sağkalım (PFS) olarak tanımlandı. Parametrelerin genel ve progresyonsuz sağ kalım ile ilişkisi *log rank* testi kullanılarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Sağkalıma etki eden faktörler Cox regresyon analizi ile araştırıldı. Sağ kalımı öngörmedeki bağımsız prediktörler önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak çok değişkenli Cox regresyon modeli ile incelendi. Model uyumu ve dönemsel riskin oransallığı varsayımları rezidüel analizleri ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 olarak belirlendi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 96 hastanın [59 (%61,5) erkek ve 37 (%38,5) kadın] yaş ortalaması 58,7±15,5 yıl olup, 41 (%42,7) hasta 65 yaş ve üzerinde idi. Altmış yedi (%69,8) hastanın sigara kullanım öyküsü vardı. En sık primer tümör lokalizasyonu dil

(%55,2) olup, diğerleri sırası ile; alt dudak (%29,2), yanak (%6,3), ağız tabanı (%4,2), mandibula (%3,1), retromolar trigon (%3,1) ve sert damak (%2,1) idi (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Primer tümör lokalizasyonu.

Tanı esnasında “Eastern Cooperative Oncology Group” performans statüsü (ECOG-PS) 31 (%32,3) hastada sıfır, 41 (%42,7) hastada bir, 13 (%13,5) hastada iki, 5 (%5,2) hastada üç, 6 (%6,3) hastada ise 4 olarak değerlendirildi. Tanıda 22 (%22,9) hasta evre I, 22 (%22,9) hasta evre II, 26 (%27,1) hasta evre III, 26 (%27,1) hasta ise evre IV hastalığa sahipti. Kırk (%41,7) hastanın boyun metastazı, 8 (%8,3) hastanın ise uzak organ metastazı vardı. Cerrahi tedavi haricinde 45 (%46,9) hasta kemoradyoterapi, 14 (%14,6) hasta ise sadece radyoterapi almıştı. Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1`de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri (toplam 96 hasta).

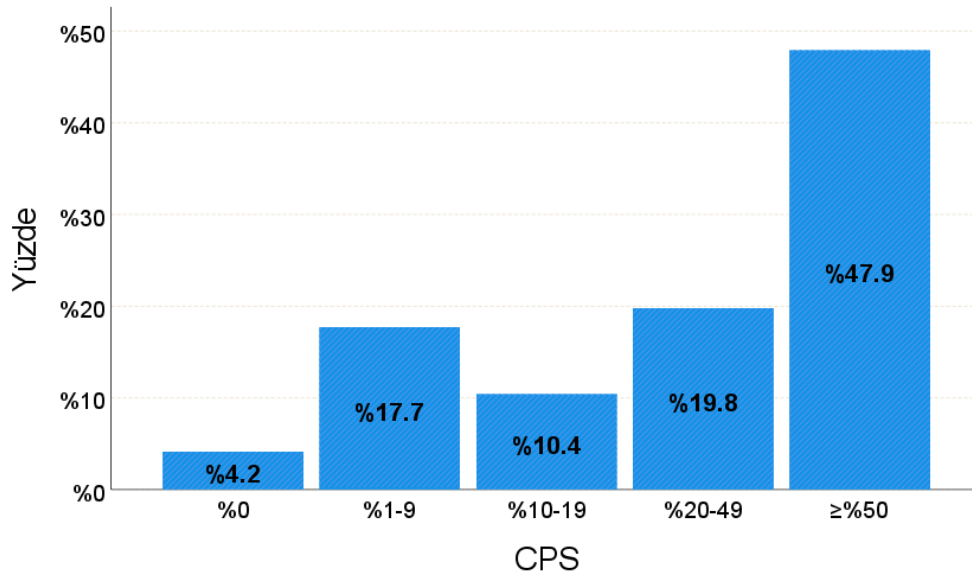
Özellikler	Sıklık (%)
------------	------------

Tanı yaşı, ortalama±SS, yıl	58,7±15,5
<65 yaş	55 (57,3)
≥65 yaş	41 (42,7)
Cinsiyet	
Erkek	59 (61,5)
Kadın	37 (38,5)
Sigara kullanım öyküsü	67 (69,8)
Tümör lokalizasyonu	
Dil	53 (55,2)
Alt dudak	28 (29,2)
Bukkal	6 (6,3)
Ağız tabanı	4 (4,2)
Mandibula	3 (3,1)
Retromolar trigon	3 (3,1)
Sert damak	2 (2,1)
Tanıda ECOG-PS	
0	31 (32,3)
1	41 (42,7)
2	13 (13,5)
3	5 (5,2)
4	6 (6,3)
Tanıda evre	
I	22 (22,9)
II	22 (22,9)
III	26 (27,1)
IV	26 (27,1)

Tanıda T evresi	
T1	23 (24)
T2	31 (32,3)
T3	30 (31,3)
T4	12 (12,5)
Tanıda N evresi	
N0	57 (59,4)
N1	17 (17,7)
N2	14 (14,6)
N3	8 (8,3)
Boyun metastazı	40 (41,7)
Uzak metastaz	8 (8,3)
Tedavi	
Kemoradyoterapi	45 (46,9)
Sadece radyoterapi	14 (14,6)

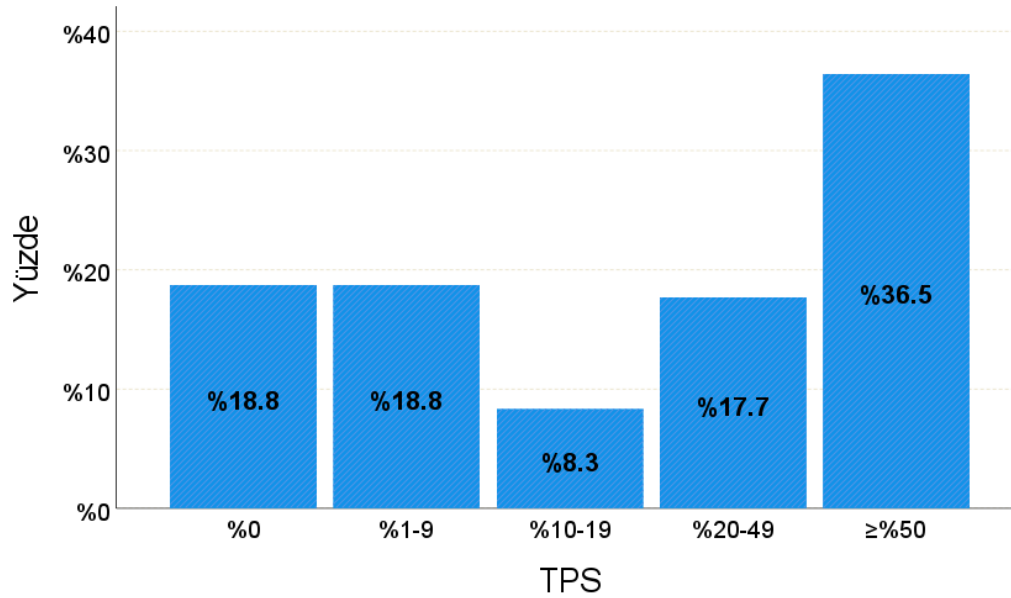
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, SS: standart sapma.

Primer kitlede ortanca kombine pozitif skor (CPS) %43 (0-120), ortanca tümör proporsiyon skoru (TPS) %20 (0-90) bulundu. CPS 4 (%4,2) hastada %0, 17 (%17,7) hastada %1-9 arası, 10 (%10,4) hastada %10-19 arası, 19 (%19,8) hastada %20-49 arası, 46 (%47,9) hastada ise %50 ve üzerinde idi (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2.** Primer tümör dokusunda CPS ölçüm sonuçları.

TPS ise 18 (%18,8) hastada %0, 18 (%18,8) hastada %1-9 arası, 8 (%8,3) hastada %10-19 arası, 17 (%17,7) hastada %20-49 arası, 35 (%36,5) hastada %50 ve üzerinde saptandı (Şekil 3). Lenf nodlarında CPS ve TPS ölçümleri toplam 39 hastada yapılmış olup değerlendirme sonuçları tablo 4.2`de sunulmuştur.



**Şekil 4.3.** Primer tümör dokusunda TPS ölçüm sonuçları.

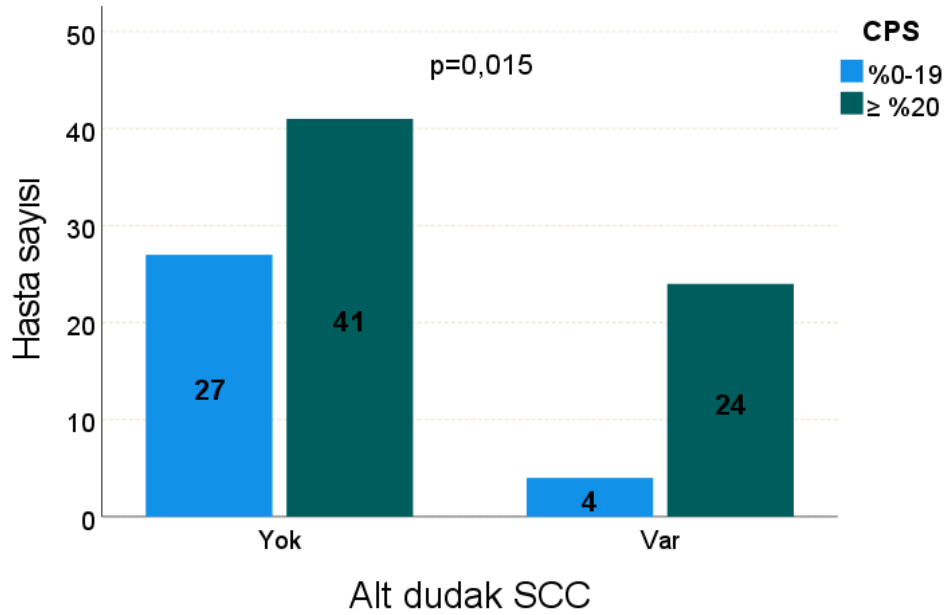
**Tablo 4.2.** Primer tümör ve lenf nodunda PD-L1 ekspresyonu.

Parametreler, n (%)	Primer tümör, n=96	Lenf nodu, n=39
CPS, ortanca (min-maks)	43 (0-120)	25 (0-100)
%0	4 (4,2)	3 (7,7)
% 1-9	17 (17,7)	6 (15,4)
% 10-19	10 (10,4)	5 (12,8)
%20-49	19 (19,8)	13 (33,3)
≥%50	46 (47,9)	12 (30,8)
TPS, ortanca (min-maks)	20 (0-90)	10 (0-90)
%0	18 (18,8)	11 (28,2)
% 1-9	18 (18,8)	7 (17,9)
% 10-19	8 (8,3)	7 (17,9)
%20-49	17 (17,7)	8 (20,5)
≥%50	35 (36,5)	6 (15,4)

CPS: combined positive score, TPS: tumour proportion score.

Çalışmamızda CPS ve TPS`nin her biri için iki farklı kesme değeri kullanılarak skorlarla hastaların demografik ve klinik özellikleri arasında olası ilişkiler araştırıldı. CPS  $\geq$  %1 olma durumu ile  $\geq 65$  tanı yaşı (p=1,000), cinsiyet (p=0,638), sigara kullanımı (p=0,582), dil tutulumu (p=0,125), alt dudak tutulumu (p=0,318), ECOG-PS (p=0,941), tanıdaki evre (p=0,619), boyun metastazı (p=1,000) ve uzak metastaz varlığı (p=0,298) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3). Bundan farklı olarak, CPS için kesme değeri  $\geq$  %20 alındığında alt dudak SCC tanılı hastalarda diğer lokalizasyonlara göre CPS pozitiflik oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü (Şekil 4.4).





**Şekil 4.4.** Alt dudak SCC olan ve olmayan hastalarda CPS oranlarının karşılaştırılması.

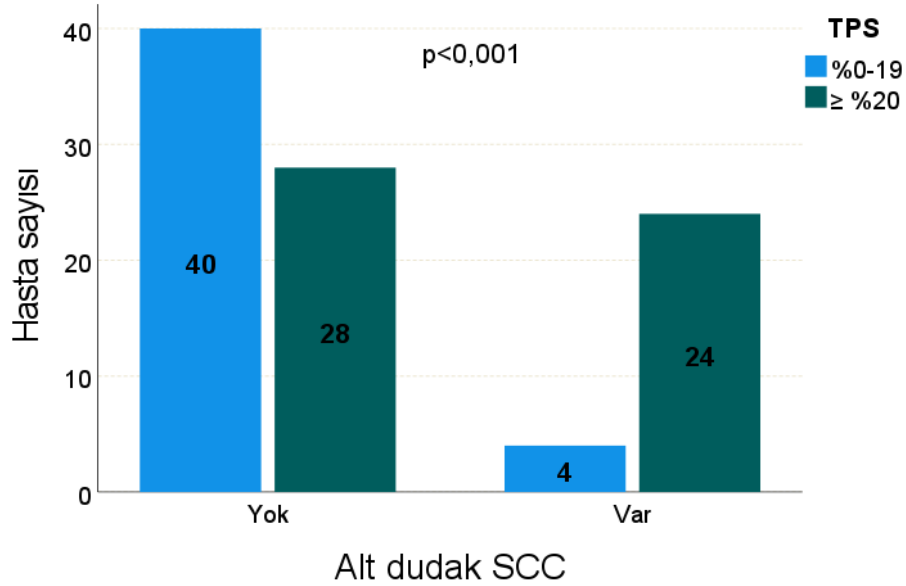
**Tablo 4.3.** Primer tümörde CPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması.

Parametreler	Cut-off %1, n (%)			Cut-off %20, n (%)		
	%0 n=4	≥ %1 n=92	<i>p</i> değeri	%0-19 n=31	≥ %20 n=65	<i>p</i> değeri
Tanı yaşı ≥65	2 (50)	39 (42,4)	1,000	12 (38,7)	29 (44,6)	0,584
Erkek cinsiyet	2 (50)	57 (62)	0,638	21 (67,7)	38 (58,5)	0,382
Sigara kullanımı	2 (50)	65 (70,7)	0,582	19 (61,3)	48 (73,8)	0,210
Dil SCC	4 (100)	49 (53,3)	0,125	21 (67,7)	32 (49,2)	0,088
Alt dudak SCC	0 (0)	28 (30,4)	0,318	4 (12,9)	24 (36,9)	<b>0,015</b>

ECOG-PS						
0	1 (25)	30 (32,6)	0,941	10 (32,3)	21 (32,3)	0,467
1	2 (50)	39 (42,4)		11 (35,5)	30 (46,2)	
$\geq 2$	1 (25)	23 (25)		10 (32,3)	14 (21,5)	
Tanıda evre						
I	1 (25)	21 (22,8)	0,619	8 (25,8)	14 (21,5)	0,177
II	0 (0)	22 (23,9)		3 (9,7)	19 (29,2)	
III	1 (25)	25 (27,2)		11 (35,5)	15 (23,1)	
IV	2 (50)	24 (26,1)		9 (29)	17 (26,2)	
Boyun metastazı	2 (50)	38 (41,3)	1,000	13 (41,9)	27 (41,5)	0,971
Uzak metastaz	1 (25)	7 (7,6)	0,298	2 (6,5)	6 (9,2)	1,000

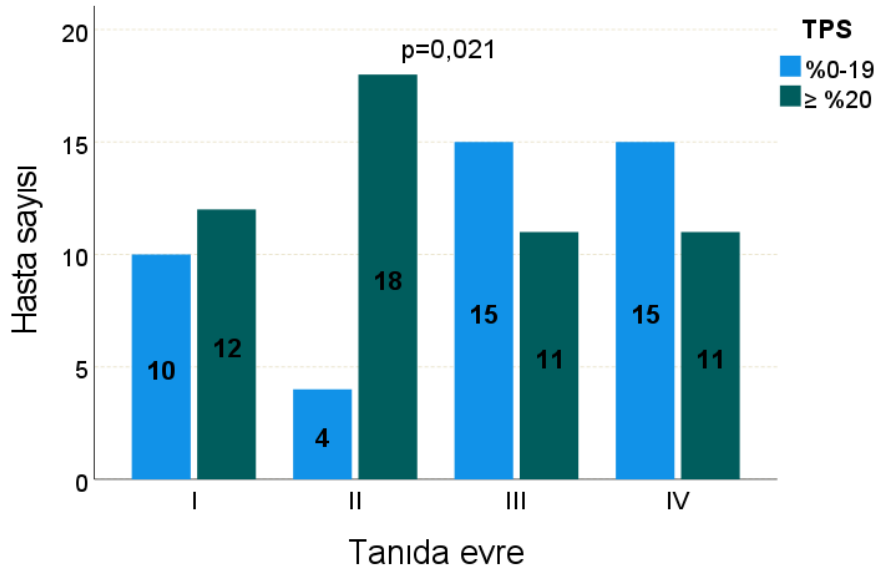
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, SCC: squamous cell carcinoma.

TPS  $\geq$  %1 olması ile  $\geq 65$  tanı yaşı (p=0,488), cinsiyet (p=0,614), sigara kullanımı (p=0,144), dil tutulumu (p=0,107), ECOG-PS (p=0,927), tanıdaki evre (p=0,476), boyun metastazı (p=0,426) veya uzak metastaz varlığı (p=1,000) arasında anlamlı ilişki yoktu. Bununla birlikte, TPS  $\geq$  %1 olan grupta %0 olanlara göre alt dudak tutulum sıklığı anlamlı düzeyde yüksek saptandı (%34,6 vs. %5,6, p=0,014). Benzer şekilde TPS  $\geq$  %20 olan grupta da alt dudak tutulumu oranları TPS %0-19 grubuna göre yüksek görüldü (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Alt dudak SCC olan ve diğer oral kavite tümörleri olan hastalarda TPS oranlarının karşılaştırılması.

TPS %0-19 grubunda dil tutulumu sıklığı %68,2 iken, TPS  $\geq$  %20 grubunda bu oran %44,2 idi ( $p=0,019$ , Tablo 4). Ayrıca, TPS %0-19 oluşu tanıda ileri evre hastalıkla ilişkili bulundu (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Tanıdaki hastalık evresi ile TPS oranlarının karşılaştırılması

Tablo 4.4. Primer tümörde TPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması.

Parametreler	Cut-off %1, n (%)			Cut-off %20, n (%)		
	%0 n=18	≥ %1 n=78	p değeri	%0-19 n=44	≥ %20 n=52	p değeri
Tanı yaşı ≥65	9 (50)	32 (41)	0,488	17 (38,6)	24 (46,2)	0,458
Erkek cinsiyet	12 (66,7)	47 (60,3)	0,614	29 (65,9)	30 (57,7)	0,410
Sigara kullanımı	10 (55,6)	57 (73,1)	0,144	27 (61,4)	40 (76,9)	0,098
Dil SCC	13 (72,2)	40 (51,3)	0,107	30 (68,2)	23 (44,2)	<b>0,019</b>
Alt dudak SCC	1 (5,6)	27 (34,6)	<b>0,014</b>	4 (9,1)	24 (46,2)	<b>&lt;0,001</b>
ECOG-PS						
0	6 (33,3)	25 (32,1)	0,927	12 (27,3)	19 (36,5)	0,332
1	7 (38,9)	34 (43,6)		18 (40,9)	23 (44,2)	
≥2	5 (27,8)	19 (24,4)		14 (31,8)	10 (19,2)	
Tanıda evre						
I	4 (22,2)	18 (23,1)	0,476	10 (22,7)	12 (23,1)	<b>0,021</b>
II	2 (11,1)	20 (25,6)		4 (9,1)	18 (34,6)	
III	7 (38,9)	19 (24,4)		15 (34,1)	11 (21,2)	
IV	5 (27,8)	21 (26,9)		15 (34,1)	11 (21,2)	
Boyun metastazı	9 (50)	31 (39,7)	0,426	21 (47,7)	19 (36,5)	0,268
Uzak metastaz	1 (5,6)	7 (9)	1,000	5 (11,4)	3 (5,8)	0,463

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, SCC: squamous

cell carcinoma.

Lenf nodunda PD-L1 ekspresyonu değerlendirilen 39 hastada  $\geq$  %20 kesme değeri kullanıldığında CPS veya TPS ile hastaların demografik veya klinik özellikleri arasında istatistiksel farklılık olmadığı görüldü (Tablo 4.5).

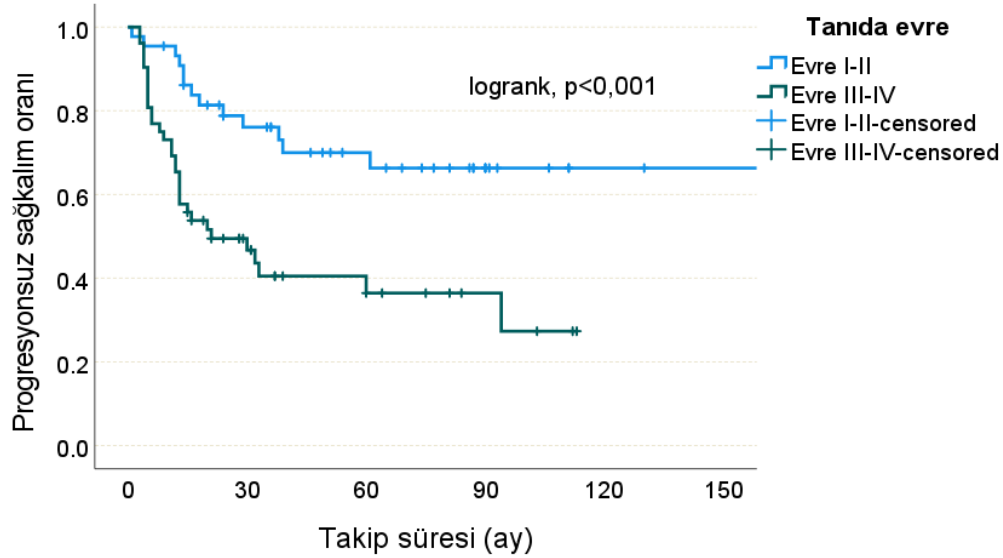
**Tablo 4.5.** Lenf nodunda CPS ve TPS oranlarının hastaların demografik ve klinik özellikleri ile karşılaştırılması (n=39).

Parametreler	CPS, n (%)			TPS, n (%)		
	%0-19 n=14	$\geq$ %20 n=25	<i>p</i> değeri	%0-19 n=25	$\geq$ %20 n=14	<i>p</i> değeri
Tanı yaşı $\geq$ 65	6 (42,9)	9 (36)	0,673	11 (44)	4 (28,6)	0,342
Erkek cinsiyet	9 (64,3)	12 (48)	0,328	13 (52)	8 (57,1)	0,757
Sigara kullanımı	10 (71,4)	14 (56)	0,342	13 (52)	11 (78,6)	0,102
Dil SCC	11 (78,6)	21 (84)	0,686	21 (84)	11 (78,6)	0,686
Alt dudak SCC	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-
ECOG-PS						
0	6 (42,9)	4 (16)	0,174	7 (28)	3 (21,4)	0,639
1	4 (28,6)	12 (48)		11 (44)	5 (35,7)	
$\geq$ 2	4 (28,6)	9 (36)		7 (28)	6 (42,9)	
Tanıda evre						
I	0 (0)	0 (0)	0,622	0 (0)	0 (0)	0,375
II	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
III	5 (35,7)	11 (44)		10 (40)	6 (42,9)	
IV	9 (64,3)	14 (56)		15 (60)	7 (57,1)	

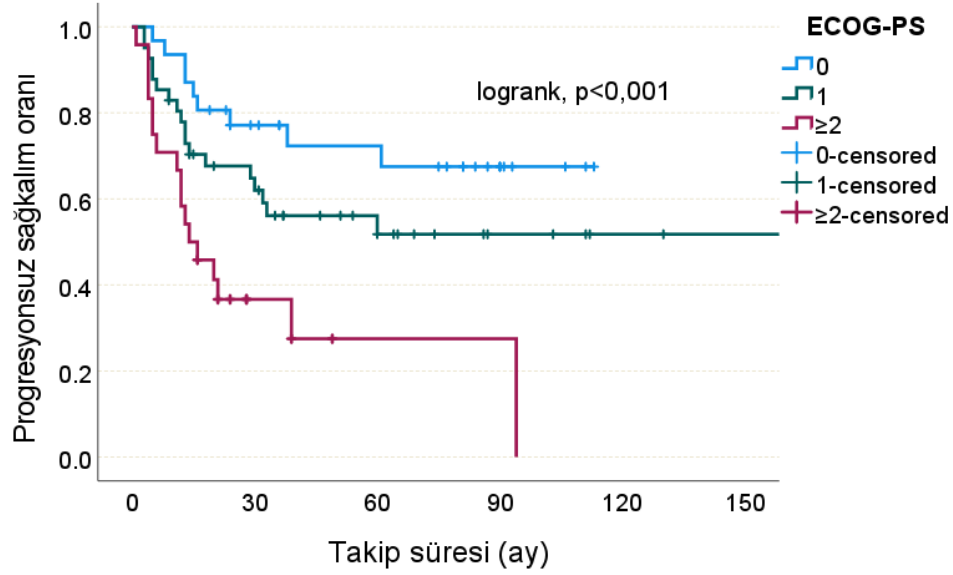
Boyun metastazı	14 (100)	25 (100)	-	25 (100)	14 (100)	-
Uzak metastaz	2 (14,3)	5 (20)	1,000	5 (20)	2 (14,3)	1,000

CPS: combined positive score, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, SCC: squamous cell carcinoma, TPS: tumour proportion score.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 37 ay (3-192) olup 28 (%29,2) hastada progresyon gelişmiş, 36 (%37,5) hasta ise ölmüştü. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) oranları sırası ile, %54,2±5,4 ve %60,9±5,6 idi. Çalışmamızda PFS ve OS için risk faktörleri *Cox* regresyon analizi ile değerlendirildi. Tekdeğişkenli analizlerde  $\geq 65$  tanı yaşı ( $p=0,105$ ), erkek cinsiyet ( $p=0,659$ ) ve sigara kullanımının ( $p=0,278$ ) PFS üzerinde etkili olmadığı görüldü. Diğer yandan, tanı esnasında evre III-IV hastalık ( $p=0,001$ ) veya ECOG-PS  $\geq 2$  olması ( $p<0,001$ ) artmış progresyon riski ile ilişkili bulundu (Şekil 4.7, 4.8).

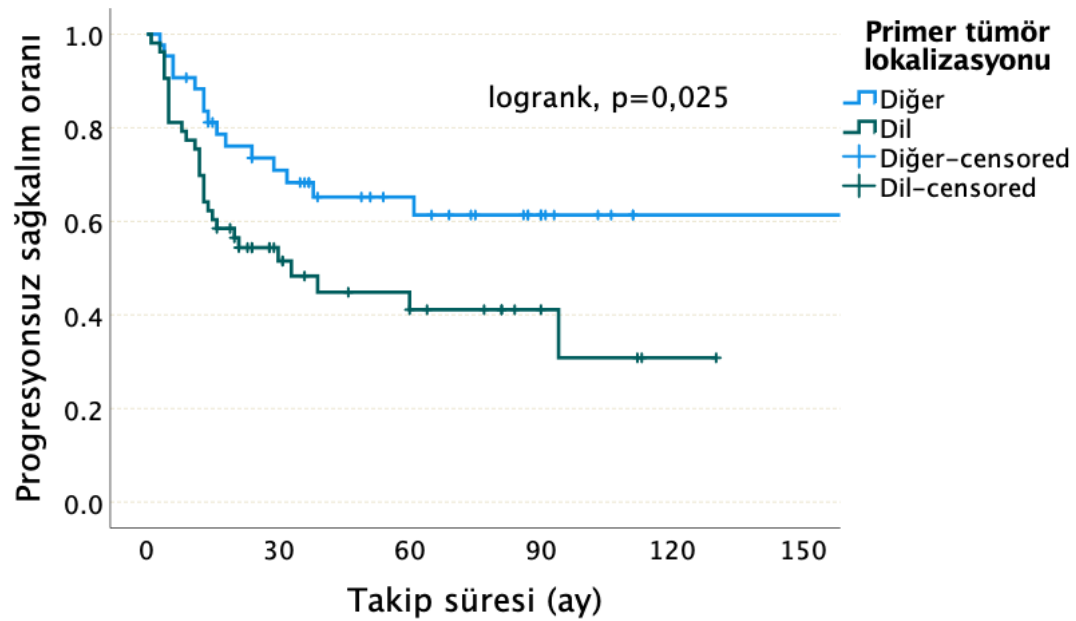


Şekil 4.7. Tanıda evre ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

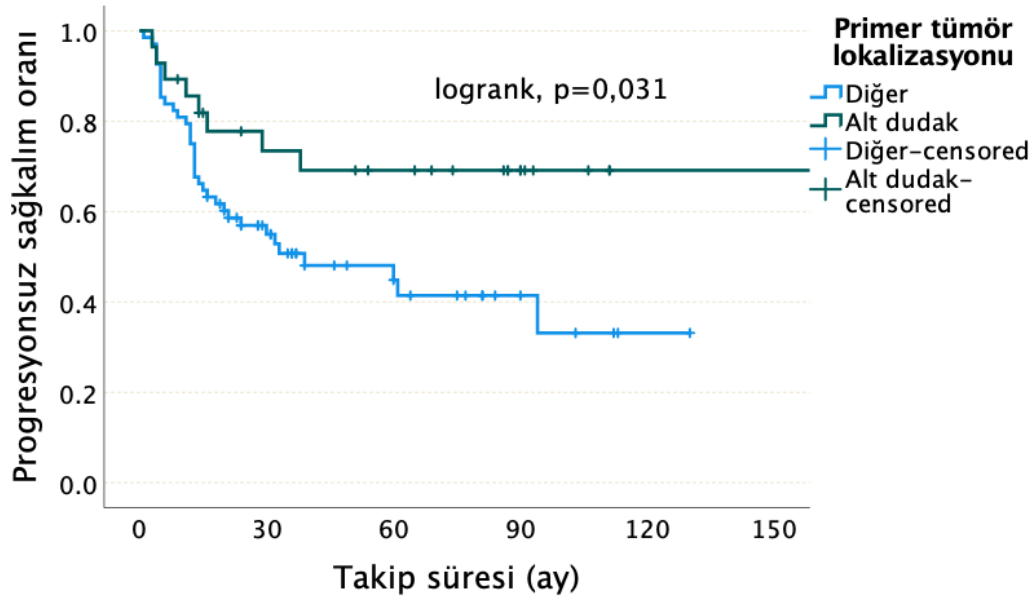


**Şekil 4.8.** Tanıda ECOG-PS ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

Dil tutulumu progresyon riskini 2 kat artırırken (HR: 2, %95GA: 1,07-3,75,  $p=0,03$ ), buna karşın alt dudak tutulumu ile progresyon oranının %56 daha azaldığı ortaya konuldu (HR: 0,44, %95GA: 0,2-0,95,  $p=0,037$ ) (Şekil 4.9, 4.10).



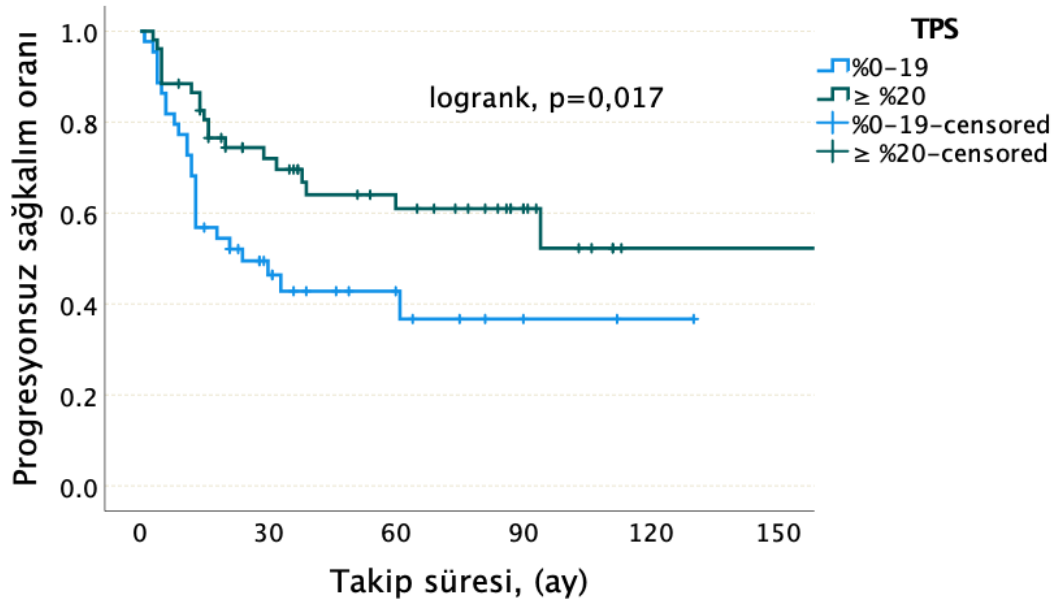
**Şekil 4.9.** Dil tutulumu varlığı ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.



**Şekil 4.10.** Alt dudak tutulumu varlığı ile progressyonsuz sağkalım ilişkisi.

Primer tümör dokusunda CPS için  $\geq \%1$  ve  $\geq \%20$  kesme değerleri kullanıldığında, her iki değerde pozitiflik PFS ile ilişkili bulunmadı (sırası ile,  $p=0,803$  ve  $p=0,251$ ). Primer tümör TPS  $\geq \%1$  olması PFS ile ilişkili değilken, kesme değeri  $\geq \%20$  alındığında pozitif TPS'nin progressyon risk oranını  $\%51$  azalttığı gösterildi (HR: 0,49,  $\%95GA$ : 0,269-0,895,  $p=0,02$ , Şekil 4.11). Diğer yandan, metastatik lenf nodunda bakılan CPS veya TPS'nin  $\geq \%20$  olması PFS üzerinde etkili bulunmadı (Tablo 4.6).





Şekil 4.11. Primer tümör TPS oranları ile progresyonsuz sağkalım ilişkisi.

Tablo 4.6. Progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi.

Risk faktörleri	Progresyonsuz sağkalım		
	HR	%95 GA	p değeri
Tanı yaşı $\geq 65$	1,634	0,903-2,957	0,105
Erkek cinsiyet	0,872	0,474-1,604	0,659
Sigara kullanımı	1,479	0,730-2,999	0,278
Dil SCC	2,005	1,071-3,752	<b>0,030</b>
Alt dudak SCC	0,441	0,204-0,952	<b>0,037</b>
ECOG-PS $\geq 2$	2,926	1,573-5,441	<b>&lt;0,001</b>
Tanıda evre III-IV hastalık	2,891	1,504-5,556	<b>0,001</b>
Radyoterapi $\pm$ kemoterapi	2,352	1,184-4,674	<b>0,015</b>

Primer tümör CPS $\geq$ %1	0,835	0,202-3,455	0,803
Primer tümör CPS $\geq$ %20	0,697	0,376-1,292	0,251
Primer tümör TPS $\geq$ %1	0,834	0,400-1,741	0,629
Primer tümör TPS $\geq$ %20	0,490	0,269-0,895	<b>0,020</b>
Lenf nodu CPS $\geq$ %20	0,511	0,226-1,154	0,106
Lenf nodu TPS $\geq$ %20	1,064	0,473-2,394	0,880

CPS: combined positive score, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: “hazard” oranı, GA: güven aralığı, SCC: squamous cell carcinoma, TPS: tumour proportion score.

Tekdeğişkenli analizlerde  $p < 0,1$  düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk faktörlerinin bağımsız etkileri çokdeğişkenli *Cox* regresyon analizi ile araştırıldı. Bir-biriyle yüksek kolere izlenen parametrelerden klinik olarak anlamlı olanı modelde tutuldu. Alt dudak tutulumu, ECOG-PS, tanıda hastalık evresi ve primer tümör dokusunda  $\geq$  %20 TPS'nin dahil edildiği modelde ECOG-PS  $\geq 2$  olması PFS için bağımsız risk faktörü olarak saptandı (HR: 2,206, %95 GA: 1,153-4,219,  $p=0,017$ , Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Çalışma hastalarında progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Çokdeğişkenli *Cox* regresyon analizi (n=96).

Risk faktörleri	Progresyonsuz sağkalım		
	HR	%95 GA	p değeri
Alt dudak SCC	1,051	0,415-2,660	0,917
ECOG-PS $\geq 2$	2,206	1,153-4,219	<b>0,017</b>
Tanıda evre III-IV hastalık	2,146	1,000-4,603	0,050
Primer tümör TPS $\geq$ %20	0,621	0,323-1,196	0,154

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: “hazard” oranı, GA: güven aralığı, SCC: squamous cell carcinoma, TPS: tumour proportion score.

Regresyon modeli kemoterapi veya radyoterapi almamış hastalara (n=37) uygulandığında ise ECOG-PS  $\geq 2$  olması (HR: 26,39, %95 GA: 4,089-170,4, p<0,001), tanıda evre III-IV hastalık (HR: 10,57, %95 GA: 1,874-59,66, p=0,008) ve primer tümör dokusunda  $\geq$  %20 TPS (HR: 0,125, %95 GA: 0,026-0,594, p=0,009) PFS için bağımsız risk faktörleri olarak ortaya konuldu (Tablo 4.7).

**Tablo 4.8.** Radyoterapi veya kemoterapi almayan hastalarda progresyonsuz sağkalım için risk faktörleri - Çokdeğişkenli Cox regresyon analizi (n=37).

Risk faktörleri	Progresyonsuz sağkalım		
	HR	%95 GA	p değeri
Alt dudak SCC	4,597	0,581-36,40	0,149
ECOG-PS $\geq 2$	26,39	4,089-170,4	<b>&lt;0,001</b>
Tanıda evre III-IV hastalık	10,57	1,874-59,66	<b>0,008</b>
Primer tümör TPS $\geq$ %20	0,125	0,026-0,594	<b>0,009</b>

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: “hazard” oranı, GA: güven aralığı, SCC: squamous cell carcinoma, TPS: tumour proportion score.

Genel sağkalım için olası risk faktörleri araştırıldığında,  $\geq 65$  tanı yaşı (p=0,081), erkek cinsiyet (p=0,975), sigara kullanımı (p=0,251), dil (p=0,131) veya alt dudak (p=0,100) tutulumu mortalite riski üzerinde etkili bulunmadı. Tanı esnasında ECOG-PS  $\geq 2$  olması (HR: 3,275, %95 GA: 1,657-6,475, p<0,001) ve tanıda evre III-IV hastalık varlığının (HR: 3,124, %95GA: 1,498-6,514, p=0,002) mortalite riskini anlamlı düzeyde artırdığı gösterildi. Primer tümör dokusu veya lenf nodunda CPS veya TPS pozitifliğinin genel sağkalımla ilişkili olmadığı ortaya konuldu (Tablo 4.6).

**Tablo 4.9.** Genel sağkalım için risk faktörleri - Tekdeğişkenli Cox regresyon analizi

Risk faktörleri	Genel sağkalım		
	HR	%95 GA	p değeri
Tanı yaşı $\geq 65$	1,794	0,930-3,463	0,081
Erkek cinsiyet	0,989	0,500-1,956	0,975
Sigara kullanımı	1,625	0,709-3,724	0,251
Dil SCC	1,693	0,855-3,354	0,131
Alt dudak SCC	0,497	0,216-1,143	0,100
ECOG-PS $\geq 2$	3,275	1,657-6,475	<b>&lt;0,001</b>
Tanıda evre III-IV hastalık	3,124	1,498-6,514	<b>0,002</b>
Radyoterapi $\pm$ kemoterapi	2,608	1,183-5,751	<b>0,017</b>
Primer tümör CPS $\geq$ % 1	0,668	0,160-2,788	0,580
Primer tümör CPS $\geq$ % 20	0,774	0,391-1,531	0,461
Primer tümör TPS $\geq$ % 1	1,132	0,471-2,724	0,781
Primer tümör TPS $\geq$ % 20	0,648	0,335-1,252	0,196
Lenf nodu CPS $\geq$ % 20	0,457	0,189-1,108	0,083
Lenf nodu TPS $\geq$ % 20	1,227	0,512-2,941	0,647

CPS: combined positive score, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status, HR: “hazard” oranı, GA: güven aralığı, SCC: squamous cell carcinoma, TPS: tumour proportion score.

## 5. TARTIŞMA

Baş-boyun kanserleri (HNC) içerisinde daha sık rastalanan kanser türü olan oral kavite skuamöz hücreli karsinomu (OCSCC) yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olması nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü tarafından ölüm oranı yüksek sekiz kanser türü listesine dahil edilmiştir. Oral kavite kanserleri larenks kanserinden sonra baş-boyun bölgesinde en sık rastlanan kanserlerdir. Dil, ağız tabanı, yanak, sert damak retromolar üçgen ve gingiva tümörleri anatomik yerleşimleri ve değişik histolojik ve davranış özellikleri nedeniyle alt bölgelere ayrılarak ayrı ayrı değerlendirilir. Mukoza yüzeyindeki çokkatlı yassı epitelinden displazi şeklinde gelişen skuamöz hücreli karsinomun en çok etkilediği kısımlar ağız tabanı, dil ve sert damaktır. Bu bölge malignitelerinin %90'ından fazlasını, mukozanın yüzey epitelinden gelişen skuamöz hücreli karsinom oluşturmaktadır.

OCSCC gelişiminde en önemli risk faktörü sigara maruziyeti sayılmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde yüksek sigara kullanım prevalansı oral kavitenin malign veya prekanseröz lezyonlarında artışa yol açmaktadır. (4) Çalışmamıza dahil edilen hastaların %70'inde sigara kullanım öyküsü vardı. Baş-boyun kanserlerinin yerleşimi nedeniyle erken tanı alabileceği mantıklı gelse de, hastaların yarısından fazlası tanı anında lokal ileri veya metastatik hastalığa sahiptirler. Hastalarımızda tanı esnasında %54,2 oranında evre III-IV hastalık vardı.

Oral kavite skuamöz hücreli karsinom ilerleyen zamanlarda metastaz yaparak komşu dokulara, lenf bezlerine, sinirlere, kan damarlarına, kemiğe kadar yayılmaktadır. OCSCC için genel sağkalım oranının hastalığın hangi evrede olmasına bağlı olarak değiştiğini gösteren veriler Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) tarafından 5 yıllık dönem için %63 olduğunu ve erken evrelerde %83 ile ileri evrelerde %38 arasında değiştiğini gösterdi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortanca takip süresi 37 ay (3-192) olup 28 (%29,2) hastada progresyon gelişmiş, 36 (%37,5) hasta ise ölmüştü. 5 yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) oranları sırası ile, %54,2±5,4 ve %60,9±5,6 idi.

Hastalığın ilk evrelerde asemptomatik olup ilerleyen evrelerde tanı koyulması oral

kavite skumöz hücreli kanserlerde ölüm oranının yüksek olmasına neden olmaktadır. Oral kavite tümörlerinin %90`dan fazlasını SCC`ler oluşturmaktadır. Histolojik olarak OSCC, bol miktarda eozinofilik sitoplazmaya sahip olabilen ve sıklıkla belirgin nükleollere sahip düzensiz çekirdekler içerebilen poligonal atipik skuamöz hücrelerden oluşur. Hücresel atipi ve yapısal mimariye dayanarak OSCC, iyi, orta ve az farklılaşmış tümörler olarak derecelendirilir. Patologlar tarafından ışık mikroskobu kullanılarak değerlendirilen tümör derecelendirmesinin prognostik sınıflandırma üzerinde doğrudan etkileri vardır; kötü farklılaşmış tümörler genellikle hastalığın tekrarlaması ve ölüm riskinin artmasıyla ilişkilendirilir. (42) Bizim çalışmamızda erken tümörler %56,25 oluştururken ileri evre %43,75 idi. Erken evrelerde sağ kalım %83,3 iken ileri evrelerde % 42,3 idi.

Klinik olarak boyunda N+ hastalarda tedavi genellikle multimodalite tedavidir. Klinik N0 hastalarda boyunda gizli metastaz varlığını değerlendirirken ek klinik ve patolojik parametrelerin olduğu hatırlanmalıdır. Bunlardan en önemlisi invazyon derinliğidir. Diğer önemli parametreler ise tümörün diferansiasyonun infiltrasyon paterni, tümöre stromal cevap, inflamatuvar cevap, eozinofili varlığı sayılabilir. (30) Bizim çalışmamızda % 59,3 n0 iken %40,7. n+ idi. No hastalarda sağkalım %78.9 iken N+ sağkalım %30,7 idi.

Erken OCSCC'ler genellikle yüzeysel lezyonlar olduğundan, genellikle herhangi bir radyolojik çalışmada belirgin değildirler. Bu hemen hemen tüm aşama I OC-SCC'ler için geçerlidir çünkü tanım gereği boyutları 2 cm'den küçüktür ve derin (dışsal) dil kaslarını veya mandibulayı içermezler. Ancak T2 kanserleri 2 ila 4 cm boyutundadır ve bu nedenle komşu yapıları tutabilir ve gizli lenf nodu metastazı görülme sıklığı daha yüksek olabilir. Bu nedenle, primer tümörün yaygınlığını değerlendirmek ve bölgesel lenf düğümlerini değerlendirmek için ek görüntüleme gereklidir. BT, hızlı görüntü elde edilmesini ve kemik tutulumunun mükemmel çözümlenmesini sağlar. MRG, lokal yumuşak doku invazyonunun, perinöral invazyonun ve kemik iliği tutulumunun derecesini belirlemede üstündür. (31)Bizim çalışmamızda hastalara Bt, Mr, Pet ve patoloji sonucucu değerlendirilerek %22,9 hasta evre I, %22,9 hasta evre II , %27,1 hasta evre III, %27,1 hasta evre IV olarak evrelendirilmiştir.

Baş boyun kanserlerinde tedavi seçenekleri belirlemede, tedaviye uyumun artırılmasında ve tedavi başarısının ölçülmesinde hasta genel sağlık ve performans durumu belirleyici özellik göstermektedir. Literatürde ECOG-PS skorunun tedavi uyumu ve başarı şansı ile ilişkilendirildiği birçok çalışma bulunmaktadır. Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu, kanserli hastaların performans durumunu (ECOG-PS) ve ayrıca tıbbi bakım gereksinimlerini ölçmek için oluşturulmuş bir kurumdur.(49) ECOG-PS skoru kanser hastalarının kişisel bakım düzeyinin genel bir değerlendirilmesidir.klinik açıdan bakıldığında tedaviye yanıt,yanıt süresi veya hayatta kalma gibi eşlik eden hastalıkları ve sonuçları ön gören basit ama önemli bir klinik aracı temsil eder.(49)

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda tanı esnasında ECOG-PS 31 (%32,3) hastada sıfır, 41 (%42,7) hastada bir, 13 (%13,5) hastada iki, 5 (%5,2) hastada üç, 6 (%6,3) hastada ise 4 olarak değerlendirildi. Tanıda 22 (%22,9) hasta evre I, 22 (%22,9) hasta evre II, 26 (%27,1) hasta evre III, 26 (%27,1) hasta ise evre IV hastalığa sahipti. Kırk (%41,7) hastanın boyun metastazı, 8 (%8,3) hastanın ise uzak organ metastazı vardı. Cerrahi tedavi haricinde 45 (%46,9) hasta kemoradyoterapi, 14 (%14,6) hasta ise sadece radyoterapi almıştı

PD-L1, neoplastik hücrelerde ve tümöre sızan bağışıklık hücrelerinde eksprese edilebilen bir transmembran proteinidir. Genellikle aktive edilmiş T lenfositlerinde eksprese edilen PD-1 ile etkileşimi, tümör hücrelerine karşı kendi kendine/hücre aracılı immün tepkinin inaktivasyonuna neden olur. Son kanıtlar, OSCC vakalarının önemli bir kısmında PD-1/PD-L1 ekseninin tipik olarak değiştiğini, bunun da PD-L1/PD-'nin seçici blokajı ile bu tümör tipini immün kontrol noktası inhibitörleri için umut verici bir aday haline getirdiğini göstermiştir. Bu tür hedefe yönelik immünoterapi, PD-L1'e (örn. Atezolizumab) veya PD-1'e (örn. Pembrolizumab) karşı yönlendirilen monoklonal antikorların kullanılmasıyla başarılı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bağışıklık kontrol noktası inhibitörleri, antitümöre adaptif bağışıklığı geri kazandırarak, hızla değişen kanser immünoterapisinde en önemli aktörlerden biri haline geldi. PD-L1'in ekspresyonu, formalinle sabitlenmiş parafine gömülü dokuları ışık mikroskobu kullanarak inceleyen patologlar tarafından değerlendirilen immünohistokimya (IHC) ile hem tümör

hücrelerinde hem de bağışıklık hücrelerinde değerlendirilebilir. Pozitif boyama ve PD-L1 immün ekspresyon paternleri, hastaların immünoterapiye uygunluğunun doğru seçilmesinde en önemli göstergelerden birini temsil eder. PD-L1, ekspresyonu IHC ile daha güvenilir bir şekilde tespit edildiğinden ve yalnızca inflamatuvar hücrelerde değerlendirilen PD-1'in aksine, PD-L1 hem tümör hem de inflamatuvar hücrelerde tespit edilebildiğinden immünoterapi yanıtının öngörücü bir biyobelirteci olarak PD-1'e tercih edilir. (43). Çalışmamızda OCSCC tanılı hastalarda primer tümör ve lenf nodu dokusunda PD-L1 ekspresyonunun sağkalım sonuçlarına etkileri değerlendirildi. Kemoterapi veya radyoterapi almamış hastalarda artmış TPS'nin progresyon riskini lokalizasyon, evre ve performans durumundan bağımsız olarak %87.5 oranında azalttığı ortaya konuldu.

Oral prekanseröz lezyonlar invaziv OSCC'ye ilerlediğinde PD-L1 ekspresyonu artar. Dave ve arkadaşlarının (20 ilerlemeyen displazi vakası, 19 ilerleyen displazi ve 10 invaziv OSCC dahil) 49 oral lezyondan oluşan bir kohort analizi, OSCC ilerlemesi sırasında PD-L1 ekspresyonunda önemli bir artış gösterdi. (44) Malign dönüşüm riski yüksek olan oral lökoplaki vakalarını içeren diğer yazarlar tarafından da benzer bulgular rapor edilmiştir. (45) OSCC karsinogenezi sırasında artan PD-L1 ekspresyonuna, tümör mikroçevresindeki derin değişiklikler eşlik eder. Bu doğrultuda Das ve ark. immün kaçınma mekanizmalarını aktive ederek tümör büyümesinde interferon reseptör sinyalleme sinin önemli bir rolünü tanımladı. (46) Bu nedenle, PD-L1 ekspresyonu, OSCC immün kaçışının malign transformasyon ve ilerlemeye doğru doğrudan kanıtını sağlar. Tüm bu bulgular, PD-L1'in yüksek riskli ilerleyen lezyonları tanımak için yararlı bir araç olarak kullanılabileceğini ve in vitro ve hayvan çalışmalarının ve ardından insan klinik deneylerinin geliştirilmesine yol açtığını göstermektedir. (47) Çalışmamızda CPS ve TPS'nin her biri için iki farklı kesme değeri kullanılarak skorlarla hastaların demografik ve klinik özellikleri arasında olası ilişkiler araştırıldı. CPS için kesme değeri  $\geq$  %20 alındığında alt dudak SCC tanılı hastalarda diğer lokalizasyonlara göre CPS pozitiflik oranının anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü. Benzer şekilde TPS  $\geq$  %20 olan grupta da alt dudak tutulumu oranları TPS %0-19 grubuna göre yüksek görüldü. Ayrıca, TPS %0-19 oluşu tanımlı ileri evre hastalıkla ilişkili bulundu Bu araştırma çalışmalarının genel sonuçları, skuamöz displazi



gelişimini önlemede immünoterapinin uygulanabilirliğini göstermektedir. Bu nedenle seçilmiş vakalarda, kontrol noktası inhibitörlerinin uygulanması yoluyla bağışıklık sisteminin aktivitesinin eski haline getirilmesi, OSCC oluşumunun önlenmesinde önemli bir rol oynayabilir.

OSCC'nin malign dönüşümü sırasında PD-L1'in artan ekspresyonu göz önüne alındığında, çeşitli çalışmalar bu biyobelirtecin aynı zamanda bu tümör tipinde kötü prognozun bir göstergesi olup olmadığını belirlemeye çalışmıştır. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, pankreas farklılaşmamış karsinomu, tiroid ve prostat kanseri gibi diğer kanserlerde PD-L1'in olumsuz prognostik değeri zaten gösterilmiştir. (48) OSCC için çelişkili sonuçlar vardır; bazı raporlar PD-L1 ekspresyonunu kötü sonucun bir göstergesi olarak belirtirken diğer çalışmalar da karşıt bir sonucu destekler. Yayınlanan meta-analizler PD-L1'in sınırlı prognostik etkisini ortaya koyarken, bu havuzlanmış çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir.(48) Çalışmamızda primer tümör dokusunda CPS için  $\geq 1$  ve  $\geq 20$  kesme değerleri kullanıldığında, her iki değerde pozitiflik PFS ile ilişkili bulunmadı (sırası ile,  $p=0,803$  ve  $p=0,251$ ). Primer tümör TPS  $\geq 1$  olması PFS ile ilişkili değilken, kesme değeri  $\geq 20$  alındığında pozitif TPS'nin progresyon risk oranını %51 azalttığı gösterildi.

Bizim çalışmamızda izole dil kanserlerinde sağ kalım oranı %62,9, izole alt dudak kanserlerinde sağ kalım oranı %75 olarak bulundu.

Çalışmamızda tüm hastalarda PD-L1 ekspresyonun bağımsız etkisi gösterilmezken, kemoterapi veya radyoterapi almayan alt grupta prognostik etkisinin ortaya koyulması dikkat çekicidir. Bu durum, uygulanan tedavilerin doku düzeyinde değişikliklere yol açarak tümöral veya çevre immün dokuda PD-L1 ekspresyon düzeyini etkileyebileceğine işaret eder.

## 6. SONUÇLAR

Oral kavite malign tümörleri yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olup %90'ından fazlasını skuamoz hücreli karsinomlar (SCC) oluşturmaktadır. Tümör hücreleri, membranında bulunan PD-L1 proteini ile T lenfositlere bağlanarak onları inaktive etmektedir. Malign melanom, kolorektal karsinom ve akciğer kanserleri başta olmakla birçok malignitede PD-L1 ekspresyonunun sağkalımla ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmamızda oral kavite SCC'lerinde PD-L1 ekspresyonunun hasta özellikleri ve sağkalım sonuçları ile ilişkisi değerlendirildi. Sonuç olarak, çalışmamızda artmış tümöral PD-L1 ekspresyonunun kemoterapi veya radyoterapi almamış erken evre hastalarda progresyon riskini azaltabilen bağımsız faktör olduğu ortaya konuldu. Bu nedenle, oral kavite tümörlerinde tedavi standartlarının değerlendirilmesi ve ilerlemesine yönelik yeni ve daha geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Chamoli A, Gosavi AS, Shirwadkar UP, Wangdale KV, Behera SK, Kurrey NK, et al. Overview of oral cavity squamous cell carcinoma: Risk factors, mechanisms, and diagnostics. *Oral Oncology*. 2021;121:105451.
2. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1).
3. Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R, Tatiparti K, Bhise K, Kashaw SK, et al. PD-1 and PD-L1 Checkpoint Signaling Inhibition for Cancer Immunotherapy: Mechanism, Combinations, and Clinical Outcome. *Front Pharmacol*. 2017;8:561.
4. Saeed S, Rauf F, Iqbal F, Khan AS, Khan AH, Alamgeer R. Comparison of PD-L1 Expression in Oral Squamous Cell Carcinoma and Premalignant Lesions of Oral Cavity. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(12):4039-45.
5. Makuku R, Khalili N, Razi S, Keshavarz-Fathi M, Rezaei N. Current and Future Perspectives of PD-1/PDL-1 Blockade in Cancer Immunotherapy. *J Immunol Res*. 2021;2021:6661406.
6. Montero PH, Patel SG. Cancer of the oral cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(3):491-508.
7. Yosef E, Hilly O, Stern S, Bachar G, Shpitzer T, Mizrachi A. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: Distinct epidemiological profile disease. *Head Neck*. 2020;42(9):2316-20.
8. Kirsch C. Oral cavity cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2007;18(4):269-80.
9. Madani M, Berardi T, Stoopler ET. Anatomic and examination considerations of the oral cavity. *Med Clin North Am*. 2014;98(6):1225-38.
10. Meesa IR, Srinivasan A. Imaging of the oral cavity. *Radiol Clin North Am*. 2015;53(1):99-114.
11. Nogueira AS, Gonales ES, Santos PS, Damante JH, Alencar PN, Sampaio FA, et al. Clinical, tomographic aspects and relevance of torus palatinus: case report of two sisters. *Surg Radiol Anat*. 2013;35(9):867-71.

12. Ege DB, Editörden, Demİrkol DM, Aras DAKDMH. Palatinal Yerleşimli Oral Piyojenik Granüloma: Olgu Sunumu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2013;23.
13. Fowler CB, Brannon RB. Subacute necrotizing sialadenitis: report of 7 cases and a review of the literature. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;89(5):600-9.
14. Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. Aust Dent J. 2013;58(1):2-10; quiz 125.
15. Frithiof L, Wersäll J. Virus-like particles in papillomas of the human oral cavity. Arch Gesamte Virusforsch. 1967;21(1):31-44.
16. Vered M, Carpenter WM, Buchner A. Granular cell tumor of the oral cavity: updated immunohistochemical profile. J Oral Pathol Med. 2009;38(1):150-9.
17. Ceylan ME, Ceylan G, TunÇ M. SUBLİNGUAL NONSENDROMİK SOLİTER NÖROFİBROM OLGU SUNUMU. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2018;25(1):117-22.
18. ÇELİK H, Akkoca Ö. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi. 2018;51(2):163-4.
19. ÖZcan E, FİLİNte D. GİNGİVADA SEYREK GÖRÜLEN İYİ HUYLU TÜMÖR; KAPİLLER HEMANJİYOM: OLGU SUNUMU. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 2011;45(2):79-83.
20. Liu Z, Liu J, Zhou Z, Zhang Q, Wu H, Zhai G, et al. Differential diagnosis of ameloblastoma and odontogenic keratocyst by machine learning of panoramic radiographs. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2021;16(3):415-22.
21. Goiato MC, Tamae AC, Silva PI, dos Santos DM, Iyda MG, Moreno A, et al. Oral rehabilitation after surgical removal of pleomorphic adenoma. J Craniofac Surg. 2011;22(6):1996-9.
22. Karaca İR, Yazar H. Common premalignant lesions of the oral mucosa. Ortadoğu Tıp Dergisi. 2018;10(2):190-200.
23. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. Cancer. 1986;57(2):391-

5.

24. Maier H, Zöller J, Herrmann A, Kreiss M, Heller WD. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108(6):655-61.

25. Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(3):323-33.

26. Kutler DI, Auerbach AD, Satagopan J, Giampietro PF, Batish SD, Huvos AG, et al. High incidence of head and neck squamous cell carcinoma in patients with Fanconi anemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(1):106-12.

27. Shah JP, Candela FC, Poddar AK. The patterns of cervical lymph node metastases from squamous carcinoma of the oral cavity. *Cancer.* 1990;66(1):109-13.

28. Kaptan A, TekİN E. Oral Mukozal Beyaz Lezyonlar. *Ankara Medical Journal.* 2019;19(3):670-83.

29. Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, de Bree R, Strojan P, Rinaldo A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update. *Oral Oncol.* 2020;107:104799.

30. Haksever M. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme, Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemi Üzerine Değerlendirmeler. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2013;14(2):109-17.

31. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.

32. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(4):195-215.

33. Bavle RM, Venugopal R, Konda P, Muniswamappa S, Makarla S. Molecular Classification of Oral Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(9):Ze18-ze21.

34. Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res.* 2020;10(3):727-42.

35. Mohamad I, Glaun MDE, Prabhash K, Busheri A, Lai SY, Noronha V, et

al. Current Treatment Strategies and Risk Stratification for Oral Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389810.

36. Lee YA, Li S, Chen Y, Li Q, Chen CJ, Hsu WL, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck*. 2019;41(1):92-102.

37. Shibata A, Kawahara K, Oguri T, Ohira M, Oriyama T, Niwa A. An approach to marginal mandibulectomy and reconstruction for lower gingival carcinoma: A case report. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*. 2020;6(3):100172.

38. Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(5):895-911.

39. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.

40. Gatta G, Botta L, Sánchez MJ, Anderson LA, Pierannunzio D, Licitra L. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2130-43.

41. Raedler LA. Keytruda (Pembrolizumab): First PD-1 Inhibitor Approved for Previously Treated Unresectable or Metastatic Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015;8(Spec Feature):96-100.

42. Kareer R, Ahuja S, Chaudhary N, Arora R. Association of PD-L1 and p16 expression with clinicopathological parameters in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Pathology - Research and Practice*. 2023;241:154266.

43. Nocini R, Vianini M, Girolami I, Calabrese L, Scarpa A, Martini M, et al. PD-L1 in oral squamous cell carcinoma: A key biomarker from the laboratory to the bedside. *Clinical and Experimental Dental Research*. 2022;8(3):690-8.

44. Girolami I, Pantanowitz L, Munari E, Martini M, Nocini R, Bisi N, et al. Prevalence of PD-L1 expression in head and neck squamous precancerous lesions: a systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2020;42(10):3018-30.

45. Gurizzan C, Lorini L, Paderno A, Tomasoni M, Zigliani G, Bozzola A, et al. Immunotherapy for the prevention of high-risk oral disorders malignant

transformation: the IMPEDE trial. *BMC Cancer*. 2021;21(1):561.

46. Das D, Maitra A, Panda CK, Ghose S, Roy B, Sarin R, et al. Genes and pathways monotonically dysregulated during progression from normal through leukoplakia to gingivo-buccal oral cancer. *NPJ Genom Med*. 2021;6(1):32.

47. Dong Y, Wang Z, Mao F, Cai L, Dan H, Jiang L, et al. PD-1 blockade prevents the progression of oral carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2021;42(6):891-902.

48. Lenouvel D, González-Moles M, 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;106:104722.

49. Glare P, Sinclair C, Downing M, Stone P, Maltoni M, Vigano A (2008) Predicting survival in patients with advanced disease. *Eur J Cancer* 44:1146–1156