

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE VE LOKAL İLERİ EVRE BAŞ BOYUN
KANSERLERİNDE HASTALIK PROGNOZUNU BELİRLEYEN
KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER**

Dr. Hilal PAT ALTIOK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2021

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ERKEN EVRE VE LOKAL İLERİ EVRE BAŞ BOYUN
KANSERLERİNDE HASTALIK PROGNOZUNU BELİRLEYEN
KLİNİKOPATOLOJİK FAKTÖRLER**

Dr. Hilal PAT ALTIOK

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Alev TÜRKER**

**ANKARA
2021**

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecinin her bir aşamasında bana olan desteğini hissettiğim, akademisyenliği kadar insani yönüyle de idolüm olan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Alev Türker'e,

Desteği ve ilgisini hep hissettiğim Prof. Dr. Sercan Aksoy'a ve Uzm. Dr. Burak Yasin Aktaş'a,

Çocukluk çağından itibaren hayatımın her zor anında yanı başımda bulduğum sevgili arkadaşlarım İpek Cansev Tavukçuoğlu, Selen Yüksel ve Gözde Varürer'e,

Asistanlığım süresince desteklerini hep hissettiğim ve iş arkadaşı olmanın ötesinde yaşam boyu dost kalacağımızı düşündüğüm Dr. Feride Özkara ve Dr. İrem Ozarlı'ya,

En zor anlar dahil olmak üzere bir an bile bana inanmaktan vazgeçmeyen ve hep destek olan sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Hayatın her virajında, hep yanımda olan; ne zaman düşsem beni kaldıran daimî yol arkadaşım olan eşim Gökberk Altıok'a,

İçtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Pat Altıok H, Erken Evre ve Lokal İleri Evre Baş Boyun Kanserlerinde Hastalık Prognozunu Belirleyen Klinikopatolojik Faktörler, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021. Baş-boyun kanserleri tüm dünyada en yaygın görülen yedinci kanserdir ve her yıl neden olduğu morbidite ve mortalite yükü nedeniyle önemli bir sağlık problemidir. Bu çalışmanın amacı hasta, tümör ve tedavi ilişkili faktörlerin klinikopatolojik yanıt üzerindeki prognostik etkilerini değerlendirmektir. 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Medikal Onkoloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenen erken ve lokal ileri evre nazofarenks dışı yassı hücreli kanser tanılı, 18 yaşından büyük rekürren/metastatik hastalığı olmayan 296 hasta çalışmaya dahil edildi. 229'u erkek (%77,4) ve 67'si (%22,6) kadın olan hastaların ortanca tanı yaşı 58 olarak bulundu. Her iki cinsiyette en yaygın izlenen tümör lokalizasyonları azalan sıklıkla larenks, oral kavite ve hipofarenks karsinomları olarak saptanırken; kadınlarda en yaygın izlenen lokalizasyonlar azalan sıklıkla oral kavite, orofarenks ve hipofarenks; erkeklerde en yaygın izlenen lokalizasyonlar sırasıyla larenks, oral kavite ve hipofarenks olarak izlendi. Ortanca izlem süresi 25 aydı. Hastaların genel sağkalım ortancası 45 ay olarak saptanmışken hastalısız sağkalım ortancası 34 ay olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranı %57,7 olup 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı %39,6 olarak saptanmıştır. Tek değişkenli analizde; altmış beş yaşın üzerinde tanı almak (p=0,017), ECOG perfomans skoru 1-4 arasında olmak (p<0,001), ileri T evresi (p=0,002), ileri N evresi (p=0,010), indüksiyon kemoterapisi olarak dosetaksel-karboplatin-sisplatin (p=0,019) veya karboplatin-paklitaksel (p=0,020) alan grupta olmak ve kemoradyoterapi (KRT) ile izlenen grupta setuksimab KRT ile izlenmek (p=0,001) kötü prognozla ilişkili bulundu. Çok değişkenli analizde ECOG performans skorunun 1-4 arasında olmasının ölüm riskini 2,817 kat (HR:2,817 %95 GA:1,707-4,647) T4 hastalığın T1-T2 hastalığa göre 2,07 kat (HR:2,07 %95 GA:0,956-4,557) ekstrakapsüler uzanımın 10,303 kat (HR:10,303 %95 GA: 2,584-41,071) ve N3 hastalığın N0 hastalığa göre ölüm riskini 54,104 kat arttırdığı saptandı (HR:54,104 %95 GA:4,901-597,273).

Anahtar Kelimeler: Baş boyun kanseri, yassı hücreli, prognostik faktörler

ABSTRACT

Pat Altıok H, Clinicopathological Factors Determining Disease Prognosis in Early Stage and Locally Advanced Head and Neck Cancers, Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Internal Medicine, Ankara, 2021. Head and neck cancers are the seventh most common cancer all over the world, and due to its morbidity and mortality burden it is an important health care issue. The aim of this study is to evaluate the prognostic effects of patient, tumor, and treatment-related factors over clinicopathological response. Between January 1, 2015 and January 1, 2021, 296 patients with early and locally advanced non-nasopharyngeal squamous cell cancer followed in Hacettepe Medical Oncology Department outpatient clinic who are older than 18 years of age and without recurrent/metastatic disease were included in the study. The median age at diagnosis was 58, of which 229 were male (77.4%) and 67 (22.6%) were female. While the most common tumor localizations in both sexes were found to be laryngeal, oral cavity and hypopharyngeal carcinomas with decreasing frequency; the most common localizations in women are oral cavity, oropharynx and hypopharynx, respectively. The most common localizations in men were larynx, oral cavity and hypopharynx, respectively. Median follow-up was 25 months. While the median overall survival of the patients was 45 months, the median disease-free survival was evaluated as 34 months. The 3-year overall survival rate of the patients was 57.7%, and the 3-year disease-free survival rate was 39.6%. In univariate analysis; being diagnosed over the age of 65 ($p=0.017$), having an ECOG performance score between 1 and 4 ($p<0.001$), advanced T stage ($p=0.002$), advanced N stage ($p=0.010$), in the group taking induction chemoradiotherapy being in the group receiving docetaxel-carboplatin-cisplatin ($p=0.019$) or carboplatin-cisplatin ($p=0.020$) and being followed up with cetuximab chemoradiotherapy in the group followed by ($p=0.001$) were associated with poor prognosis. In multivariate analysis it was shown that an ECOG performance score between 1 and 4 has a 2.817-fold risk of death compared with ECOG performance score 0 (HR: 2.817 95% CI: 1.707-4.647). T4 disease has a 2,07-fold risk of death when compared with T1-T2 disease (HR: 2.07 95% CI: 0.956-4.557) extracapsular extension has a 10,303-fold risk of death (HR: 10,303 95% CI: 2,584-41,071) and N3 disease

increased the risk of death 54,104 times compared to N0 disease (HR: 54,104 95% CI: 4,901-597,273).

Keywords: Head and neck cancer, squamous cell, prognostic factors

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Baş-Boyun Kanseri	4
2.1.1. Baş-Boyun Anatomik Bölgeler	4
2.1.1.1. Oral Kavite Anatomisi	4
2.1.1.2. Farenks Anatomisi	5
2.1.1.3. Larenks Anatomisi	6
2.1.1.4. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi	8
2.1.1.5. Tükrük Bezlerinin Anatomisi	10
2.1.1.6. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri	11
2.1.2. Epidemiyoloji	15
2.1.3. Risk Faktörleri	17
2.1.3.1. Tütün Ürünleri Maruziyeti	19
2.1.3.2. Alkol Tüketimi	20
2.1.3.3. HPV Enfeksiyonu	21
2.1.3.4. Diyet	23
2.1.3.5. Mesleki Maruziyetler	23
2.1.4. Patoloji	24
2.1.5. Semptom ve Bulgular	25
2.1.6. Klinik Tanı ve Evrelendirme için Değerlendirme	26
2.2. Baş Boyun Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi	29

2.2.1. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Evreleme	29
2.2.2. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme	31
2.2.3. Orofarenks Kanserinde Evreleme	33
2.2.3.1. HPV İlişkili Orofarenks Kanserinde Evreleme	33
2.2.3.2. HPV İlişkisiz Orofarenks Kanserinde Evreleme	34
2.2.4. Hipofarenks Kanserinde Evreleme	35
2.2.5. Larenks Kanserinde Evreleme	36
2.3. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi	38
2.3.1. Erken Evre Nazofarenks Dışı Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi	38
2.3.2. Lokal İleri Nazofarenks Dışı Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	44
3.2. Hastaların Seçimi ve Genel Özellikleri	44
3.3. Hastalara Uygulanan İKT Protokolleri	45
3.4. Hastalara Uygulanan KRT Protokollerinde KT Rejimleri	46
3.5. İstatistiksel Yöntemler	46
3.6. Etik Kurul Onayı	47
4. BULGULAR	48
4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri	48
4.2. Hastaların Tedavi Bulguları	60
4.2.1. Hastaların RT Tedavi Bulguları	68
4.2.2. Hastaların İKT Tedavi Bulguları	68
4.2.3. Hastaların KRT Tedavi Rejimleri	70
4.3. Sağkalım Analizleri	75
4.3.1. Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analizler	91
4.3.2. Hastalısız Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analizler	92
5. TARTIŞMA	94
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	103
7. KAYNAKLAR	105

SİMGELER VE KISALTMALAR

¹⁸F-FDG	¹⁸ F- Florodeoksiglukoz
AJCC	Amerikan Birleşik Kanser Komitesi
ATR	Ataksi-Telenjiektazi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DFS	Hastaliksız Sağkalım
DNA	Deoksi-ribonükleik Asit
EAA	Eğri Altındaki Alan
EBER	Epstein-Barr-tarafından kodlanmış RNA
EBRT	Eksternal Işınlama Radyoterapi
EBV	Epstein-Barr Virüs
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal Büyüme Faktörü
EKU	Ekstrakapsüler Uzanım
GA	Güven Aralığı
GBD	Global Hastalık Yüğü
Gy	Gray
HPV	İnsan Papilloma Virüs
HR	Hazard Oranı
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
IMRT	Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi
INHANCE	Uluslararası Baş ve Boyun Kanserleri Epidemiyoloji Konsorsiyumu
İKT	İndüksiyon Kemoterapisi
KRT	Kemoradyoterapi
KT	Kemoterapi
M	Metastaz
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
N	Lenf Nodu
OR	Odds Oranı

OS	Genel Sağkalım
PBK	Primeri Bilinmeyen Karsinom
PET	Pozitron-Emisyon Tomografi
Rb	Retinoblastoma
RT	Radyoterapi
SEER	Sürveyans Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar
T	Tümör
TRR	Tahmini Rölatif Risk
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
UICC	Uluslararası Kanser Savağ Örgütü
URR	Yukarı Düzenleme Bölgesi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1.1.1. Oral kavite ve farenks anatomisi.	4
2.1.1.2. Farenks ve larenks anatomisi.	6
2.1.1.3. Aritenoid kıkırdak ve larenks kıkırdak anatomisi.	8
2.1.1.4. Nazal kavite ve paranasal sinüslerin sagittal kesitte anatomik görünümü.	9
2.1.1.6. Boyun lenf nodu seviyeleri.	15
4.1.1. Kadın ve erkek hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre yüzde olarak dağılımları.	53
4.1.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre kadın ve erkeklerde tanı yaşları.	54
4.1.3. Primer tümör lokalizasyonuna göre sigara kullanan hastaların sayıları ve tümör grubu içindeki yüzdeleri.	55
4.2.1. Primer tümör lokalizasyonuna göre erken evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları.	62
4.2.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları.	67
4.2.3. Primer tümör T evresine göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları.	67
4.2.4. Lenf nodu (N) evresine göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları.	68
4.2.5. Tanı yaşına göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları	68
4.2.2.1. Hastalarda uygulanan İKT rejimleri ve İKT sonrası yanıtlar.	70
4.3.1. Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın genel sağkalım grafiği.	76
4.3.2. Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın hastaliksız sağkalım grafiği.	76
4.3.3. Hastaların tanı yaşlarına göre genel sağkalım grafiği.	83
4.3.4. Hastaların tanı yaşlarına göre hastaliksız sağkalım grafiği.	83
4.3.5. Hastaların ECOG performans skorlarına göre genel sağkalım grafiği.	84

Şekil		Sayfa
4.3.6.	Hastaların ECOG performans skorlarına göre hastalıksız sağkalım grafiği.	84
4.3.7.	Hastaların primer tümör lokalizasyonlarına göre genel sağkalım grafiği.	85
4.3.8.	Hastaların primer tümör lokalizasyonlarına göre hastalıksız sağkalım grafiği.	85
4.3.9.	Hastaların T evrelerine göre genel sağkalım grafiği.	86
4.3.10.	Hastaların T evrelerine göre hastalıksız sağkalım grafiği.	86
4.3.11.	Hastaların N evrelerine göre genel sağkalım grafiği.	87
4.3.12.	Hastaların N evrelerine göre hastalıksız sağkalım grafiği.	87
4.3.13.	Hastaların TNM evrelerine göre genel sağkalım grafiği.	88
4.3.14.	Hastaların TNM evrelerine göre hastalıksız sağkalım grafiği.	88
4.3.15.	Hastaların İKT rejimlerine göre genel sağkalım grafiği.	89
4.3.16.	Hastaların İKT rejimlerine göre hastalıksız sağkalım grafiği.	89
4.3.17.	Hastaların KRT rejimlerine göre genel sağkalım grafiği.	90
4.3.18.	Hastaların KRT rejimlerine göre hastalıksız sağkalım grafiği.	90

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.2.1.1. Maksiller Sinüs Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi.	29
2.2.1.2. Nazal Kavite ve Ethmoid Sinüs Karsinomlarında Primer Tümör (T) Evresi.	30
2.2.1.3. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Bölgesel Lenf Nodları (N) Evresi.	30
2.2.1.4. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserleri Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik gruplar).	31
2.2.2. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme (Anatomik Evre/Prognostik gruplar).	32
2.2.3.1. HPV İlişkili (p16 +) Orofarenks Kanserinde Evreleme (Anatomik Evre/Prognostik gruplar)	34
4.1.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri.	50
4.1.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre hasta sayıları, ortalama tanı yaşı; erkek ve kadınlarda primer tümör bölgesine göre hasta sayısı ve ortalama tanı yaşı	52
4.1.3. Primer tümör lokalizasyonuna göre hastalarda sigara ve alkol kullanımı.	56
4.1.4. Primer tümör lokalizasyonuna göre çalışma hastalarının T ve N evreleri ile TNM evrelendirme sistemine göre evreleri.	59
4.2.1. Çalışma hastaları ve uygulanan tedavi modaliteleri.	60
4.2.2. Erken evre hastaların tedavi modalitelerine göre değerlendirilmesi.	61
4.2.3. Lokal ileri evre hastaların tedavi modalitelerine göre değerlendirilmesi.	63
4.2.1.1. Çalışma hastalarının RT tedavi özellikleri.	68
4.2.2.1. Çalışma hastalarına uygulanan İKT protokolleri.	69
4.2.2.2. Hastalara uygulanan İKT rejimleri ve İKT sonrası yanıt değerlendirme sonuçları.	69
4.2.3.1. Çalışma hastalarına uygulanan KRT protokolleri.	71

Tablo	Sayfa
4.2.3.2. KRT ile izlenmiş hastaların KRT rejimlerine göre değerlendirilmesi.	72
4.2.3.3. KRT uygulanan hastalarda çoklu değişken analizi.	74
4.3. Çalışma hastalarında 3 yıllık OS ve DFS için tek değişkenli analizler.	80
4.3.1. Genel sağkalım ile ilgili çok değişkenli analizler.	91
4.3.2 Hastalısız sağkalım için çok değişkenli analizler.	92

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Baş-boyun kanserleri, 2018 yılında dünya çapında yıllık yaklaşık 890.000 yeni vaka ve 450.000 ölüm ile en yaygın görülen yedinci kanser olmuştur (1).

Baş-boyun kanserleri; dudak, oral kavite, paranazal sinüsler, nazal fossa, tükürük bezleri, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks, larenks ve boyun bölgesinden köken alan habis tümörleri içermekte olup tanımlama itibariyle belirli bir organın değil bir anatomik bölgenin malign davranışlı tümörlerini kapsamaktadır (2).

Baş- boyun kanserlerinin etiyojisine bakıldığında çevresel faktörlerin yaygın olarak rol oynadığı görülmektedir. Yassı hücreli baş-boyun karsinomlarının %75-85'inin etiyojisinde sigara ve alkol kullanımının rol oynadığı görülmektedir. Ayrıca İnsan Papilloma Virüs (HPV) enfeksiyonu (özellikle orofarenks kanserleri için) gibi viral enfeksiyonlar da baş-boyun kanserleri için risk faktörleri arasındadır (3,4).

Baş-boyun dahilindeki anatomik bölgenin kapsamının genişliği düşünüldüğünde tümörlerin birçok farklı histomorfolojik yapıda olabileceği görülecektir; ancak baş-boyun kanserlerinin %90 ile yüzde 95'ini yassı hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (5). Bunlar kendi içlerinde iyi diferansiye, orta düzeyde diferansiye ve az diferansiye olarak sınıflandırılabilir.

Kanser evrelemesinde tüm dünyada global olarak kullanılan TNM sisteminde tümör (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) değerlendirilmektedir. Global olarak kullanılan AJCC (Amerikan Birleşik Kanser Komitesi) evrelendirme sisteminin 8. Baskısında tümör (T) evresi değerlendirilirken oral kavite, dudak, tükürük bezi ve orofarenks kanserlerinde en uzun çap göz önüne alınırken hipofarenks, larenks, nazal kavite ve paranazal sinüs kanserleri için anatomik yayılıma ve tutulum genişliğine göre sınıflandırma yapılmaktadır. Lenf nodu (N) evrelemesi ise nazofarenks hariç diğer kanser alt tipleri için ortaktır (6).

Genel olarak evre 1 ve 2 ya da erken evre olarak tanımlanan kanserler, daha küçük primer tümörlerden ve sınırlı hastalıktan oluşurken, lokal ileri ve rekürren/ metastatik evre

kanserler evre 3 ve 4'te çevre yapılara invaze olan, bölgesel lenf nodu tutulumu olan ve/veya uzak metastaza neden olan kanserler olarak tarif edilir (7).

Erken evre (Evre I-II) oral kavite, larenks, hipofarenks, orofarenks karsinomlarında önerilen tedavi konservatif cerrahi ve endikasyon dahilinde post operatif radyoterapi (RT) ve kemoradyoterapi (KRT) verilmesi ya da cerrahi yapılmaksızın tek başına radyoterapi verilmesidir (3).

Lokal ileri (Evre III-IV) oral kavite, larenks, hipofarenks, orofarenks karsinomlarında önerilen tedavi cerrahi ve adjuvan RT veya KRT uygulanması ya da definitif KRT uygulanmasıdır (8).

Baş-boyun kanserlerinde prognozu belirleyen birden fazla klinikopatolojik faktör bulunmaktadır. Bu faktörler temel olarak hasta ilişkili, tümör ilişkili ve tedavi ilişkili olmak üzere üç ayrı grupta gruplanabilir.

Yassı hücreli baş-boyun kanserlerinde hastaların üçte biri erken evrede klinisyenlere başvururken hastaların yaklaşık %70'i lokal ileri, ileri/metastatik evre hastalık aşamasında doktor başvurusunda bulunmaktadır. Tanı anındaki T ve N evresi, primer tümörün yerleşim yeri, tümörün farklılaşma derecesi, cerrahi yapıldıysa cerrahi sınır negatifliğinin sağlanmış olması, ektrakapsüler yayılım varlığı, lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığı, uzak organ metastazı olup olmaması hastalığın klinikopatolojik yanıtını etkileyen tümör ilişkili prognostik faktörlerin başında gelmektedir. Hastanın yaşı, performans durumu, eşlik eden komorbid hastalıkları hasta ile ilişkili prognostik faktörlerin başında gelmektedir (9). Hasta ve tümör ilişkili prognostik faktörler literatürde iyi tanımlanmış olsa da ülkemizde büyük hasta grupları üzerinde yapılmış güncel bir çalışma yoktur; bu alandaki eksikliğin güncel verinin sağlanarak kapatılması çalışmanın öncelikli amaçlarından birini oluşturmaktadır.

Son yıllarda bu prognostik faktörlere ek olarak hastalık prognozunu etkileyebilecek faktörler arasına moleküler faktörler de girmiştir. Bunlar arasında ilk planda p16 ekspresyonu sayılabilir. AJCC Evreleme Sistemi 8. baskıda orofarenks kanseri evrelendirmesinde p16 ekspresyonu pozitiflik/negatiflik durumuna göre iki ayrı grup

oluşturulmuş; evrelendirme p16 ekspresyonuna göre farklı değerlendirilmiştir (10). Çalışma kapsamında son yıllarda hastalık prognozunu etkileyebileceği ortaya konulmuş moleküler faktörlerden biri olan p16 ekspresyonunun çalışmaya dahil edilen hasta grubunda klinikopatolojik yanıtta prognostik katkısının değerlendirilmesi de amaçlanmaktadır.

Nazofarenks kanseri ise epidemiyolojisinin, histolojik özelliklerinin ve tedavi yaklaşımının diğer baş-boyun kanseri olgularından oldukça farklı olması nedeniyle çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

Dahil edilen hasta grubunda tedavinin özellikle KRT ile takip edilmiş olan hastalarda seçilen KRT protokolünün klinikopatolojik yanıt üzerindeki prognostik etkisinin değerlendirilmesi de çalışmanın bir diğer amacını oluşturmaktadır.

Çalışmamızda 1 Ocak 2015 –1 Ocak 2021 arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda tedavi ve takipleri yapılmış erken evre ve lokal ileri evre yassı hücreli nazofarenks dışı baş-boyun karsinomu tanılı hastalarda klinikopatolojik yanıtta etkili olabilecek prognostik faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda bütüncül bir yaklaşımla hasta, tümör ve tedavi ilişkili prognostik faktörlerin güncel veriler ışığında değerlendirilmesi planlanmıştır. Bu şekilde ülkemizdeki bu alandaki literatüre katkı sağlamak çalışmanın temel gerekçesini oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

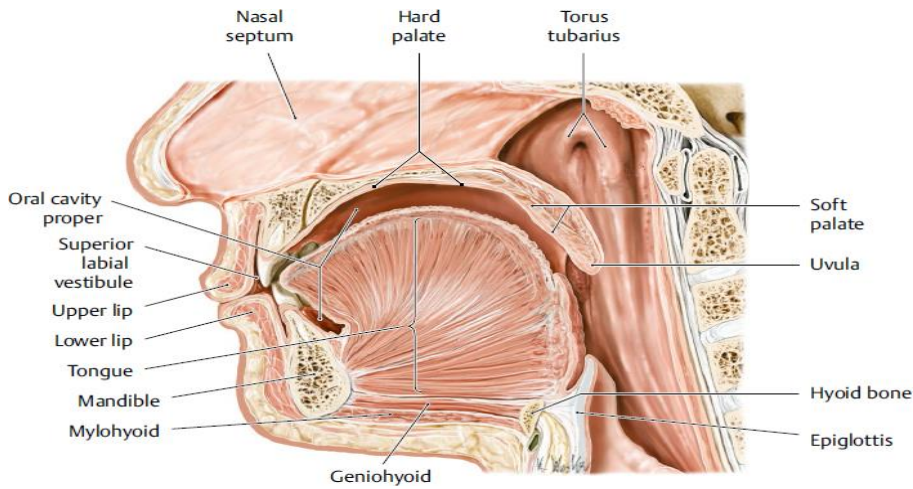
2.1. Baş- Boyun Kanseri

Baş boyun kanseri terminolojisi belirli bir organın değil bir anatomik bölgenin malign davranışlı tümörlerini içermekte olup oral kavite, farenks (nazofarenks, orofarenks, hipofarenks), larenks (supraglottik, glottik, subglottik larenks), nazal kavite ve paranasal sinüsler, tükürük bezleri ve boyun bölgesinden köken alan malign tümörleri kapsamaktadır. Tümör özellikleri ve davranışının kapsamlı olarak değerlendirilebilmesi için çalışmanın bu bölümünde öncelikli olarak bölgenin anatomisi incelenecektir.

2.1.1. Baş-Boyun Anatomik Bölgeler

2.1.1.1. Oral Kavite Anatomisi

Oral kavite; önde vermillion hattından arkada isthmus faecium'a uzanan üstte sert damak, altta ağız tabanı ve yanlarda yanak mukozası ile sınırlandırılmış bir anatomik boşluktur. Anatomik olarak homojen olmayan bu bölgede pek çok alt anatomik yapı bulunmaktadır. Bunlar alt ve üst dudak mukozası, bukkal mukoza, alt ve üst gingiva, sert damak, dilin ön 2/3'lük kısmı ve retromolar trigon olarak sayılabilir (11). Oral kavite mukozası ise non-keratize çok katlı yassı hücreli epitel ile döşelidir. Bölgenin karsinomlarının çoğu yassı hücreli karsinom olarak karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 2.1.1.1. Oral kavite ve farenks anatomisi (12).

2.1.1.2. Farenks Anatomisi

Farenks, yukarıda kafa tavanından aşağıda krikofaringeal sfinktere uzanan mukoza ile kaplı musküler bir yapıdır. Anatomik olarak üç ayrı bölgeye ayrılarak incelenmektedir. Bunlar; nazofarenks, orofarenks ve hipofarenks olarak sayılabilir.

Orofarenks Anatomisi

Orofarenks, oral kaviteden istmus faecium ile ayrılmaktadır. Önde istmus faeciumdan farenks arka duvarına kadar uzanmaktadır. Üstte yumuşak damak, altta faringoepiglottik kıvrım ile sınırlandırılmaktadır. Lateralde ise palatin tonsiller sınırları oluşturmaktadır. Orofarenks mukozası çok katlı yassı non-keratinize epitel ile döşelidir.

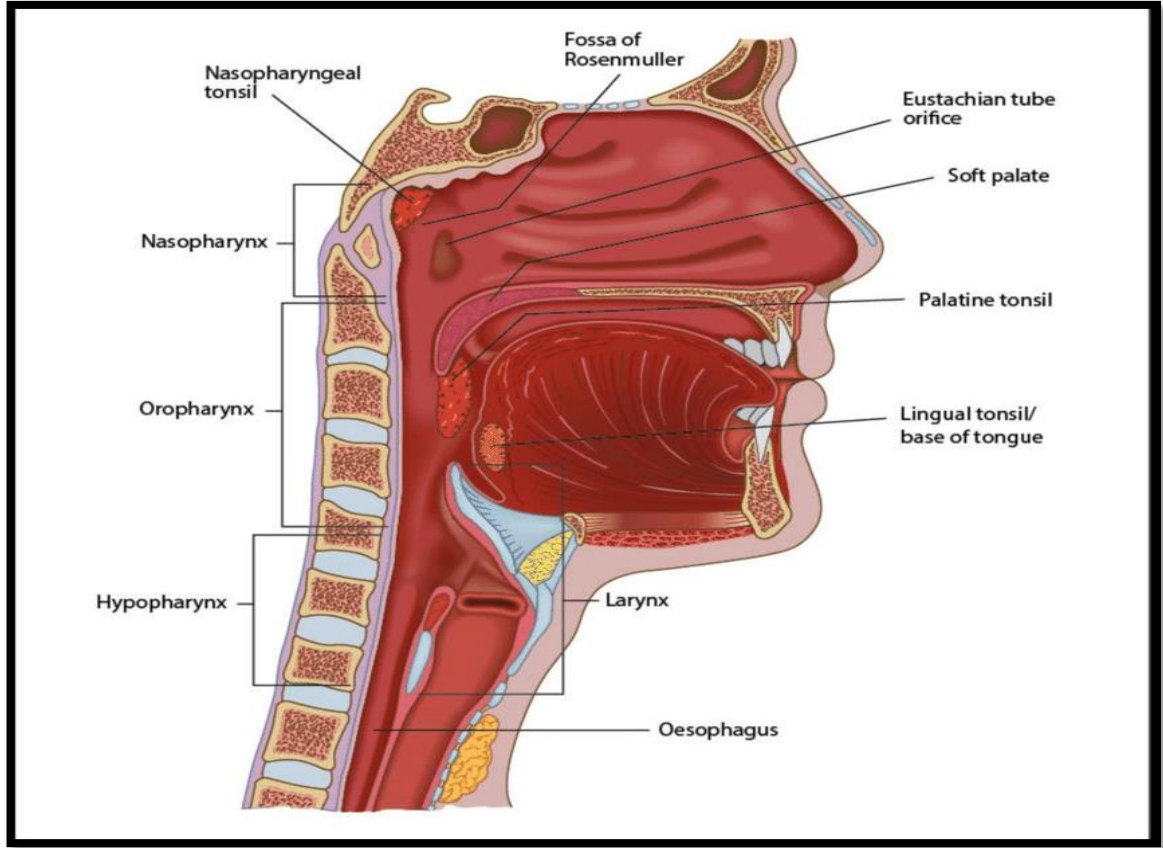
Nazofarenks Anatomisi

Nazofarenks, önde-üstte nazal kavite ve koanalarla, üstte kafa tabanı, sfenoid sinüs tabanıyla, altta yumuşak damağın üst yüzü; yanda östaki ostiumları, tubal tonsiller ve Rosenmüller çukuru, arkada farenks duvarı ve farengeal tonsil ile sınırlandırılmaktadır. Nazofarenksin ön ve kranial kısımları yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile döşeliyken orofarenkse komşu alt kısmın mukozası çok katlı yassı epitel ile döşelidir (13).

Ayrıca nazofarenksde submukozal yerleşimli çok sayıda serömüsinöz bez ve lenfoid doku bulunmaktadır. Epitel ve lenfoid dokunun bu birlikteliği lenfoepitelyal doku olarak adlandırılmakta ve mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) alanlarından birini oluşturmaktadır (13).

Hipofarenks Anatomisi

Hipofarenks, farenksin farengoepiglottik kıvrımdan krikofarengeal sfinktere uzanan alt kısmıdır. Sınırlarını ön-üstte larengeal giriş, aritenoid kıkırdaklar; ön-altta postkrikoid bölge, lateralde farenks lateral duvarları, medialde ariepiglottik katlantı ve krikoid kıkırdakların lateral yüzleri, altta servikal özefagus, arkada prevertebral fasya ve servikal 3-6. vertebra korpusları oluşturmaktadır. Hipofarenks, post-krikoid bölge, piriform sinüs epitelini ise benzer şekilde çok katlı yassı non-keratinize epitel oluşturmaktadır (14, 15).



Şekil 2.1.1.2. Farenks ve larenks anatomisi (16).

2.1.1.3. Larenks Anatomisi

Larenks, solunum sisteminin bir parçası olup üst havayolunda lokalizedir. Yerleşim yerinin özgülüğü larenksin solunum ve sindirim sistemlerinde ve fonasyonda görev alan bir sfinkter gibi fonksiyon görebilmesine olanak tanımıştır. Öyle ki solunum sırasında açık; yutkunma sırasında kapalı bir valv gibi davranmakta; fonasyon ve artikülasyon sırasında modifiye edilebilir bir valv gibi fonksiyon görmektedir.

Lareneal kavite anatomik olarak epiglotun ucundan aşağıda krikoid kıkırdağın inferior sınırına kadar uzanmaktadır. Larenksin serbet olan üst kenarını epiglotun lateral kenarları, aritenoid bölge, ariepiglottik kıvrım, interaritenoid bölge tarafınca sınırlanır. Tirohyoid membran, tiroid kıkırdağın laminası, krikotiroid kas ve membran

ve krikoid kıkırdağın ön boynuzu larenksin anterolateral duvarını oluşturmaktadır. Arkada ise ariepiglottik katlantı, aritenoid kıkırdaklar, interaritenoid boşluk ve krikoid kıkırdak mukozası ile sınırlandırılır (17).

Boynun visseral kompartmanında yerleşimli olan larenksin kıkırdak çatısını tiroid, krikoid, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar ve epiglot oluşturmaktadır (18).

Histolojik olarak; epiglotun larengeal yüzü ve vokal kordların serbest kenarları yassı epitel ile larenksin diğer bölümleri solunum yolu epiteli olan yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel ile döşelidir.

Larenks; embriyolojik gelişim, lenfatik drenaj ve fonksiyonel işlevleri göz önüne alınarak üç ayrı anatomik bölgede incelenmektedir. Bunlar;

1. Supraglottik bölge
2. Glottik bölge
3. Subglottik bölge olarak sayılabilir (19).

Supraglottik Bölge

Supraglottik bölge; epiglotun üst ucundan larengeal ventrikülün apeksine kadar uzanmaktadır. Larengeal girim bölgesini (aditus ad laryngeum), larengeal ventrikülü, yalancı vokal kordları epiglotun larengeal yüzünü, aritenoid kıkırdakları ve ariepiglottik kıvrımların larengeal yüzünü içermektedir (20).

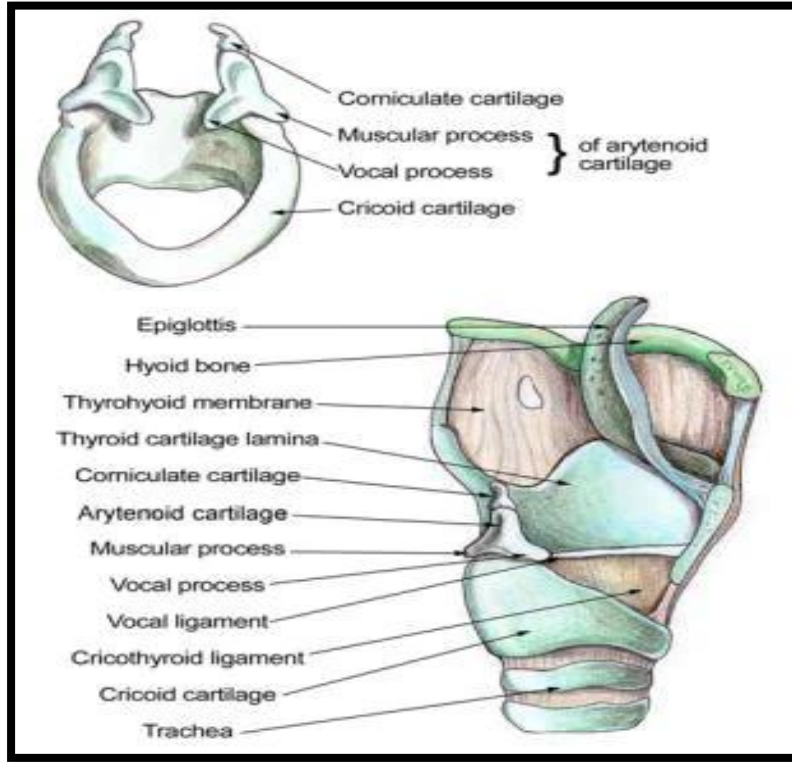
Glottik Bölge

Glottik larenks; larengeal ventrikülün apeksi ile bu noktanın yaklaşık bir santimetre altından geçen yatay plan arasında kalan bölge olarak tanımlanabilir. Bu sınırlandırma dahilinde gerçek vokal kordları, anterior ve posterior komissürleri ve komissürlerin arasındaki rima glottidis'i içermektedir. Rima glottidis, önde vokal kordların, arkada aritenoid kıkırdakların arasında bulunan yarıktır. Vokal kord seviyesinde, arkada aritenoid kıkırdaklar arasından geçen mukoza ile sınırlandırılmaktadır.

Krikovokal serbest üst kenarı kalınlaşarak vokal ligamanı oluşturmaktadır. Vokal ligamanlar, Aritenoid kıkırdakların vokal çıkıntılarından tiroid açısının orta seviyesine kadar uzanmaktadır. Vokal ligamanlar, mukoza ile kaplı hali vokal kord olarak adlandırılmaktadır (20).

Sublottik Bölge

Sublottik bölge, vokal kordların serbest ucunun 1 cm altından krikoid kıkırdağın alt sınırına kadar uzanmaktadır. Yukarıda krikotiroid ligaman, aşağıda krikoid kıkırdak ile desteklenmektedir. Epiteli; yalancı çok katlı silyalı kolumnar epiteldir (20).



Şekil 2.1.1.3. Aritenoid kıkırdak ve larenks kıkırdak anatomisi (22).

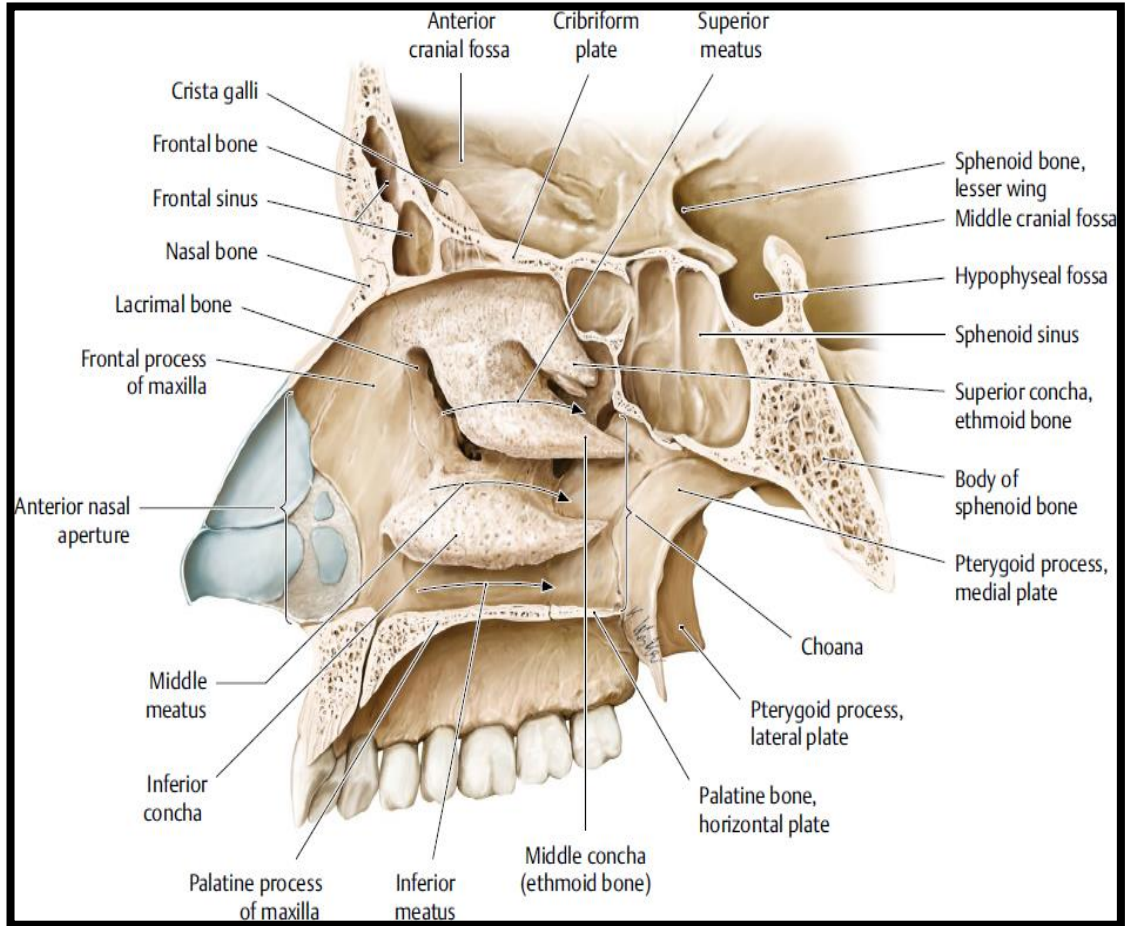
2.1.1.4. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüslerin Anatomisi

Nazal kavite; önde burun kanatlarından arkada koanaya kadar uzanan silindirik-piramidal bir boşluktur. Bölgenin sınırlarını önde burun vestibülü, aşağıda sert damak, lateralde maksiller sinüslerin medial duvarları oluşturmaktadır (19). Çatısını; frontal,

etmoid ve sfenoid sinüsler yapar. Nazal kavite, orta hatta nazal septumla bölünmektedir (22).

Nazal kavite, içi boş, mukoza ile kaplı nazal sinüsler ile çevrelenmiştir. Her biri içinde bulunduğu kemiğin adıyla isimlendirilen bu sinüsler 4 çift olup maksiller, sfenoid, etmoid, frontal sinüsler olarak sayılabilir.

Nazal kavite, solunum yolu epiteli olan silyalı kolumnar epitel ile döşelidir. Paranasal sinüslerin, nazal vestibülün ve nazal septumun epitelini ise yassı hücreli epitel oluşturmaktadır. Ayrıca nazal kavite mukozası içinde nöroepitel hücreleri, minör tükürük bezleri, melanositler ve çok sayıda Goblet hücresi bulunmaktadır (23).



Şekil 2.1.1.4. Nazal kavite ve paranasal sinüslerin sagittal kesitte anatomik görünümü (24)

2.1.1.5. Tükrük Bezlerinin Anatomisi

Tükrük bezleri majör ve minör tükrük bezleri olmak üzere iki ayrı grup altında değerlendirilmektedir.

Majör tükrük bezleri parotis, submandibüler bez ve sublingual bez olmak üzere üç adettir.

Parotis

Vücudun en büyük tükrük bezi olan parotis retromandibüler-preauriküler yerleşimli olup bağ dokudan bir kapsül ile çevrelenmiştir. Bezin üst bölümü, üstten zigomatik arka, medialden mandibula ramusu, arkadan dış kulak yolu ile çevrelenmektedir. Bezin alt (servikal) kısmı çene köşesi ile mastoid çıkıntı arasında lokalizedir. Parotisin alt ucunda kapsülde bir açıklık bulunmakta ve bu bölgeye yakın yerleşimli tümörler buradan pterigopalatin fossaya ve parafarengeal boşluğa invaze olabilmektedir. Parotis bezi sekresyonları, bussinatör kası delen Stenon kanalı ile üst 2. molar diş hizasında oral kaviteye drene olmaktadır (25).

Parotis bezi, içerisinde intraglandüler lenf nodlarının olduğu tek majör tükrük bezidir. Bezin içinde ve çevresinde çok sayıda lenf nodu bulunmakta olup bu lenf nodları submandibüler lenf nodları veya superior derin jugüler lenf nodları ile bağlantılıdır. Bezin enfeksiyon ve tümörlerinde bu lenf nodlarında da patoloji saptanmaktadır. Bununla birlikte periparotideal ve intraparotideal lenf nodlarına aurikula, dış kulak yolu gibi komşu bölgelerin lenfatik drenajı da gerçekleşmektedir. Sonuç olarak; parotis malignitelerinde kolaylıkla lenf nodu metastazı olabildiği gibi komşu bölgelerin maligniteleri de beze lenf nodu metastazı yapabilmektedir (25).

Submandibüler Bez

Submandibüler bez, parotisten sonra ikinci büyük majör tükrük bezidir. Submandibüler üçgenin arka kısmında yer almaktadır. Derin servikal fasyanın yüzeysel bölümünün oluşturduğu bir kapsülle çevrilidir. Mylohyoid kas, bezi yüzeysel ve derin

olmak üzere iki ayrı loba bölmektedir. Daha büyük olan yüzeyel lob derin servikal fasyanın hemen altında lokalizedir (26).

Bezin temel boşaltıcı kanalı olan Wharton kanalı, submandibüler bez hilusundan başlamakta, mylohyoid kasın arka kısmı ile birlikte seyretmekte ve sublingual karinkülden oral kaviteye açılmaktadır (27).

Sublingual Bez

En küçük majör tükürük bezi olan sublingual bez, ağız tabanında mylohiyoid kasın üzerinde mukozanın altında lokalizedir. Kapsülü olmayan bezin salgısı, Rivinius kanalları olarak adlandırılan çok sayıda kanalla oral kaviteye drene olmaktadır. Bu kanallardan en büyük Bartholin kanalı olarak adlandırılmakta olup kanal Wharton kanalı ile birlikte sublingual karinkülden oral kaviteye açılmaktadır (28).

2.1.1.6. Boyun Lenf Nodu Seviyeleri

Baş- boyun bölgesi, göreceli olarak küçük bir alanda yer alan çok sayıda anatomik yapıyı barındırmaktadır. Lenf nodları açısından da oldukça zengin olan bu bölgede belirli lenf nodu gruplarında gözlenen patoloji belirli doku ve organların patolojisini ortaya koymakta bir belirteçtir. Özellikle malignitelerde boyun lenf nodu seviyelerinin iyi bilinmesi baş-boyun kanseri tanılı hastalarda tedaviyi yönlendirmekte hayati rol oynamaktadır. Malignitelerde evrelemede ve özellikle cerrahi veya lokorejyonel radyoterapi gibi bölgesel tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde boyun lenf nodu seviyelerinin etkilenme durumu, hangi seviyelerde metastaz olup olmadığının bilgisi oldukça önemlidir (29).

Baş-boyun lenfatik drenajı, kafa tabanından başlamakta ardından internal juguler ven ile birlikte seyreden juguler zinciri oluşturmakta, daha sonra aksesuar sinirin spinal dalıyla birlikte seyrederek spinal aksesuar zinciri oluşturmakta ve ardından supraklaviküler zincirle birleşmektedir (29).

Boyun lenf nodları iyi derecede lateralizedir ve patolojik bir durum olmadıkça sağ ve sol taraflar arasında ilişkili bulunmamaktadır. Orta hatta bulunan ve bilateral lenf nodlarına drene olan nazofarenks, farenks duvarı, dil kökü, yumuşak damak ve larenks dışındaki yapıların lenfatik drenajı bulunduğu taraftaki lenf noduna olmaktadır.

Lenfatik sıvının drenajı sağda direkt lenfatik kanala olmaktadır; solda jugulovenöz konflunse veya lenfatik kanala drenaj gerçekleşir.

Boyun lenf nodları, boyun anatomik bölgelerine göre ilk defa Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi tarafından geliştirilmiş olan bir klasifikasyon sistemiyle altı farklı anatomik seviyede gruplandırılmıştır (30).

Seviye IA ve Seviye IB (Submental ve Submandibüler) Lenf Nodları

Seviye I lenf nodları, üstte ve yanlarda manibula ve altta hyoid kemik tarafından sınırlanmış bölgede lokalize lenf düğümleridir.

Seviye IA olarak tarif edilen submental lenf düğümleri anatomik sınırlarını önde platismanın, arkada mylohiyoid kasların, lateralde digastrik kasın ön parçasının ve medialde orta hattın oluşturduğu submental üçgende lokalizedir. Bu grup lenf nodlarına, mental bölgenin, alt dudağın, dilin ön kısmının ve ağız tabanının lenfatik drenajı gerçekleşmektedir. Submental lenf nodlarına; ağız tabanının, mandibulanın alveoler çıkıntısının ön kısmının ve alt dudağın malign tümörleri metastaz yapmaktadır (29,31).

Seviye IB olarak isimlendirilen submandibüler lenf düğümleri, önde simfizis menti, arkada submandibüler bezin arka kenarı, medialde digastrik kasın ön parçası ve lateralde mandibula iç yüzeyi ile sınırlandırılmış submandibüler üçgende lokalizedir. Submandibüler lenf nodlarına, seviye IA lenf nodlarının, nazal kavitenin alt kısmının, sert ve yumuşak damağın, maksiller ve alveoler çıkıntılarının, yanak mukoza ve cildinin, üst ve alt dudağın, ağız tabanının ve dilin ön kısmının lenfatik drenajı gerçekleşmektedir. Bu seviye lenf nodlarına; oral kavite, nazal kavitenin ön kısmı, yüzün yumuşak dokuları ve submandibüler bez kaynaklı maligniteler metastaz yapmaktadır (29,31).

Seviye II (Üst Juguler) Lenf Nodları

Seviye II lenf nodları, internal juguler venin üst üçte birlik kısmı ile aksesuar sinirin spinal kısmının çevresinde lokalize olup yukarıda kafa tabanından aşağıda hyoid kemiğin alt kenarına kadar bir zincir halinde uzanmaktadır. Önde sternohyoid kasın lateral kenarı ile arkada ise sternokleidomastoid kasın arka kenarı ile sınırlandırılmaktadır. Aksesuar sinirin spinal kısmı tarafından oluşturulan dikey bir düzlemle seviye IIA lenf nodları bu vertikal düzlemin önünde kalan lenf nodlarını içerirken seviye IIB lenf düğümleri düzlemin arkasında kalan lenf nodlarını kapsamaktadır. Üst juguler lenf nodlarına, yüzün, parotisin, seviye IA, IB lenf nodlarının, retrofarengeal lenf nodlarının efferent lenfatikleri ile nazal kavitenin, farengeal arkın, larenks, dış ve orta kulak yolu ile sublingual ve submandibüler tükrük bezlerinin lenfatik drenajı gerçekleşir. Bu grup lenf nodlarına oral kavite, nazal kavite, orofarenks, hipofarenks, larenks ve majör tükrük bezlerinin maligniteleri sıklıkla metastaz yapmaktadır. Üst juguler lenf nodları, malignitelerin en yaygın olarak metastaz yaptığı boyun lenf nodu grubudur (29, 32).

Seviye III (Orta Juguler) Lenf Nodları

Seviye III lenf nodları, internal juguler venin orta üçte birlik kısmının çevresinde lokalize olan lenf düğümlerini içermektedir. Üstte hyoid kemiğin alt kenarından aşağıda krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanmaktadırlar. Önde sternohyoid kasın lateral kenarı, arkada sternokleidomastoid kasın arka kenarı, medialde internal karotid arter ve skalenus kası, lateralde sternokleidomastoid kasın medial kenarı ile sınırlanan bir bölgede bulunan lenf nodları orta juguler nodları olarak isimlendirilmektedir. Bu seviye lenf nodlarına; seviye II ve seviye V lenf nodlarının, kısmi olarak retrofarengeal, pretrakeal ve rekürren larengeal lenf nodlarının ve dil kökünün, tonsillerin, hipofarenksin, larenksin ve tiroid bezinin lenfatik drenajı gerçekleşir. Orta juguler lenf nodlarına oral kavite, nazofarenks, orofarenks, hipofarenks ve larenks maligniteleri metastaz yapmaktadır (29,31)

Seviye IV (Alt Juguler) Lenf Nodları

Seviye IV lenf nodları, internal juguler venin alt üçte birlik kısmının çevresinde lokalize lenf düğümlerini içermektedir. Üstte krikoid kıkırdağın alt sınırından aşağıda klavikulaya kadar uzanmaktadır. Önde sternohyoid kasın lateral kenarı, arkada sternokleidomastoid kasın arka kenarı ile sınırlanmaktadır. Bu seviye lenf nodlarına; seviye III ve V lenf nodlarının, retrofarengeal, pretrakeal, larengeal lenf nodlarının ve larenksin, hipofarenksin, trakeanın, özefagusun ve tiroid bezinin lenfatik drenajı gerçekleşir. Alt juguler lenf nodlarına, hipofarenks, larenks, tiroid bezi, servikal özefagus maligniteleri metastaz yapmaktadır (29,31).

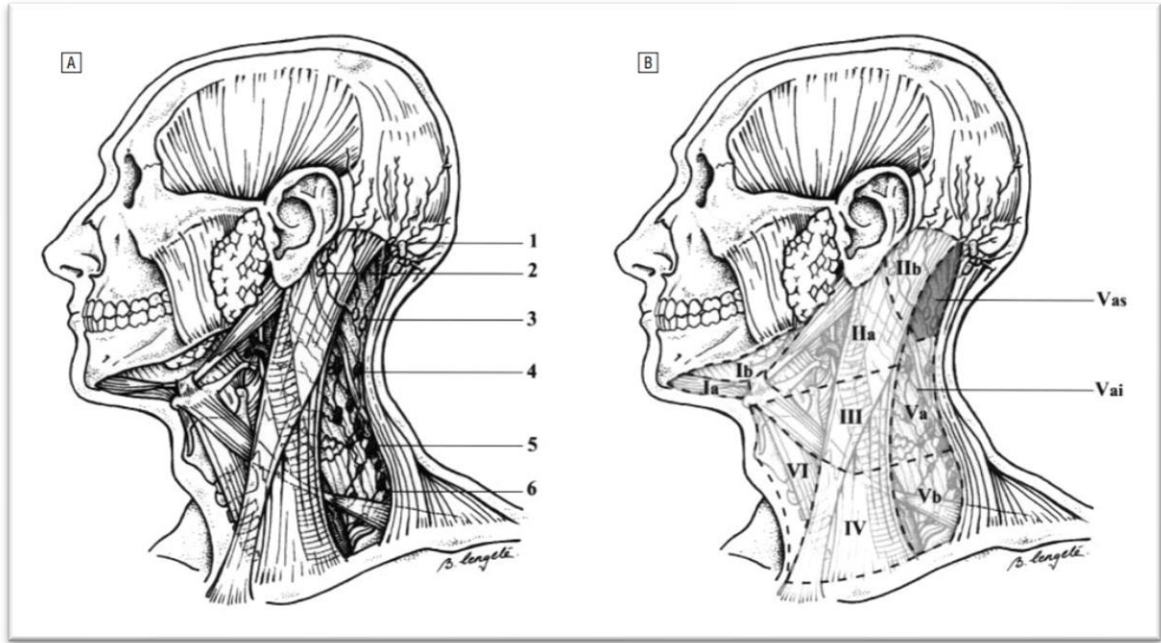
Seviye V (Arka Üçgen) Lenf Nodları

Seviye V lenf nodları, boyun arka üçgeninde lokalizedir. Sternokleidomastoid kasın posteriorunda, spinal aksesuar sinirin alt bölümüne ve transvers servikal artere bitişik yerleşimlidir. Üstte hyoid kemiğin üst kenarı, altta klavikula, önde sternokleidomastoid kasın arka kenarı, arkada trapezius kasının ön kenarı ile sınırlandırılmış bölgede yerleşimli lenf düğümleri arka üçgen lenf nodları olarak isimlendirilir. Krikoid kıkırdağın alt kenarından geçen sanal bir düzlemle bu grup lenf nodları seviye VA ve VB olarak iki ayrı gruba ayrılır. Arka üçgen lenf nodlarına; retroauriküler, oksipital lenf nodlarının, posterior ve lateral boun ve omuz derisinin, nazofarenksin, orofarenksin ve tiroid bezinin lenfatik drenajı gerçekleşir. Bu seviye lenf nodlarına nazofarenks, orofarenks ve tiroid bezi maligniteleri metastaz yapmaktadır (29,31).

Seviye VI (Ön Kompartman) Lenf Nodları

Seviye VI lenf nodları, boyunda orta hatta yerleşimlerinden dolayı ön veya santral kompartman lenf nodları olarak adlandırılmaktadır. Üstte hyoid kemik, altta suprasternal çentik ve lateralde karotid arter tarafından sınırlandırılmış bölgede lokalize lenf nodları bu seviye kapsamındadır. Kendi içlerinde yüzeysel yerleşimli ön kompartman lenf nodları (seviye VIA) ve derin yerleşimli pre-trakeal, para-trakeal, peri-tiroidal ve prekrikoid lenf

nodları (seviye VIB) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirilmektedirler. Ön kompartman lenf nodlarına; yüz cildinin alt bölümü ile boyun cildinin, ağız tabanının ön bölümünün, dil ucunun, alt dudakın, tiroid bezinin, glottik ve supraglottik larenksin, hipofarenksin ve servikal özefagusun lenfatik drenajı gerçekleşir. Bu seviye lenf düğümlerine, glottik ve subglottik larenks, servikal özefagus, tiroid bezi ve piriform sinüs maligniteleri sıklıkla metastaz yapar (29,31).



Şekil 2.1.1.6. Boyun lenf nodu seviyeleri (33).

2.1.2. Epidemiyoloji

Baş-boyun kanserleri, GLOBOCAN çalışması 2020 yılı verilerine göre dünya çapında yıllık yaklaşık 930.000 yeni vaka ve 467.000 ölüm ile en yaygın görülen yedinci kanser olmuştur (34). Amerika Birleşik Devletleri'nde baş-boyun kanserleri, yıllık yaklaşık 65.000 yeni vaka ile tüm kanserlerin %3,6'sını; yıllık yaklaşık 13.000 ölüm ile tüm kanser ölümlerinin %2,1'ini oluşturmuştur (35).

Baş- boyun kanserleri erkeklerde kadınlara göre yaklaşık üç kat daha fazla saptanmaktadır. GLOBOCAN 2020 verilerine göre baş-boyun kanserlerinin yaşa göre

standardize edilmiş insidans hızları global olarak erkeklerde yüz binde 15,9; kadınlarda yüz binde 4,8 olarak karşımıza çıkmaktadır (34).

Her iki cinsiyette en yaygın görülen yerleşim yeri dudak ve oral kavite olurken ikinci sırada larenks karsinomları gelmekte; daha az sıklıkta ise sırasıyla orofarenks, hipofarenks ve tükrük bezi kanserleri görülmektedir. Cinsiyete göre insidans hızlarına bakıldığında erkeklerde en sık dudak-oral kavite kanserleri görülmekte ardından azalan sıklıkta larenks, orofarenks, hipofarenks ve tükrük bezi kanserleri saptanmaktadır (insidans hızları sırasıyla yüz binde 6,0; 3,6; 1,8; 1,6; 0,7). Kadınlarda ise en sık saptanan anatomik lokalizasyon erkeklerle benzer şekilde dudak ve oral kavite olarak karşımıza çıkmaktayken; ikinci sıklıkta larenks kanserleri görülmekte daha az sıklıkta ise tükrük bezi, orofarenks ve hipofarenks kanserleri görülmektedir (insidans hızları sırasıyla 2,3; 0,5; 0,5; 0,4; 0,3) (36).

Baş-boyun kanseri insidansı coğrafi bölgelere göre değişim göstermektedir. Dudak ve oral kavite kanserleri en yaygın olarak Melanezya, Güney Asya, Avustralya ve Doğu Avrupa'da (insidans hızları sırasıyla yüz binde 16,7; 9,0; 6,0; 5,1) görülmektedir. Larenks kanseri ise en yaygın olarak Karayipler ve Orta-Doğu Avrupa'da (insidans hızları sırasıyla yüz binde 4,6; 4,4) görülmektedir. Orofarenks kanserleri ise en yaygın olarak Batı Avrupa, Kuzey Avrupa ile Kuzey Amerika'da görülmektedir (insidans hızları yüz binde 2,8; 2,6; 2,4) (36).

Ülkemizde ise GLOBOCAN 2020 verilerine göre baş- boyun kanserlerinin yaşa göre standardize edilmiş insidans hızları erkeklerde yüz binde 14,7; kadınlarda ise yüz binde 3,1 olarak bulunmuştur. Bu noktada ülkemiz verileri global verilerle örtüşme sağlamaktadır. Ülkemizde erkeklerde en sık görülen yerleşim yerleri larenks, dudak-oral kavite ve orofarenks olmuştur (insidans hızları sırasıyla yüz binde 8,4; 3,1; 0,38). Kadınlarda en yaygın saptanan lokalizasyonlar dudak-oral kavite, larenks ve hipofarenks olarak saptanmıştır (insidans hızları sırasıyla yüz binde 1,2; 0,6; 0,23) (36).

Global olarak 195 ülkede 29 kanser türünün epidemiyolojik verilerinin değerlendirildiği Global Burden of Disease (GBD) çalışması; 1990-2017 yılları arasında

dudak-oral kavite kanseri insidansının arttığını ortaya koymuştur. Bu artış daha belirgin olarak Doğu ve Güney Asya'da belirgin olarak görülmüş olup kadınlarda dudak-oral kavite kanseri insidansı global olarak artarken yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde erkeklerde insidansı azalmıştır. Ayrıca dudak ve oral kavite kanserlerinde 15-49 yaş aralığında tanı alma insidansı, 50-69 yaş aralığında tanı alanlara göre yıllar içinde artmıştır. Benzer şekilde orofarenks, hipofarenks kanseri insidansları da yıllar içinde artış göstermiştir. Larenks kanseri insidansı ise global olarak azalmıştır (37,38,39). Bu değişkenliğin baş-boyun kanserlerinde en önemli risk faktörlerinden olan tütün ürünleri ve alkol tüketiminin yıllar içinde değişkenlik göstermesi ve tütün ürünleri kullanımının global olarak azalmasına bağlı olduğu düşünülmekle birlikte epidemiyolojik verilerin değişmesinde yıllar içinde HPV ilişkili baş-boyun kanseri insidansında görülen artışın da etkili olabileceği düşünülmektedir (40).

2.1.3. Risk Faktörleri

Baş-boyun kanseri etiyojisine bakıldığında çevresel faktörlerin yaygın olarak rol oynadığı görülecektir. Yassı hücreli baş-boyun kanserlerinin %75-85'inin etiyojisinde sigara ve alkol kullanımının rol oynadığı görülmektedir (41). Ancak son yıllarda İnsan Papilloma Virüs (HPV) ilişkili orofarenks kanserlerinde belirgin bir artış yaşanmış olup HPV ilişkili orofarenks kanserlerinin prevalansı bölgeden bölgeye belirgin değişkenlik gösterse de global prevalansın %25-35 aralığında olduğu düşünülmektedir (42). Bunlara ek olarak Epstein-Barr Virüs (EBV) enfeksiyonu, betel cevizi, baş- boyuna alınmış radyasyon öyküsü, diyet, mesleki maruziyetler, kötü oral hijyen diğer çevresel risk faktörleri arasında sayılabilir (41).

Ayrıca erkek cinsiyet, beyaz ırk, ileri yaş ve sosyoekonomik düzey de baş boyun kanseri için risk faktörlerindedir. Bölgeye göre değişkenlik gösterse de baş-boyun kanserleri global olarak erkeklerde kadınlara göre iki ya da üç kat daha fazla görülmektedir. Ülkemiz verileri de bunu destekler niteliktedir (37,43). Baş-boyun kanseri gelişme riski yaşla birlikte de artış göstermektedir. Bölgenin çoğu anatomik lokalizasyonunun malign tümörlerinde hastalar tanıyı altıncı dekatın sonu ile yedinci

dekatta almaktadır (43). Ancak HPV ilişkili baş- boyun kanserlerinde ortalama tanı yaşı 50-56 yaş olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu gruptaki hastalar HPV ilişkisiz baş-boyun kanseri tanılı hastalara göre 4 ile 10 yıl daha erken tanı almaktadır (45,46).

Baş-boyun kanserleri Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 öncesinde siyahilerde daha yaygın olarak görülürken bu trend değişime uğramış ve siyahilerde baş boyun kanseri insidansı giderek azalmıştır. Mevcut durumda beyazlarda insidans daha yüksektir (yaşa göre düzeltilmiş insidans hızları siyahilerde 14,8/100.000; beyazlarda 15,5/100.000) (47). Sürveyans Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar (SEER) programı verilerine göre; Amerika Birleşik Devletleri'nde larenks kanseri siyahi erkeklerde beyaz erkeklere göre 1,5 kat daha fazla görülmektedir. (insidans hızları siyahi erkeklerde 12,1/100.000; beyaz erkeklerde 7,7/100.000). Kadınlarda larenks kanseri insidansı ise siyahilerde yüz binde 2,3 iken beyazlarda yüz binde 1,5 olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu fark ön planda tütün ürünleri tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Orofarenks kanseri ise bu tablodan farklı olarak beyazlarda (insidans hızı erkeklerde 8,0/100.000; kadınlarda 1,8/100.000) siyahilere (insidans hızı erkeklerde 6,9/100.000; kadınlarda 1,8/100.0000) göre daha yaygın olarak görülmektedir. Bu farkın ön planda HPV enfeksiyonu ve cinsel alışkanlıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (48,49).

Düşük sosyoekonomik durum göstergelerinden olan düşük gelir, eğitim düzeyinin düşüklüğü global olarak baş-boyun kanserleri için risk artışı ile ilişkilendirilmiştir (50). Bölgesel olarak değişmekle birlikte bu risk artışı özellikle Güney Amerika ile Kuzey Amerika ve Avrupa arasındaki insidans değişikliğiyle kendisini ortaya koymaktadır. Bu risk artışına özellikle tütün ürünleri ve alkol kullanım alışkanlıklarındaki farklılığın neden olduğu düşünülmektedir (51). HPV ilişkili orofarenks kanserleri ise bu genellemenin dışında olarak yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde daha yaygın olarak görülmektedir (52).

Baş boyun kanserlerinin özellikle baş-boyun yassı hücreli karsinomların patogenezinde nadir görülen ailesel olgular dışında genellikle çevresel etkenlerin tetiklediği multi-faktöriyel bir süreç rol oynamaktadır. Ancak deoksiribonükleik asit

(DNA) tamir mekanizmasının defektif olduğu Ataksi-Telenjektazi (ATR) gen mutasyonları ile özellikle orofarenks kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Fanconi Anemisi, Bloom Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu'nda da çevresel maruziyetler olmadan baş boyun kanseri gelişimi için artmış risk ortaya konulmuştur (53).

Baş-boyun kanserleri için ilk sıralarda sıralanan bazı risk faktörleri ayrı başlıklar altında incelenecektir. Ayrıca HPV ile ilgili bölümde virüse özgün patogeneze de kısaca bahsedilecektir.

2.1.3.1. Tütün Ürünleri Maruziyeti

Tütün ürünleri maruziyeti, baş-boyun kanserleri için en iyi tanımlanmış çevresel risk faktörlerinden biridir. Uluslararası Baş ve Boyun Kanserleri Epidemiyoloji Konsorsiyumu'nun (INHANCE), çok merkezli yaklaşık 25.000 vaka ve 35.000 kontrolle yapılmış verilerine göre baş-boyun kanseri tanımlı hastaların yaklaşık %90'ının tütün ürünleri maruziyetinin mevcut olduğu gösterilmiştir (54). Tütün ürünlerinin kanserojenik etkileri doz bağımlıdır; risk artışı tütün ürünü kullanma sıklığı, dozu ve süresi ile yakın ilişkilidir (55).

Wyss ve arkadaşları tarafınca INHANCE Konsorsiyumu'nun 1981-2007 yılları arasında takip edilmiş 13.935 vaka ve 18.681 kontrolünü içeren çalışmalarında; sigara içenlerde hiç sigara kullanmamış olanlara göre baş-boyun kanseri riski 3,46 kat artmış olarak bulunmuştur (56). Bölgesel olarak bakıldığında en yüksek risk artışının larenks ve hipofarenks kanserlerinde olduğu görülmüştür. Sigara kullananlarda larenks kanserlerinde 8,3 kat, hipofarenks kanserlerinde 6,4 kat risk artışı bildirilmiştir.

Di Credico ve arkadaşlarının INHANCE Konsorsiyumu kapsamında olan 18.260 vaka ve 29.844 kontrolünü içeren çalışmalarında sigara kullanım sıklığı, miktarı ve süresi ile baş- boyun kanseri risk artışı arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (57). On yıldan kısa süre sigara kullananlarda sıklıktan bağımsız olarak oral kavite ve farengeal kanserler için Odds Oranı (OR) ikinin altında bulunmuştur. Ancak larenks kanserlerinde; on yıldan kısa süre sigara kullananlarda da sıklığa bağılı olarak yedi kata kadar artmış risk tespit

edilmiştir. Çalışma sonucunda; sigarayı bırakmanın riski azaltmada majör rol oynadığı gösterilmiştir. Aktif olarak benzer süre ve sıklıkta sigara kullanan olgulara göre; 10 yıldan daha uzun süre önce sigarayı bırakmış olan olgularda oral kavite ve farenks kanser riskinin yarıya indiği, larenks kanser riskinin 1/3 ile 4/5 arası azaldığı gösterilmiştir.

Berthiller ve arkadaşları çalışmalarında düşük sıklıkta sigara kullanımının (1-3 sigara/gün) bile tütün ürünleri kullanmayanlara göre baş-boyun kanseri gelişme riskini 1,5 kat arttırdığını ortaya koymuştur (58). Bu risk artışı hipofarenks ve larenks kanserlerinde oral kavite ve orofarenks kanserlerine göre daha belirgindir. Fransa'da Andre ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir vaka kontrol çalışması sonucunda günde bir paket ve üzerinde sigara kullananlarda tütün ürünleri kullanmayan gruba göre baş-boyun kanseri gelişme riskinin yaklaşık 13 kat arttığı ortaya konulmuştur (59).

Tütün dumanı olmadan tütün ürünlerine maruziyetin de baş-boyun kanseri riskini arttırdığı literatürde gösterilmiştir. Wyss ve arkadaşları, INHANCE Konsorsiyumu'nun 2016 verileri ile yaptıkları çalışmalarında nazal yolla tütün ürünü (enfiye, vs.) kullanımının hiç tütün ürünü kullanmamaya göre baş-boyun kanseri riskini 1,71 kat arttırdığını ortaya koymuştur. Özellikle oral kavite kanserlerindeki risk artışı daha belirgin olmuştur (OR:3,01). Yine bu çalışmada; tütün ürünü çiğnemek ile oral kavite kanseri gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (OR:1,81) (60).

2.1.3.2. Alkol Tüketimi

Alkol tüketimi ilk defa 1988 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) tarafından baş boyun kanserleri için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (61). Hashibe ve arkadaşları günde en az 3 kadeh ve üstü alkol tüketen ve tütün ürünleri kullanmayan olgularda baş-boyun kanseri gelişme riskinin 2,04 kat arttığını ortaya koymuştur (54). Risk artışı özellikle orofarengal ve hipofarengal kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Alkol ve tütün ürünlerinin bir arada kullanımı risk artımında sinerjistik etki yaratmaktadır. Alkol kullananlarda baş boyun kanseri gelişmesi için risk hiç tütün ürünü kullanmamış grupla ancak alkol tüketiminin sonlandırılmasından 20 yıl sonra eşitlenmektedir (62).

Alkol metabolizması sonucunda oluşan asetaldehit IARC tarafından 2012 yılında majör kanserojenler arasında tanımlanmıştır (63). Asetaldehit, DNA sentezini ve tamir mekanizmalarını bozmaktadır. Asetaldehit DNA tamir ve metilasyonunda görev alan çeşitli enzimlerin yapısını bozmakta; reaktif oksijen radikali oluşumunu arttırmakta ve bir anti-oksidan olan glutatyonunun yapısını bozmaktadır (64,65). Ayrıca etanol tütün ürünleri, diyet, diğer kimyasallar gibi birçok başka kanserojen için bir çözücü gibi davranarak bu kanserojen etkenlerin aerodijestif mukoza üzerindeki toksik etkilerini arttırmaktadır. Bu nedenle tütün ve alkolün bir arada kullanımında baş-boyun kanseri gelişme riski sinerjistik olarak artmaktadır (66).

2.1.3.3. HPV Enfeksiyonu

HPV, papillomaviridae ailesinde yer alan, ikozahedral yapıda, zarfsız, halkasal çift zincirli bir DNA virüsüdür (67). Virüsün 3 ana kısmı bulunmaktadır; yukarı düzenleme bölgesi (URR), erken bölge ve geç bölge olarak bu ana fonksiyonel kısımlar sayılabilir. URR'de transkripsiyon faktörü bağlanma bölgeleri bulunmaktadır ve bu bölge genel olarak replikasyondan sorumludur. Erken bölgede E1, E2, E4, E5, E6, E7 olmak üzere viral replikasyon ve hücre transformasyonunda görevli altı proteini kodlayan açık okuma bölgesi bulunur. Geç bölgede kapsid proteinlerini kodlayan L1 ve L2 genleri bulunmaktadır (68)

Günümüzde 200'ün üzerinde HPV genotipi tanımlanmış olup mukozayı invaze eden HPV genotipleri serviks kanseri gelişme risklerine göre yüksek ve orta riskli olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır (68,69). IARC, 12 HPV genotipini (HPV16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59) onkojenik olarak tanımlamış olup HPV16, HPV ilişkili baş- boyun kanserlerinin %90'ıyla ilişkilendirilmiştir (70). 2007 yılında IARC, HPV16'yı orofarenks kanseri gelişiminde onkojenik etkinliği bilinen bir kanserojen olarak tanımlamıştır (71).

HPV ilişkili baş-boyun kanseri insidansı 20. yüzyılın son çeyreğinden itibaren özellikle Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve Avustralya gibi yüksek sosyoekonomik düzeye sahip bölgelerde 60 yaşın altındaki beyaz erkeklerde artış göstermiştir. (72).

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1980'lerde HPV ilişkili baş boyun kanserleri tüm baş-boyun kanserlerinin %16,3'ünü oluştururken 2000'lerde bu oran %72,7'ye kadar artış göstermiştir. Bu artış ön planda cinsel alışkanlıklara bağlansa da bilinçlenmenin artması, HPV ile kanser ilişkisinin daha iyi anlaşılması ve özellikle HPV16 tanısının gelişen teknolojiyle paralel olarak daha kolay konulabiliyor olması da artışı açıklayan diğer faktörler olarak karşımıza çıkmaktadır (73).

Sanjose ve arkadaşlarının Avrupa ve Güney Amerika'daki baş- boyun kanseri olgularını dahil ederek yaptıkları çalışmalarında orofarenks kanserlerinin %22,4'ünün, oral kavite kanserlerinin %4,4'ünün, larenks kanserlerinin %3,5'inin HPV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

Orofarenks mukozası özellikle tonsil mukozası ve tonsil kripleri immün sistem hücrelerinin direkt geçişine olanak sağladığı gibi HPV gibi viral patojenlerinde mukozaya girişine imkân vermektedir (75). Çoğu mukozal enfeksiyon 1-2 yıl içinde tamamen iyileşse de HPV enfeksiyonu persistan hale gelirse 10 yıl içinde invaziv kansere progrese olabilmektedir (76).

Virüsün erken proteinlerinden E6 ve E7, orofarenks yassı hücreli karsinomu gelişmesinde patogeneizde oldukça önemli rol oynamaktadır (77). E6, p53'ü inhibe ederken, E7 Retinoblastoma (Rb) proteinini bağlamakta ve bir transkripsiyon faktörü olan E2F'in serbest kalmasına neden olmaktadır. Bu da hücre siklusunda G1/S denetim noktasının geçilmesine hücrenin S-fazına girmesine neden olmaktadır. E7 proteini aynı zamanda Rb inaktivasyonuna yol açarak başka bir tümör baskılayıcı gen olan p16^{INK4A} aşırı-ekspresyonuna neden olmaktadır (78). Bu da p16^{INK4A} aşırı-ekspresyonunun HPV transkripsiyonunu gösteren indirekt bir belirteç olarak kullanılabilmesine olanak vermiştir (79).

Orofarenks kanseri tanılı olgularda HPV ilişkisi genel sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım için iyi tanımlanmış ve bağımsız bir prognostik belirteçtir (80). Bir meta-analiz sonucuna göre HPV ilişkili yassı hücreli orofarenks karsinomu olan olguların ölüm riski HPV ilişkisiz yassı hücreli orofarenks karsinomu olan olgulara göre %28 daha azdır (81).

HPV ilişkili orofarenks kanseri prognozunun HPV ilişkisiz orofarenks kanserine göre belirgin olarak daha iyi olması AJCC evrelendirme sisteminin 8. baskısında orofarenks kanseri TNM evrelemesinin HPV ilişkili orofarenks karsinomları için HPV ilişkisiz orofarenks karsinomlarından farklı yapılmasına neden olmuştur (82). HPV ilişkili orofarenks karsinomları p16^{INK4A} pozitif hastalar olarak evrelendirme sisteminde gruplandırılmış başka bir belirteç kullanılmamıştır. Ancak bazen HPV ilişkisiz orofarenks kanserlerinde de p16^{INK4A} aşırı-ekspresyonu görülebilmektedir (83). Güncel bir meta-analizin sonuçlarına göre; p16^{INK4A} ve HPV-DNA'ya aynı anda bakılması HPV ilişkili kanserlerde tanıda özgüllüğü artıracak en iyi yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (84). Evrelendirmedeki farklılıklar ayrıntılı olarak ilgili bölümde ele alınacaktır.

2.1.3.4. Diyet

Meyve sebze ağırlıklı beslenmenin baş-boyun kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir. İki geniş prospektif kohort çalışması verileri bu hipotezi destekler niteliktedir (85,86).

Kırmızı et ve işlenmiş et tüketiminin baş-boyun kanseri riskini arttırdığı INHANCE Konsorsiyumu verileri tarafından desteklenmektedir (87). Ayrıca, Vitamin C, E ve karotenoid alımı oral kavite, farenks ve larenks kanseri riskini azaltmaktadır (88,89). Ayrıca folat alımı da oral kavite ve farenks kanseri gelişme riskini azaltmaktadır (90).

2.1.3.5. Mesleki Maruziyetler

Kaplamacılıkta, reçine üretiminde, levhalamada ayrıca temizlik işlerinde kullanılan formaldehit, başta nazofarenks kanseri olmak üzere nazal kavite ve sinonazal kavite kanserleri için de bir kanserojen olarak tanımlanmıştır. Özellikle ≥ 1 ppm/yıl ve üzerindeki maruziyet öyküsü olanlarda oral kavite, nazofarenks ve larenks kanserleri için görece ölüm riski sırasıyla 1,89; 1,67 ve 2,02 olarak bulunmuştur (91,92).

Yine asbest, hardal gazı, pestisidler, perkloretilen, naftalen ve polisiklik aroma karbonlara maruziyet ve bu maddelere maruziyet riskinin yüksek olduğu tekstil, plastik,

ağaç, deri, plastik, boya, inşaat gibi iş kollarında çalışanlarda larenks öncelikli olmak üzere baş-boyun kanseri riski artmıştır (93-95).

2.1.4. Patoloji

Baş-boyun bölgesinin kanserlerinin %90-95'ini yassı hücreli karsinomlar oluşturmaktadır (96). Yassı hücreli karsinomlar farklılaşma derecelerine göre histopatolojik olarak; iyi diferansiye (yüzde 75'ten fazla keratinize), orta derecede diferansiye (yüzde 25-75 keratinize) ve az diferansiye (yüzde 25'ten az keratinize) olarak sınıflandırılabilir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 2017 tarihli 4. baskısında verrüköz skuamöz hücreli karsinom, bazaloid skuamöz hücreli karsinom, papiller skuamöz hücreli karsinom, iğsi hücreli skuamöz hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, adenokarsinom, adenoid kistik karsinomu, lenfoepitelyal karsinom, mukoepidermoid karsinomlar gibi daha az görülen varyantlar da daha nadir görülen histopatolojik varyantlar olarak sınıflandırmada sayılmıştır (97).

Epitelde displazi, tümör hücrelerinin subepitelyal bağ dokularının invaze etmeden önce yüzey epitelinde sebep oldukları neoplastik değişiklikleri içeren bir terimdir. Bu değişiklikler temel olarak anormal hücre organizasyonu, mitotik aktivite artışı ve pleomorfizme eşlik eden çekirdek büyümesini içermektedir. Displazi atipinin şiddetine bağlı olarak 3 basamakta derecelendirilmektedir. Terminoloji değişiklik gösterebilmekle birlikte; epitelin alt üçte biri ile sınırlı atipi hafif displazi, alt üçte ikilik kısmı ile sınırlı atipi orta dereceli displazi ve epitelin tüm kalınlığı boyunca izlenen atipi yüksek dereceli atipi/karsinoma in-situ olarak tanımlanmaktadır. Karsinoma in-situ tablosunun progrese olması halinde tümör hücreleri bazal membranı geçerek subepitelyal dokuya invaze olmaktadır. Tümör hücrelerinin sayıca artışı ve çevre dokulara invazyonunun artması halinde tümör hücreleri iskelet kaslarına, kraniofasial kemiklere ve cilde yayılım gösterebilir (98).

Tipik yassı hücreli baş-boyun karsinomu; mikroskobik olarak yassı hücreler, hücreler arasında köprü oluşumu ve stromal fibrozisin arka planında yer alan keratin incileri ile karakterizedir. Yassı hücreli karsinom alt tiplerinden olan iğsi hücreli varyant;

non-koheziv özellikteki iğsi hücrelerin proliferasyonu ile gelişmektedir. Bu varyantın mikroskopik görünümü karsinomlardan çok sarkomlarla uyumludur. Verrüköz skuamöz hücreli karsinom, klinik olarak papiller veya siğilimsi bir yüzeyi olan lümene çıkıntı yapan ekzofitik bir kitle görünümünde izlenmekte; mikroskopik olarak normal yassı hücreli epitelin arasında sivri uçları olan belirgin olarak kalınlaşmış bir epitel görünümündedir. Tipik skuamöz hücreli karsinomun tersine verrüköz hücreli varyantta epitelde belirgin bir atipi izlenmemekte ve tümör hücreleri nadiren metastaz yapmaktadır. Papiller skuamöz hücreli varyant ise ekzofitik olarak büyüyen papillalarla karakterize olup benign özellikteki papillomanın aksine yüksek derecede malign karakterde olan bir alt tiptir. Bazaloid varyant ise mikroskopik olarak bazaloid morfolojide olan oldukça agresif bir alt tiptir. Genellikle kötü prognozla ilişkilendirilen agresif ve hızlı büyüyen bir tümördür (98,99).

Baş-boyun yassı hücreli karsinomu, premalign lezyonlardan bir dizi değişiklik sonucunda meydana gelmektedir. Oral kavitede görülen lökoplaki ve eritroplaki bu premalign lezyonlara örnek olarak verilebilir. Lökoplaki, hiperkeratozla karakterize olup altta yatan hiperplaziyi yansıtmaktadır, malignite potansiyeli %5'in altındadır. Eritroplaki ise yaygın olarak epitelyal displazi ile ilişkilendirilmiş olup literatürde %10-40 arasında malign karakter kazanma riski olduğu ortaya konulmuştur (100,101).

2.1.5. Semptom ve Bulgular

Baş-boyun kanserlerinin klinik bulguları, primer bölge ve maruz kalınan çeşitli risk faktörlerine göre değişiklik göstermektedir. Özellikle şu semptomlar klinisyenleri baş-boyun kanserleri için ileri değerlendirme yapmak için uyarmalıdır: Boyunda kitle, kronik boğaz ağrısı, kalıcı ses kısıklığı, iyileşmeyen ülserler, ağız içinde kırmızı/beyaz yamasal alanlar, disfaji, otalji veya odinofaji (102).

Oral kavite kanserlerinde hastaların şikayetleri sıklıkla ağız içinde ağrı, iyileşmeyen ağız ülserleri, disfaji, odinofaji, kilo kaybı veya otalji olmaktadır. Dil 2/3 ön kısım kanserlerinde hastaların yaklaşık üçte ikisinde servikal lenf nodu tutulumu görülürken, sert damak kanserlerinde servikal lenf nodu metastazı görülme insidansı daha

düşüktür. Fizik muayenede ağız içinde löko/eritroplaki görünümü klinisyen için uyarıcı olmalıdır (103).

Orofarenks kanseri tanılı hastaların başvuru anındaki semptomları genellikle disfaji, odinofaji, otalji, horlama, kanama veya boyunda kitle varlığı olmaktadır. HPV ilişkili orofarenks kanserlerinde ise ilk bulgu genellikle servikal lenfadenopati olmaktadır (103).

Hipofarenks kanserlerinde semptomlar genellikle hastalığın daha geç aşamalarında görüldüğünden hastalar klinisyenlere genellikle ileri evrelerde başvurmaktadır. En sık görülen semptomlar; orofarenks kanserlerine benzer şekilde disfaji, odinofaji, otalji, kilo kaybı, hemoptizi ve boyunda kitle olmaktadır (103).

Larenks kanserlerinde ise semptomların tümörün supraglottik, glottik veya subglottik yerleşimli olmasına göre değişebilmektedir. Glottik kanserlerde ilk şikâyet kalıcı ses kısıklığı olabilmekte; ayrıca kronik öksürük, hemoptizi, stridor, disfaji, odinofaji, otalji görülebilmektedir. Semptomların erken ortaya çıkması nedeniyle glottik kanserlerde hastalar erken evrelerde klinisyenlere başvurabilmektedir. Supraglottik kanserlerde ise semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır; fizik muayenede servikal metastatik lenf düğümlerinin tespit edilmesi yaygındır. Primer subglottik tümörlerde ise hastaların başvuru şikâyeti nefes darlığı olmaktadır (103).

Sinonazal bölge tümörlerinin en sık görülen semptomları arasında epistaksis ve tek taraflı burun tıkanıklığı sayılabilir. Ayrıca bu hastalarda tümörün yerleşim yerine ve bası semptomlarına bağlı olarak yüz veya baş ağrısı da görülebilir (103).

2.1.6. Klinik Tanı ve Evreleme için Değerlendirme

Baş-boyun kanseri ön tanılı hastaların klinik değerlendirmelerinde semptom öyküsü ayrıntılı olarak alınmalı, performans ve nutrisyonel durum ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Ayrıca hastaların tütün ürünleri maruziyeti, alkol tüketim alışkanlıkları, cinsel alışkanlıkları, meslek öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik muayenede ise mutlaka boyun palpasyonu, lenf bezi muayenesi, oral kavite ve diş muayenesi

yapılmalıdır. Mükünse baş-boyun fleksibl endoskopik muayenesi de yapılmalıdır. Gereklilik halinde hastaların konuşma ve yutma fonksiyonları ile psikososyal durumu da değerlendirilmelidir. Laboratuvar tetkiki olarak tam kan sayımı, tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ile koagülasyon parametreleri rutin olarak yapılmalıdır. Her hastada doku tanısı için örnek alınması ve patolojik değerlendirme elzemdir.

Oral kavite tümörleri için doku örnekleme lokal anestezi ile transoral olarak yapılabilirken farenks ve larenks tümörlerinde genel anestezi altında direkt endoskopi ile yapılmaktadır. Radyoterapi düşünülmesi halinde tüm hastalara ayrıntılı dental muayene yapılması da bir başka gerekliliktir. Rutin olarak bronkoskopi ve özefagoskopi yapılması önerilmemekle birlikte gereklilik halinde yapılmalıdır (104).

Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) primer tümör ve bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda bu görüntüleme tetkikleri sayesinde larenks ve hipofarenks kanserlerinde olası kıkırdak invazyonu da saptanabilmektedir.

Yüksek riskli tümörlerde uzak metastazın değerlendirilmesi ya da özellikle tütün ürünleri maruziyeti olanlarda akciğerde ikinci primer varlığını değerlendirebilmek için toraks görüntülemesinin de yapılması gerekmektedir. ¹⁸F- florodeoksiglukoz (¹⁸F-FDG) pozitron emisyon tomografisi (PET) ve toraks BT'nin birlikte kullanımı intratorasik uzak metastazı değerlendirmekte toraks BT'nin ya da tüm vücut ¹⁸F-FDG-PET'in tek başına kullanılmasına göre daha yüksek duyarlılığa sahiptir. Ayrıca ¹⁸F-FDG-PET uzak metastazın değerlendirilmesinde, servikal lenf nodu metastazlarının ve bölgesel nüksün değerlendirilmesinde ultrasonografi, kemik sintigrafisi, akciğer grafisi gibi konvansiyonel yöntemlere göre daha yüksek tanısal duyarlılığa sahiptir (105).

¹⁸F-FDG-PET, primeri bilinmeyen tümörlerde biyopsi yapılacak bölgeyi belirlemek amacıyla da kullanılmaktadır. Ayrıca, FDG-PET radyoterapi veya konkomitan kemoradyoterapi rejimleri sonrasında tedavi bitiminden 10-12 hafta sonra yanıt

değerlendirmek için ya da nüks şüphesi varlığında nüksü belirlemek amacıyla kullanılmaktadır (106).

Patolojik örnekte; tüm yeni tanı orofarenks karsinomlarında p16^{INK4A} aşırı-ekspresyonu çalışılmalıdır. Primeri bilinmeyen boyun lenf nodu metastazlarında primeri değerlendirebilmek için p16 çalışılmalı, pozitif bulunması durumunda HPV enfeksiyonunu değerlendirebilmek amacıyla HPV spesifik ikinci bir test (HPV-DNA, E6mRNA, E7mRNA, vs.) çalışılmalıdır. Yine primeri bilinmeyen boyun metastazlarında nazofarenkse ait bir primeri değerlendirebilmek amacıyla Epstein-Barr- tarafından kodlanmış RNA (EBER) tümör dokusunda çalışılmalıdır (104).

2.2. Baş-Boyun Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi

Kanser evrelemesinde tüm dünyada TNM sınıflaması kullanılmaktadır ve AJCC ve Uluslararası Kanser Savaş Örgütü'nün (UICC) ortaklığı ile hazırlanmış TNM evrelendirme sisteminin 8. baskısı referans alınmaktadır (107).

2.2.1. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Evreleme

Tablo 2.2.1.1. Maksiller Sinüs Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi.

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.	
Tis	Karsinoma in-situ	
T1	Kemik erozyonu/destrüksiyonu olmadan tümör maksiller sinüsle sınırlı	
T2	Tümör kemik erozyonu/kemik destrüksiyonu yapmakta; sert damak ve/veya orta nazal meatusa yayılabilmekte; ancak maksiller sinüs arka duvarı ve pterygoid plakalarda yayılım yoktur.	
T3	Tümör şu yapılardan birine yayılmıştır; maksiller sinüsün arka kemik duvarı, cilt altı doku, orbita tavanı veya medial duvarı, pterigoid çukur, ethmoid sinüsler	
T4	T4a	Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık Tümör ön orbital yapılara, yanak derisine, pterigoid plakalara, infratemporal çukura, kribriform plakaya, sfenoid veya frontal sinüslere yayılmış
	T4b	Çok ilerlemiş lokal hastalık Tümör şu yapılardan birine yayılmıştır; orbita apeksi, dura mater, beyin parankimi, orta kranial çukur, trigeminal sinirin maksiller dalı dışında kranial sinirler, nazofarenks, klivus.

Tablo 2.2.1.2. Nazal Kavite ve Ethmoid Sinüs Karsinomlarında Primer Tümör (T) Evresi.

T_x	Primer tümör değerlendirilemiyor.	
T_{is}	Karsinoma in-situ	
T₁	Kemik invazyonu olan veya olmayan herhangi bir alt bölge ile sınırlı tümör	
T₂	Tek bir bölgede iki alt bölgeyi invaze eden veya nazoethmoid kompleks içinde bitişik bir bölgeyi içerecek şekilde uzanan, kemik invazyonu olan veya olmayan tümör	
T₃	Tümör orbitanın medial duvarına veya tabanına, maksiller sinüse, damağa veya kribriform plakaya yayılım göstermiştir.	
T₄	T_{4a}	Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık Tümör şu yapılardan birine yayılmıştır; ön orbital yapılar, burun veya yanak derisi, ön kranial fossa, pterigoid plakalar, sfenoid veya frontal sinüsler
	T_{4b}	Çok ilerlemiş lokal hastalık Tümör şu yapılardan birine yayılmıştır; orbita apeksi, dura mater, beyin parankimi, orta kranial çukur, trigeminal sinirin maksiller dalı dışında kranial sinirler, nazofarenks, klivus.

Tablo 2.2.1.3. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserlerinde Bölgesel Lenf Nodları (N) Evresi.

N_x	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.	
N₀	Bölgesel lenf nodu metastazı yok.	
N₁	Aynı tarafta en büyük boyutu ≤ 3 cm olan tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler uzanım yok. [EKU (-)]	
N₂	N_{2a}	Aynı tarafta en büyük boyutu > 3 cm ancak ≤ 6 cm tek lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler uzanım yok. [EKU (-)]
	N_{2b}	Aynı tarafta hiçbirisi > 6 cm çapında olmayan birden fazla lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler uzanım yok. [EKU (-)]
	N_{2c}	İki taraflı veya karşı tarafta hiçbirisi > 6 cm çapında olmayan lenf nodu metastazı ve ekstrakapsüler uzanım yok. [EKU (-)]
N₃	N_{3a}	En büyük çapı > 6 cm olan lenf nodu/nodları metastazı ve ekstrakapsüler uzanım yok. [EKU (-)]
	N_{3b}	Herhangi büyüklükte lenf nodu ancak ekstrakapsüler uzanım var. [EKU (+)]

Uzak Metastaz- M Evresi

M0: Uzak metastaz var.

M1: Uzak metastaz yok.

Tablo 2.2.1.4. Nazal Kavite ve Paranasal Sinüs Kanserleri Evrelemesi (Anatomik Evre/Prognostik gruplar).

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	Herhangi T evresi	N3	M0
	T4b	Herhangi N evresi	M0
IVC	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1

2.2.2. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme

Oral kavite kanserlerinde primer tümör evrelemesi yapılırken tümör boyutu ve invazyon derinliği kullanılmaktadır (107).

Oral Kavite Kanserlerinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Tümör boyutu ≤ 2 cm ve invazyon derinliği ≤ 5 mm

T2: Tümör boyutu ≤ 2 cm ve 5 mm $<$ invazyon derinliği ≤ 10 mm **veya** 2 cm $<$ tümör boyutu ≤ 4 cm ve invazyon derinliği ≤ 10 mm

T3: 4 cm'in üzerindeki tümör **veya** tümör boyutundan bağımsız olarak 10 mm $<$ invazyon derinliği ≤ 20 mm

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör komşu yapıları (mandibula ve maksilla kortikal kemikleri, maksiller sinüs, yüz cildi, ekstrensek ve intrinsek dil kasları, vs) invaze etmiş **veya** invazyon derinliği > 20 mm

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör mastikatör boşluk, pterigoid plakalara veya kafa tabanına invaze ve/veya internal karotid arteri sarmış.

Oral kavite kanserlerinde bölgesel lenf nodu evrelemesi; nazal kavite ve paranasal sinüs kanserlerindeki bölgesel lenf nodu evrelemesi ile aynıdır (Bkz. Tablo 2.2.1.3.).

Uzak Metastaz- M Evresi

M0: Uzak metastaz var.

M1: Uzak metastaz yok.

Tablo 2.2.2. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme (Anatomik Evre/Prognostik gruplar).

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1–T3	N1	M0
IVA	T4a	N0–N1	M0
	T1–T4a	N2	M0
IVB	Herhangi T evresi	N3	M0
	T4b	Herhangi N evresi	M0
IVC	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M

2.2.3. Orofarenks Kanserinde Evreleme

Orofarenks kanseri evrelemesi AJCC 8. baskısında HPV ilişkili olup olmama durumlarına göre iki ayrı gruba ayrılarak evrelendirme düzenlenmiştir. HPV varlığı için evrelendirme sisteminde p16 pozitifliği esas alınmıştır (107).

2.2.3.1. HPV İlişkili (p16 +) Orofarenks Kanserinde Evreleme

HPV İlişkili (p16 +) Orofarenks Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T0: Primer tümör izlenmiyor.

T1: En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

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

T3: En büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı olan tümör

T4: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör larenks, dilin ekstrinsik kasları, mediyal pterigoid, sert damak veya mandibula ya da ötesine invaze (Ancak; dil kökü ve vallekulanın primer tümörü tarafından epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanım larenks invazyonu olarak kabul edilmez.)

HPV İlişkili (p16 +) Orofarenks Kanserinde Bölgesel Lenf Nodları (N) Evresi

Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok.

N1: Bir veya daha fazla aynı taraflı lenf nodu metastazı mevcut; ancak hiçbirinin en büyük boyutu > 6 cm değil

N2: İki taraflı veya karşı tarafta lenf nodu metastaz (lar)ı mevcut; ancak hiçbirinin en büyük boyutu > 6 cm değil

N3: En büyük boyutu > 6 cm olan lenf nodu metastaz(lar)ı

Uzak Metastaz- M Evresi

M0: Uzak metastaz var.

M1: Uzak metastaz yok.

Tablo 2.2.3.1. HPV İlişkili (p16 +) Orofarenks Kanserinde Evreleme (Anatomik Evre/Prognostik gruplar)

Evre	T	N	M
I	T0–T2	N0	M0
	T0–T2	N1	M0
II	T0–T2	N2	M0
	T3	N0–N2	M0
III	T0–T3	N3	M0
	T4	N0–N3	M0
IV	Herhangi T evresi	Herhangi N evresi	M1

2.2.3.2. HPV İlişkısiz (p16-) Orofarenks Kanserinde Evreleme

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T0: Primer tümör izlenmiyor.

T1: En büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

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

T3: En büyük boyutu 4 cm'den büyük ya da epiglotun lingual yüzeyine uzanımı olan tümör

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör larenks, dilin ekstrinsik kasları, mediyal pterigoid, sert damak veya mandibula ya da ötesine invaze (Ancak; dil kökü ve vallekulanın primer tümörü tarafından epiglotun lingual yüzeyine mukozal uzanım larenks invazyonu olarak kabul edilmez.)

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör lateral pterigoid kas, pterigoid plaka, lateral nazofarenks veya kafa tabanına invaze ya da karotid arteri sarmış.

HPV ilişkisiz (p16-) orofarenks kanserinde bölgesel lenf nodu evrelemesi; nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerindeki bölgesel lenf nodu evrelemesi ile aynıdır (Bkz. Tablo 2.3.). Uzak metastaz varlığına göre M0 (uzak metastaz var); M1 (uzak metastaz) olarak M evrelemesi yapılır. HPV ilişkisiz orofarenks kanserinde anatomik evrelendirme oral kavite kanserlerindeki evrelendirme ile aynı şekilde yapılmaktadır (Bkz. Tablo 2.2.2.).

2.2.4. Hipofarenks Kanserinde Evreleme

Hipofarenks Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Tümör hipofarenksin bir alt bölgesiyle sınırlı ve/veya en büyük boyutu 2 cm veya daha küçük tümör

T2: Hipofarenksin birden fazla alt bölgesine veya çevre dokuya invaze ya da hemilarenks fiksasyonu olmadan en büyük boyutu 2 cm'den büyük ancak 4 cm'den küçük tümör

T3: En büyük boyutu 4 cm'den büyük veya hemilarenks fiksasyonu olan veya özofagus invazyonu olan tümör

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör tiroid kıkırdağı, krikoid kıkırdağı, hyoid kemiği, tiroid bezini, özofagusun kas dokusunu, prelarengeal kasları veya cilt altı yağ dokuyu invaze etmiş.

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör prevertebral fasyaya invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapıları tutmuş.

Hipofarenks kanserinde bölgesel lenf nodu evrelemesi; nazal kavite ve paranazal sinüs kanserlerindeki bölgesel lenf nodu evrelemesi ile aynıdır (Bkz. Tablo 2.2.1.3.). Uzak metastaz varlığına göre M0 (uzak metastaz var); M1 (uzak metastaz) olarak M evrelemesi yapılır. Hipofarenks kanserinde anatomik evrelendirme oral kavite kanserlerindeki evrelendirme ile aynı şekilde yapılmaktadır (Bkz. Tablo 2.2.2.1.).

2.2.5. Larenks Kanserinde Evreleme

Larenks kanserinde primer tümör evrelemesi supraglottik, glottik ve subglottik larenks kanserleri için farklıdır.

Supraglottik Larenks Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Normal vokal kord hareketliliğiyle birlikte supraglottisin bir alt bölgesine sınırlı tümör

T2: Larenksde fiksasyon olmadan supraglottisin birden fazla alt bölgesine veya glottise ya da supraglottis dışında bir bölgeye (dil kökü, vallekula, piriform sinüsün medial duvar mukozası, vb.) invaze tümör

T3: Vokal kord fiksasyonu ile birlikte larenks ile sınırlı ve/veya aşağıdakilerden herhangi birini invaze eden tümör: postkrikoid alan, preepiglottik boşluk, paraglottik boşluk ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksi

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör tiroid kıkırdağın dış korteksinin dışına ilerlemiş ve/veya larenks dışı dokulara (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin derin ekstrensek kasları, tiroid, özefagus, vb.) invaze

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör prevertebral alana invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapılara ulaşmış.

Glottik Larenks Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Normal vokal kord hareketliliğiyle vokal kord(lar)a sınırlı tümör (Ön veya arka komissürde tutulum olabilir.)

T1a: Tümör bir vokal kordla sınırlı.

T1b: Tümör her iki vokal kordu da tutmuş.

T2: Supraglottis ve/veya subglottise uzanan tümör ve/veya vokal kord hareketlerinde düzensizleşmeye neden olan tümör.

T3: Vokal kord fiksasyonu ile larenks ile sınırlı ve/veya paraglottik alana ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör.

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör tiroid kıkırdağın dış korteksinin dışına ilerlemiş ve/veya larenks dışı dokulara (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin derin ekstresek kasları, tiroid, özefagus, vb.) invaze

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör prevertebral alana invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapılara ulaşmış.

Subglottik Larenks Kanserinde Primer Tümör (T) Evresi

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

Tis: Karsinoma in-situ

T1: Tümör subglottisle sınırlı.

T2: Normal veya düzensiz vokal kord hareketliliğiyle birlikte vokal kord(lar)a uzanım gösteren tümör

T3: Vokal kord fiksasyonu ile larenks ile sınırlı ve/veya paraglottik alana ve/veya tiroid kıkırdağın iç korteksine invaze tümör.

T4a: Orta derecede ilerlemiş lokal hastalık; tümör tiroid kıkırdağın dış korteksinin dışına ilerlemiş ve/veya larenks dışı dokulara (trakea, boyun yumuşak dokusu, dilin derin ekstresek kasları, tiroid, özefagus, vb.) invaze

T4b: Çok ilerlemiş lokal hastalık; tümör prevertebral alana invaze veya karotid arteri sarmış veya mediastinal yapılara ulaşmış.

Larenks kanserinde bölgesel lenf nodu evrelemesi; nazal kavite ve paranasal sinüs kanserlerindeki bölgesel lenf nodu evrelemesi ile aynıdır (Bkz. Tablo 2.2.1.3.). Uzak metastaz varlığına göre M0 (uzak metastaz var); M1 (uzak metastaz) olarak M evrelemesi yapılır. Larenks kanserinde anatomik evrelendirme oral kavite kanserlerindeki evrelendirme ile aynı şekilde yapılmaktadır (Bkz. Tablo 2.2.2.1.).

2.3. Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi

Baş-boyun kanserlerinde tedavi planlaması için hastanın multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi çok önemlidir. Tedavi kararı öncesinde hastalık evresinin, primer bölge anatomisinin ve cerrahi yaklaşımla ulaşılabilir olup olmadığının analiz edilmiş olması gereklidir. Multidisipliner ekiplerin bir arada çalıştığı merkezlerde baş-boyun kanseri tanılı olgularda daha iyi tedavi yanıtına ve daha yüksek sağ kalım oranlarına ulaşıldığı ortaya konulmuştur (108). Tedavi ve izlem süresince medikal onkoloji, radyasyon onkolojisinin ve cerrahi bölümlerin hasta izleminde tam bir kooperasyon halinde olması ve gereklilik halinde diş hekimliği, beslenme, yutma ve konuşma, iş ve meslek hastalıkları, psikiyatri gibi bölümlerden destek alınması bir gerekliliktir.

Çalışmamızda, nazofarenks dışı erken evre ve lokal ileri yassı hücreli baş-boyun kanseri olguları değerlendirildiğinden bu gruplarda uygulanan tedavi yaklaşımlarının gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

2.3.1. Erken Evre Nazofarenks Dışı Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi

Evre I ve II oral kavite, hipofarenks, larenks ve p16 pozitif ve p16 negatif orofarenks kanseri erken evre olarak sınıflandırılmaktadır. Erken evre karsinomlarda, konservatif cerrahi veya RT modalitelerinden birinin seçimi bölgesel tümör kontrolü açısından benzer sonuçlar vermektedir. RT için eksternal ışınlama radyoterapi (EBRT) modalitesi veya brakiterapi seçilebilmektedir. Erken evre hastalığın mümkünse cerrahi veya radyoterapi modalitelerinden yalnız birinin seçilerek yapılması önerilmektedir (109).

Erken Evre Baş-Boyun Kanserinde Cerrahi Tedavi

Erken evre baş-boyun kanserinde cerrahi tedavide minimal invaziv teknikler kullanılabilir. Transoral lazer mikrocerrahi veya transoral robotik cerrahi yaklaşımları bu nesil tekniklere örnek gösterilebilir. Bu yaklaşımlar geleneksel açık cerrahi yaklaşımına göre organ fonksiyonunu korurken sonrasında da genellikle post-operatif RT'ye gerek duyulmamaktadır. Bu da RT modalitesinin seçilmesine göre bu hasta

gruplarında daha az uzun dönem yan etki gelişmesine neden olmaktadır (110). HPV pozitif orofarenks kanseri hastalarının daha genç yaşta tanı aldıkları göz önüne alındığında özellikle bu hastalarda organ koruyucu cerrahi yaklaşımının tercih edilmesi hastaların tedavi sonrasındaki hayat kalitelerini arttırabilmektedir (109).

Erken evre oral kavite, orofarenks ve larenks karsinomlarında RT veya KRT yerine tedavi yaklaşımı olarak transoral cerrahinin seçilmesi önerilmektedir.

T1-T2 glottik larenks kanseri dışında, erken evre baş-boyun kanserlerinde cerrahi ile tedavi edilen hastalarda tek taraflı boyun diseksiyonu veya sentinel lenf nodu biyopsisi yapılması önerilmektedir. Orta hatta yakın tümörlerde bilateral boyun diseksiyonu önerilmektedir (111,112).

Erken Evre Baş-Boyun Kanserinde Radyoterapi

Erken evre olgular konkomitan KT veya İKT yaklaşımına ihtiyaç duyulmadan sadece RT ile tedavi edilebilmektedir. Evre I karsinomlarda primer tümör bölgesine tümör hacmi ve yerleşimine bağlı olarak 66-70 Gray (Gy) doz verilmesi önerilmektedir. Evre II hastalarda ise daha yoğun RT yaklaşımları tercih edilebilmektedir: Total doz ya frekans ve total doz arttırılarak verilmekte ya da benzer doz orta derecede hızlandırılmış bir RT yaklaşımı ile verilebilmektedir. (Ör: 66-70 Gy total doz 33-35 frekansta frekans başına 2 Gy ışınlama yapılarak 2 haftada verilebilmektedir (113).

Evre I glottik larenks karsinomu dışında erken evre baş boyun kanserlerinde profilaktif boyun lenf nodu ışınlaması da önerilmekte, 50 Gy total dozun frekans başına 2 Gy olacak şekilde verilmesi yaklaşımı tercih edilmektedir. N1 lenf nodu varlığında lenf nodu total dozunun 70 Gy'ye arttırılması önerilmektedir (109).

Tedavi modalitesinde frekansın arttırıldığı yaklaşımlarda genellikle akut grad 3-4 mukozit görülme sıklığı standart RT yaklaşımına göre artmaktadır (113).

Ayrıca evre I oral kavite ve orofarenks tümörlerinde brakiterapi de tercih edilebilmektedir; ancak brakiterapi verilme güçlüğü, etkinliği kanıtlanmış EBRT gibi

yaklaşımların bulunması brakiterapinin baş-boyun kanserlerinde ilk seçenek tedavi modalitelerinden biri olmasının önüne geçmektedir (114).

2.3.2. Lokal İleri Nazofarenks Dışı Baş-Boyun Kanserlerinde Tedavi

Evre III ve IV oral kavite, larenks, hipofarenks ve p16 negatif orofarenks karsinomları ile T3-4/N0-3 ve T0-4/N1-3 p16 pozitif orofarenks kanserleri lokal ileri evre olarak sınıflandırılmaktadır.

Lokal ileri baş boyun karsinomları için standart tedavi cerrahi ve adjuvan KRT verilmesi veya sadece KRT verilmesidir. Cerrahi seçeneğinin seçilmesi rezeksiyon ve rekonstrüksiyonu takiben tümör riskine göre planlanmış adjuvan RT veya KRT verilmesini içermektedir. Non-rezektabl tümörlerde ise konkomitan KRT yaklaşımı standart tedavidir (109).

Lokal İleri Baş-Boyun Kanserinde Cerrahi Tedavi

T3/T4 oral kavite ve T4 larenks kanserlerinde primer cerrahi tedavi önerilmektedir. İleri hipofarenks karsinomları da larenks kıkırdak invazyonu veya fonksiyonel olmayan larenks gibi klinik tablolara sebebiyet vermesi halinde cerrahi ile tedavi edilebilir. Ancak; lokal ileri orofarenks karsinomlarında HPV pozitifliğinden bağımsız olarak primer tedavide cerrahi tercih edilmemekte sadece RT'nin kontrendike olduğu olgularda seçilebilmektedir (115).

Cerrahi yapılmış tüm tümörlerde patoloji sonucuna göre post-operatif konkomitan KRT veya RT verilmesi gerekebilmektedir.

Lokal İleri Baş-Boyun Kanserinde Konkomitan KRT

Lokal ileri karsinomlarda, konkomitan KRT yaklaşımı sadece RT uygulanan tedavi yaklaşımıyla karşılaştırıldığında daha iyi bölgesel tümör kontrolü ve genel sağ kalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu durum tümör lokalizasyonundan bağımsızdır (116,117).

Yüksek doz sisplatin (100 mg/ m²; 21 günde bir uygulanan 3 siklus tedavi rejimi) ve eşlik eden RT, performans durumu uygun hastalarda standart konkomitant KRT yaklaşımıdır. Ancak sisplatinine ikincil erken dönem ve uzun dönem yan etkiler nedeniyle genç popülasyonda ve eşlik eden komorditesi olmayan hastalarda tercih edilmektedir. Performans durumu daha kötü ve daha yaşlı hastalarda ise alternatif sistemik kemoterapi rejimleri denenmektedir (118,119). Haftalık sisplatin (40 mg/ m²/hafta) ve eşlik eden radyoterapi yaklaşımı bu rejimlerden biridir. Ancak bir faz-3 randomize kontrol çalışması sonuçlarına göre yüksek doz sisplatin yaklaşımıyla karşılaştırıldığında haftalık sisplatin ve eşlik eden RT modalitesinde daha kötü bölgesel tümör kontrolü sağlanmaktadır. Bununla birlikte her iki tedavi yaklaşımında da genel sağ kalımda anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir; ancak çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunda oral kavite karsinomunun olması ve hastaların çoğunda adjuvan KRT uygulanmış olması verilerin diğer anatomik bölgelere ve definitif KRT'ye genellenebilmesine olanak sağlamamaktadır (120,121).

Sisplatin tolerans edemeyecek hasta gruplarında (kronik böbrek hasarı, vs.) karboplatinin tercih edilmesi sık rastlanılan bir durumdur; ancak definitif tedavide sisplatinli rejimlere göre etkinliği daha düşüktür (122).

Bir Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR) antikoru olan setuksimab, 2006 yılından itibaren nazofarenks dışı baş-boyun karsinomlarında konkomitant KRT'de standart olarak kullanılabilen bir terapötiktir. Bölgesel tümör kontrolünü ve genel sağ kalımı yalnız RT uygulanmasına göre arttırdığı gösterilmiştir. Ancak; güncel randomize kontrollü çalışmalar HPV ilişkili orofarenks kanserinde yüksek doz sisplatin ve eşlik eden radyoterapi ile izlenen gruba göre setuksimab ve konkomitant RT ile izlenen grupta sağ kalımın azaldığını ve bölgesel tümör kontrolünün daha kötü olduğunu ortaya koymuştur (123,124).

HPV ilişkili orofarenks karsinomlarında tedavi yoğunluğunu düşürme yaklaşımları deniyor olsa da bu hastalarda konkomitant KRT yaklaşımından vazgeçmek

ya da sisplatinin setuksimabla değiştirilmesi gibi yaklaşımlar mevcut veriler ışığında uygun değildir. (125).

Konkomitan KRT yaklaşımları hastalarda akut ve geç dönem tedavi ilişkili morbiditelerin gelişmesine neden olabilmektedir. Bu hastalarda tedaviye bağlı ölüm de görülebileceğinden hasta ve protokol seçiminde dikkatli olunmalıdır. RT ilişkili yutma güçlüğü ve aspirasyon hastalarda 10 yıllık sağ kalımı azaltan önemli advers olaylar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) gibi yeni RT yaklaşımlarının gelecekte tercih edilmesi RT ilişkili morbidite gelişme oranını azaltmada etkili olabilecektir (126).

Lokal İleri Baş-Boyun Kanserinde İndüksiyon Kemoterapisi

Larenks koruyucu yaklaşımların dışında lokal ileri baş-boyun karsinomlarında indüksiyon kemoterapisi (İKT) önerilmemekte ve definitif tedavide standart olarak yüksek doz sisplatin ve konkomitan RT önerilmektedir. Randomize kontrollü çalışmalarda İKT'nin tedavi sonuçlarında anlamlı düzelmeye neden olmadığı gösterilmiştir (127-129).

Larenks koruyucu yaklaşımda ise iki tedavi modalitesi kullanılmaktadır: konkomitan KRT veya İKT sonrasında RT uygulamaları yapılmaktadır. Konkomitan KRT ile larenks koruma oranı daha yüksektir ancak iki tedavi yaklaşımının genel sağ kalım açısından sonuçları benzerdir (130). Taksan, platin ve 5-fluorourasil (5-FU) içeren rejimlerin platin ve 5-FU içeren rejimlere üstünlüğü gösterilmiş olup taksan-platin-5-FU İKT'de standart kullanılan tedavi yaklaşımı olmuştur (131).

Lokal İleri Baş-Boyun Kanserinde Boyun Diseksiyonu

Lenf nodu tutulumu olan baş-boyun kanseri olan hastalarda RT veya konkomitan KRT öncesinde ya da sonrasında sistemik boyun diseksiyonu yapılması halen tartışmalıdır. Mehanna ve arkadaşları tarafından yapılan bir randomize kontrol sonucuna göre; lenf bezi tutulumu olan lokal ileri baş boyun karsinomu tanılı hastalarda KRT

sonrasında boyun diseksiyonu yapmak ile KRT veya RT'den 12 hafta sonra FDG-PET ile değerlendirme sonrasında nodal hastalığın devam etmesi halinde boyun diseksiyonu yapmak arasında sağ kalım açısından anlamlı bir fark yoktur (132).

Lokal İleri Baş Boyun Kanserinde Adjuvan Tedavi

Primer tedavi olarak cerrahi tercih edildiğinde bölgesel nüks riskini azaltmak için cerrahi sonrasında RT verilmesi gerekebilmektedir. Bölgesel nüks riskini artıran belli başlı risk faktörleri tanımlanmış olup bunlar arasında; patolojik olarak T3 ya T4 tümör tanımlanmış olması, cerrahi sınır pozitifliği (tümörün cerrahi sınıra ≤ 1 mm uzaklıkta olması), lenfovasküler veya perinöral invazyon varlığı, ekstrakapsüler uzanım ve birden fazla lenf nodunda tutulum sayılabilir (133).

Bir veya daha fazla risk faktörü varlığında cerrahi sonrasında tümör bölgesine 58 Gy (yalnız bir risk faktörü varlığında) veya 63-64 Gy (birden fazla risk faktörü varlığında) toplam doz RT verilebilir (134). İki randomize kontrol çalışma sonuçlarına göre yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrasında yüksek doz sisplatin ve konkomitan RT ile takip edilen hastaların yalnızca aynı toplam doz RT ile takip edilen hasta grubuna göre genel sağ kalımları daha yüksektir (135,136).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma erken ve lokal ileri evre yassı hücreli baş boyun kanserlerinde hastalık prognozunu etkileyen hasta, tümör ve tedavi ilişkili prognostik faktörleri belirlemeyi amaçlayan retrospektif bir çalışmadır.

3.2. Hastaların Seçimi ve Genel Özellikleri

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Hastanesi'nde yapıldı. Çalışmaya 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Medikal Onkoloji polikliniğinde izlenen ve yeni tanı alan ve çalışmaya dahil etme kriterlerine uyan 296 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; erken veya lokal ileri evre nazofarenks dışı yassı hücreli baş boyun kanseri tanısı almak ve 18 yaşından büyük olmak olarak belirlendi. Çalışmadan dışlanma kriterleri ise; 18 yaşından küçük olmak, yassı hücreli dışı baş ve boyun kanseri tanısı olmak, nazofarenks karsinomu tanısı ile takip edilmek, metastatik hastalığı olmak, rekürren hastalığı olmak ve medikal takibin düzenli olmaması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, alta yatan hastalık ve komorbiditeleri, performans durumları, sigara ve alkol kullanma öyküleri, laboratuvar ve görüntüleme verileri hastane bilgi işlem veri tabanından ve hasta dosyalarından elde edildi. Hastaların performans skorları değerlendirilirken ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) Skorlama Sistemi temel alındı (137). Hastaların primer tümör lokalizasyonları 6 ana başlık altında gruplandırıldı. Bunlar şu şekilde sayılabilir: Nazal kavite ve paranazal sinüsler, oral kavite, orofarenks, hipofarenks, larenks (supraglottis, glottis, subglottis) ve primeri bilinmeyen karsinomlar.

Tüm hastalarda patolojik tanı olup olmadığı kontrol edildi. Tanı tarihi olarak patoloji raporu esas alındı; tanı yaşı olarak hastaların bu tarihteki yaşları dikkate alındı.

Hastaların evrelendirmesinde AJCC Evrelendirme Sistemi'nin 8. baskısı temel alındı. Hastaların tanı anındaki T ve N evresi, primer tümörün yerleşim yeri, tümörün diferansiyasyon derecesi (iyi, orta, az, indifferansiye), cerrahi yapıldıysa cerrahi sınır

negatifliğinin sağlanmış olması, ekstrakapsüler yayılım varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, orofarenks karsinomlarında p16 aşırı ekspresyonu olup olmaması değerlendirilirken hasta dosyaları ve hastane elektronik kayıtları kullanıldı.

Hastaların İKT alıp almaları, RT veya konkomitan KRT ile izlenme durumları elektronik veri tabanı ve hasta dosya kayıtlarından yararlanılarak değerlendirildi.

İzlemde rekürren/metastatik hastalık değerlendirmesi yapılırken hastaların görüntüleme ve patoloji raporlarından faydalanıldı. Rekürren/metastatik hastalık gelişme durumu için rapor tarihleri esas alındı.

Hastalar kendi içlerinde tanı yaşları, performans skorları, cinsiyetleri, eşlik eden kronik hastalık durumları, sigara ve alkol kullanım öyküleri, primer tümör lokalizasyonları, histolojik farklılaşma düzeyleri, lenfovasküler invazyon durumları, ekstrakapsüler uzanım durumları, TNM evreleri, uygulanan tedavi modaliteleri açısından genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından karşılaştırıldı.

3.3. Hastalara Uygulanan İKT Protokolleri

İndüksiyon tedavisi alan hastaların dört ayrı kemoterapi rejimi ile izlendiği saptandı. Bu dört ayrı kemoterapi protokolü uygulanma şekilleriyle birlikte aşağıda detaylı olarak belirtilmiştir.

Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil rejimi uygulanan gruba tedavinin birinci günü 75 mg/m² dosetaksel ve 75 mg/m² sisplatin birer saatlik infüzyon şeklinde uygulanmıştır. Hastalar beş gün boyunca günlük 750 mg/ m² olmak üzere toplamda 3750 mg/ m² fluorourasil sürekli infüzyonu almıştır. Protokol yirmi bir günde bir tekrarlanmıştır.

Sisplatin-Dosetaksel rejimi uygulanan gruba tedavinin birinci günü 75 mg/m² dosetaksel ve 75 mg/m² sisplatin infüzyonu uygulanmış; tedavi yirmi bir günde bir tekrarlanmıştır.

Dosetaksel-Karboplatin-Fluorourasil uygulanan gruba ise tedavinin birinci günü 40 mg/ m² dosetaksel ve Eğri Altındaki Alan (EAA)=2 olacak şekilde karboplatin

infüzyonu uygulanmış; hastalar 2400 mg/ m² fluorourasili sürekli infüzyon şeklinde kırk sekiz saat boyunca almıştır.

Karboplatin-paklitaksel uygulanan gruba ise tedavinin birinci günü 175 mg/ m² paklitaksel ve EAA=5 olacak şekilde karboplatin infüzyonu uygulanmış; protokol yirmi bir günde bir tekrar edilmiştir.

3.4. Hastalara Uygulanan KRT Protokollerinde KT Rejimleri

KRT ile izlenen hastaların haftalık sisplatin ve RT, haftalık karboplatin ve RT, haftalık setuksimab ve RT ve yirmi bir günde bir yüksek doz sisplatin olmak üzere dört ayrı KRT rejimi ile takip edildiği görüldü.

Haftalık sisplatin ve eşlik eden RT rejiminde hastalara her bir kürde 35 mg/ m² sisplatin verilmiştir. Haftalık karboplatin ve RT rejiminde hastalara her bir kürde EAA=2 olacak şekilde karboplatin infüzyonu uygulanmıştır. Haftalık setuksimab ve RT rejiminde ilk kürde 400 mg/ m² setuksimab uygulanmış sonraki haftalarda 250 mg/ m² setuksimab uygulanmıştır. 21 günde bir yüksek doz sisplatin kolunda ise hastalara üç haftada bir 100 mg/ m² sisplatin verilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Çalışma kapsamında 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenmiş erken evre ve lokal ileri evre yassı hücreli baş-boyun kanseri tanılı 296 hastaya ait klinik ve patolojik veriler analiz edilmiştir.

Tanımlayıcı olarak, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri verilmiş, sayısal değişkenler için verinin normal dağılıma uygun olmaması nedeniyle ortanca, minimum ve maksimum değerleri verilmiştir. Nitel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen bağımsız nicel değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen birden fazla sayısal değişkenin veya ordinal değişkenin değerlendirildiği durumlarda Kruskal-Wallis varyans analizi kullanılmıştır.

Çalışma kapsamında hastaların izlem süreçlerinde prognostik faktörlerin incelenmesinde hastaların üç yıllık genel sağkalım (OS) ve hastalıksız sağkalım (DFS) değerleri analiz edilmiş olup tek değişkenli sağkalım analizleri Kaplan-Meier metoduyla yapılmış olup istatistiksel anlamlılık Logrank Analizi kullanılarak yapılmıştır.

Tek değişkenli analiz sonucunda $p < 0,20$ olan faktörler çok değişkenli analize aday değişken olarak alınmıştır. Sağkalım olasılıklarını etkileyen çoklu faktörler “Cox regresyon” analizi incelenerek sonuçlar Hazard oranları (risk oranları) ve %95 güven aralıkları ile verilmiştir. Cox analizinde adımsal yöntemlerden “Backward LR” ile değişken seçimi yapılmış ve referans kategori olarak “Simple-First” kodlamaları dikkate alınmıştır.

Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı $\alpha = 0,05$ olarak belirlenmiş ve istatistiksel değerlendirmeler için SPSS v26.0 paket programı kullanılmıştır.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 04.05.2021 tarihinde onay alındı (Proje No: G= 21/575 Karar No:2021/11-51) (Bkz. Ek-1).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri

Çalışmaya 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji Bilim Dalı'nda izlenmiş erken ve lokal ileri evre yassı hücreli baş-boyun karsinomu tanımlı 296 hasta alınmıştır. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.1.1.'de gösterilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın 229'u (%77,4) erkek 67'si (%22,6) kadındır. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tanı yaşı 58 (21-87) olarak saptanmış olup erkek hastaların ortalama tanı yaşı 60 (28-87), kadın hastaların ortalama tanı yaşı 56 (21-84) olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama takip süreleri 25 ay olup son izlem tarihinde hastaların 112'si (%37,8) vefat etmiş, 184'ü (%62,2) hayattadır.

Çalışma hastalarının performans skorlarına bakıldığında 185 hastanın (%62,5) ECOG 0 olarak değerlendirildiği; 90 hastanın (%30,4) ECOG 1 performans skoruna sahip olduğu görülmüştür. Hastaların %39,9'unun eşlik eden kronik hastalığı yokken %60,1 hastanın en az bir kronik hastalığı mevcuttur.

Hastaların %80'inin sigara kullanma öyküsü mevcutken 51 hasta (%17,2) hiç sigara kullanmamıştır. Sekiz hastanın (%2,7) ise sigara tüketim öyküsü bilinmemektedir. Hastaların %80,1'i hiç alkol kullanmamışken; 51 hastanın (%17,2) alkol kullanım öyküsü mevcuttur. 8 hastanın (%2,7) ise alkol tüketim öyküsü bilinmemektedir.

Hastalarda en yüksek oranda larenks kanseri saptanmış olup (%43,3) bu hasta grubunda tümörün en sık glottik yerleşimde olduğu görülmüştür. Çalışma hastalarında ikinci sıklıkta oral kavite (%37,2) kanserleri, azalan sıklıkta da hipofarenks, orofarenks, nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri izlenmiştir (sırasıyla %9,1; %5,1 ve %2,7). Çalışma sırasında 8 hastada (%2,7) primeri bilinmeyen karsinom saptanmıştır. Kadın ve erkeklerde primer tümör lokalizasyonları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; erkeklerde en yaygın primer tümör lokalizasyonları larenks, oral kavite ve hipofarenks olmuştur

(sırasıyla %54,1; %31,0; %7,9). Kadınlarda en sık görülen primer tümör lokalizasyonları ise oral kavite, orofarenks ve hipofarenks olmuştur (sırasıyla %58,2; %13,4; %13,4).

Hastalarda tümöral farklılaşma düzeyleri incelendiğinde; patoloji raporlarına göre, 139 hasta (%47) orta derecede farklılaşmış tümöre sahipken 90 hastanın (%30,4) iyi derecede farklılaşmış tümörü mevcuttur.

Hastaların TNM evreleri incelendiğinde 136 hastanın (%45,9) evre IVA tümörünün olduğu 96 hastanın (%32,4) evre III tümörü olduğu görülmektedir. Hastaların %58,4'ünün tümöre yönelik cerrahi öyküsü yokken %41,6'sının cerrahi öyküsü mevcuttur.

Çalışma süresince 132 hastada (%44,6) nüks gelişmişken 164 hastada (%55,4) nüks gözlenmemiştir. Son kontrolde 50 hastada (%16,9) nüks/progress hastalık izlenirken 134 hasta (%45,3) remisyonda olarak değerlendirilmiştir. Yüz on iki hasta ise (%37,8) vefat etmiştir.

Tablo 4.1.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri.

				Hasta Sayısı (%)
Tanı Yaşı (yıl)				
Ortanca (min-maks)				58 (21-87)
Erkek				60 (28-87)
Kadın				56 (21-84)
Ortanca Takip Süresi (ay) (min-maks)				25 (1-76)
Cinsiyet				
Erkek				229 (77,4)
Kadın				67 (22,6)
Performans Durumu				
ECOG 0				185 (62,5)
ECOG 1				90 (30,4)
ECOG 2				19 (6,4)
ECOG 3				1 (0,3)
ECOG 4				1 (0,3)
Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu				
Eşlik eden kronik hastalık yok				118 (39,9)
Eşlik eden en az bir kronik hastalık var				178 (60,1)
Hastalarda Sigara Kullanma Öyküsü				
Hiç kullanmamış				51 (17,2)
Sigara kullanma öyküsü var.				238 (80,1)
Sigara kullanma öyküsü bilinmiyor				8 (2,7)
Hastalarda Alkol Kullanma Öyküsü				
Alkol kullanma öyküsü yok				237 (80,1)
Alkol kullanımı var				51 (17,8)
Alkol kullanma öyküsü bilinmiyor				8 (2,7)
Primer Tümör Lokalizasyonu				
	Hasta	Erkek	Kadın	
	Sayısı (%)	Hasta	Hasta	
		Sayısı (%)	Sayısı (%)	
Nazal kavite ve paranasal sinüsler	8 (2,7)	5 (2,2)	3 (4,8)	
Oral kavite	110 (37,2)	71 (31,0)	39 (58,2)	
Orofarenks	15 (5,1)	6 (2,6)	9 (13,4)	
Hipofarenks	27 (9,1)	18 (7,9)	9 (13,4)	
Larenks	128 (43,3)	124 (54,1)	4 (6,0)	
Supraglottik larenks	55 (18,6)	54 (23,6)	1 (1,5)	
Glottik larenks	71 (24,0)	68 (29,7)	3 (4,5)	
Subglottik larenks	2 (0,7)	2 (0,9)	-	
Primeri bilinmeyen karsinom	8 (2,7)	5 (2,2)	3 (4,5)	

Tablo 4.1.1. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özellikleri (Devamı).

	Hasta Sayısı (%)
Tümör Histolojik Farklılaşma Düzeyi	
İyi düzeyde farklılaşmış	90 (30,4)
Orta düzeyde farklılaşmış	139 (47,0)
Az düzeyde farklılaşmış	33 (11,1)
İndiferansiye/Farklılaşmamış	24 (8,1)
Farklılaşma derecesi belirtilmemiş	10 (3,4)
Tümör TNM Evresi	
Evre I	7 (2,4)
Evre II	12 (4,1)
Evre III	96 (32,4)
Evre IVA	136 (45,9)
Evre IVB	45 (15,2)
Tümöre Yönelik Cerrahi Öyküsü	
Cerrahi öyküsü var	123 (41,6)
Cerrahi öyküsü yok	173 (58,4)
Nüks Gelişme Durumu	
Nüks gelişen	132 (44,6)
Nüks gelişmeyen	164 (55,4)
Hastaların Son Kontrolde Durumları	
Progrese/Nüks Hastalık	50 (16,9)
Remisyonda izlemde	134 (45,3)
Eksitus	112 (37,8)

Primer tümör lokalizasyonuna göre hasta sayıları, ortalama tanı yaşı, erkek ve kadınlarda primer tümör bölgesine göre hasta sayısı ve ortalama tanı yaşları tablo 4.1.2.'de gösterilmiştir.

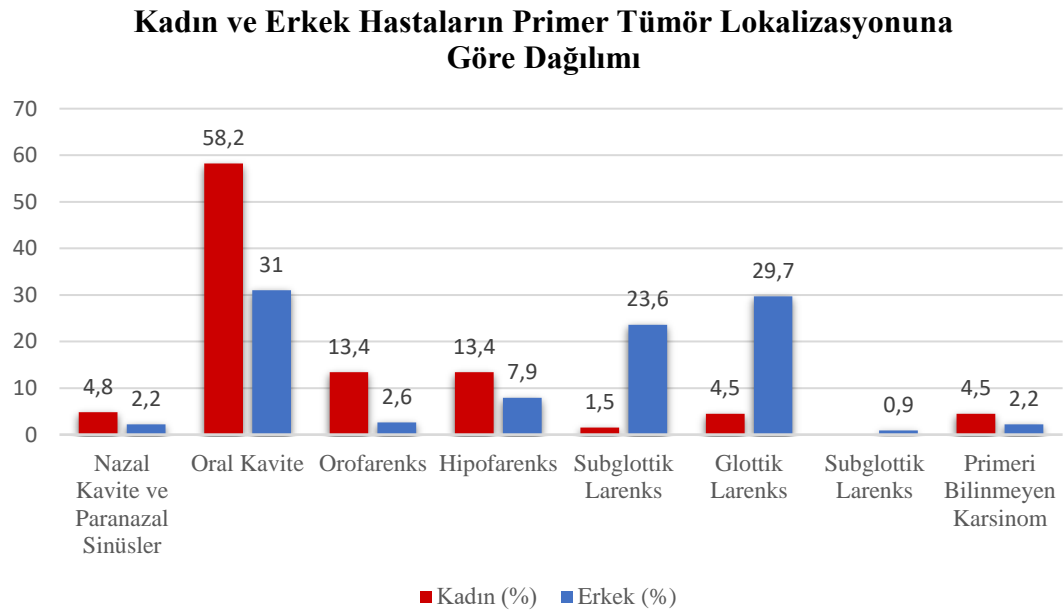
Çalışma hastalarında; oral kavite kanserleri kadınlarda daha yaygın olarak saptanmışken erkeklerde daha nadir izlenmiştir (%58,2'ye karşın %31,0; p=0,002). Supraglottik ve glottik larenks kanserleri ise erkeklerde daha yaygın görülürken kadınlarda daha nadir izlenmiştir. Supraglottik larenks kanseri erkek hastaların %23,6'sında görülürken kadın hastaların %1,5'inde saptanmıştır (p<0,001). Glottik larenks kanseri ise erkek hastaların %29,7'sinde izlenmişken kadın hastaların %4,5'inde saptanmıştır (p<0,001). Diğer primer tümör bölgeleri için erkek ve kadın hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.1.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre hasta sayıları, ortalama tanı yaşı; erkek ve kadınlarda primer tümör bölgesine göre hasta sayısı ve ortalama tanı yaşı

Primer Tümör Lokalizasyonu	Hasta Sayısı (n=296) (%)	Cinsiyete göre Hasta Sayıları			Ortalama Tanı Yaşı (Yıl) (min- maks)	Cinsiyete göre Ortalama Tanı Yaşı (Yıl) (min-maks)		
		Erkek (n=229) (%)	Kadın (n=67) (%)	p		Erkek	Kadın	p
Nazal kavite ve paranasal sinüsler	8 (2,7)	5 (2,2)	3 (4,8)	0,727	49 (31-69)	52 (33-62)	46 (31-69)	0,655
Oral Kavite	110 (37,2)	71 (31,0)	39 (58,2)	0,002*	58 (21-84)	58 (28-84)	58 (21-84)	0,776
Orofarenks	15 (5,1)	6 (2,6)	9 (13,4)	0,439	56 (25-83)	63 (48-83)	52 (25-69)	0,375
Hipofarenks	27 (9,1)	18 (7,9)	9 (13,4)	0,083	55 (28-79)	55 (28-79)	57 (33-74)	0,857
Larenks	128 (43,3)	124 (54,1)	4 (6,0)	p<0,001*	61 (41-87)	61 (41-87)	58 (42-68)	0,681
Supraglottis	55 (18,6)	54 (23,6)	1 (1,5)	p<0,001*	61 (41-87)	61 (41-87)	42	0,101
Glottis	71 (24,0)	68 (29,7)	3 (4,5)	p<0,001*	62 (41-82)	62 (41-82)	63 (59-68)	0,742
Subglottis	2 (0,7)	2 (0,9)	-	-	57 (52-61)	57 (52-61)	-	-
Primeri Bilinmeyen Karsinom	8 (2,7)	5 (2,2)	3 (4,5)	0,727	56 (44-77)	54 (44-63)	59 (44-77)	1,000

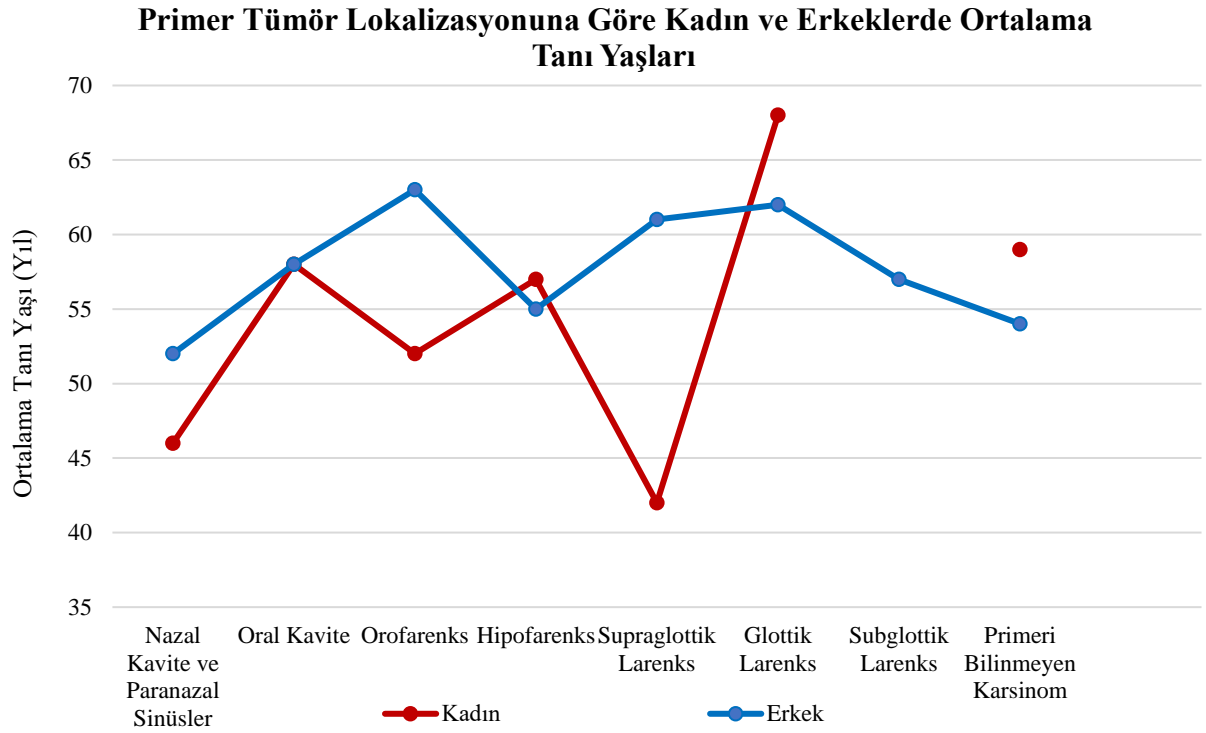
Primer tümör bölgeleri için her tablo 4.1.2.'de kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşları gösterilmiş olup her bir tümör bölgesi için Mann-Whitney-U testi kullanılarak kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşları karşılaştırılmış olup her bir tümör lokalizasyonu için kadın ve erkek hastaların ortalama tanı yaşları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Şekil 4.1.1.'de kadın ve erkek hastaların tümör lokalizasyonuna göre yüzde olarak dağılımları gösterilmiştir.



Şekil 4.1.1. Kadın ve erkek hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre yüzde olarak dağılımları.

Şekil 4.1.2'de primer tümör lokalizasyonuna göre kadın ve erkek hastaların tanı yaşları gösterilmiştir.



Şekil 4.1.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre kadın ve erkeklerde tanı yaşları.

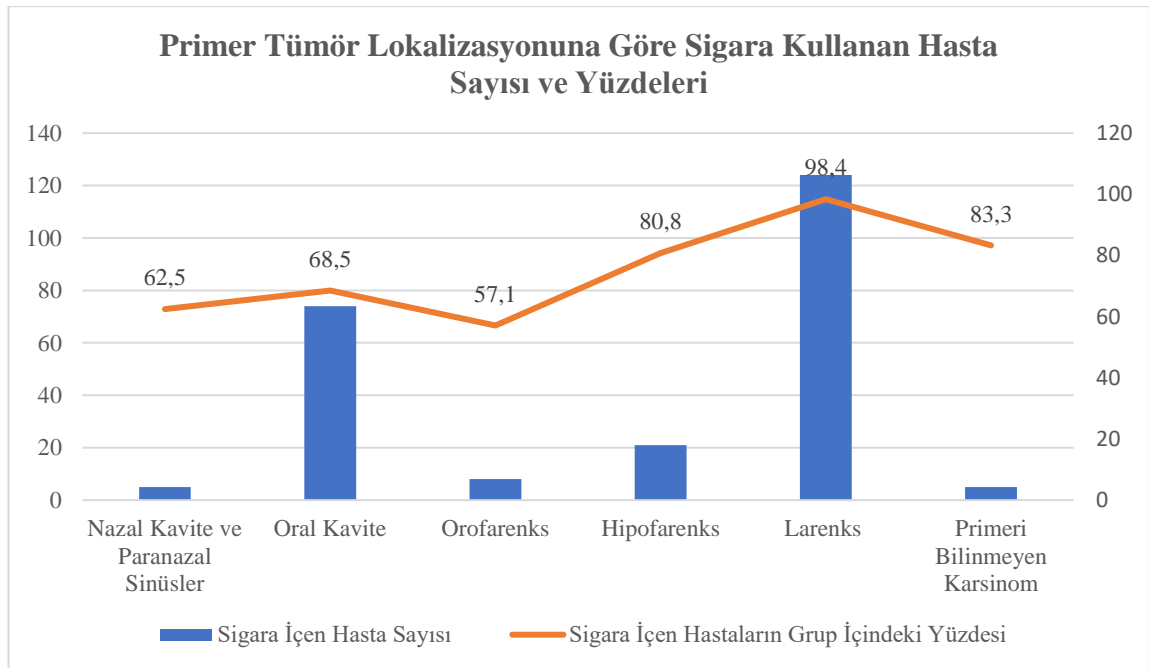
Hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre sigara ve alkol kullanma durumları tablo 4.1.3'te gösterilmiş olup tabloda yalnız sigara ve alkol tüketim öyküleri bilinen hastalar gösterilmiştir.

Hastaların primer tümör lokalizasyonu ile sigara ve alkol kullanım durumları Ki-Kare testi ile karşılaştırılmıştır. Primer tümör bölgesi ile sigara kullanımı arasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). İstatistiksel olarak anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için tümör grupları arasında ikili karşılaştırmalar yapılmış ve sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalar sonucunda larenks karsinomları ile nazal kavite ve paranasal sinüs karsinomları arasında, larenks karsinomları ile oral kavite karsinomları arasında, larenks karsinomları ile orofarenks karsinomları arasında ve larenks karsinomları ile hipofarenks karsinomları arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.

(Tüm ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesiyle $p < 0,003$ şartı sağlanmıştır.). Diğer ikili karşılaştırmalar sonucunda istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Primer tümör lokalizasyonu ile hastaların alkol kullanım alışkanlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,566$).

Primer tümör lokalizasyonuna göre sigara kullanan hasta sayıları ve tümör grubu içindeki yüzdeleri şekil 4.1.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.1.3. Primer tümör lokalizasyonuna göre sigara kullanan hastaların sayıları ve tümör grubu içindeki yüzdeleri.

Tablo 4.1.3. Primer tümör lokalizasyonuna göre hastalarda sigara ve alkol kullanımı.

Değişkenler	Primer Tümör Lokalizasyonu						p
	Nazal kavite ve paranasal sinüsler (n=8) (%)	Oral Kavite (n=108) (%)	Orofarenks (n=14) (%)	Hipofarenks (n=26) (%)	Larenks (n=126) (%)	PBK (n=6) (%)	
Sigara							
Hiç kullanmamış	3 (37,5)	34 (31,5)	6 (42,9)	5 (19,2)	2 (1,6)	1 (16,7)	* <0,001
Sigara kullanma öyküsü var	5 (62,5)	74 (68,5)	8 (57,1)	21 (80,8)	124 (98,4)	5 (83,3)	
Alkol							
Hiç kullanmamış	7 (87,5)	90 (84,9)	13 (86,7)	23 (85,2)	96 (77,4)	8 (100)	0,566
Alkol kullanma öyküsü var	1 (12,5)	16 (31,4)	2 (13,3)	4 (14,8)	28 (22,6)	-	

PBK: Primeri bilinmeyen karsinom

Hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre T ve N evreleri ile TNM evrelendirme sistemine göre evreleri tablo 4.1.4'te gösterilmektedir.

Çalışma hastalarının %83,1'inin T3-4 tümörü mevcutken hastaların %14,9'unda T1-2 tümör saptanmıştır. 6 hastada (%2,0) ise primer tümör değerlendirilememiştir.

Primer tümör lokalizasyonu ile tanı anındaki T evreleri değerlendirildiğinde p16 aşırı ekspresyonu olan orofarenks kanseri ve primeri bilinmeyen karsinomlar hariç diğer tüm gruplarda hastaların tanı anında en az %72,7'sinin T3-4 tümörleri bulunmaktadır. p16 aşırı ekspresyonu olan orofarenks karsinomu grubunda ise 2 hastanın (%50,0) T1-2 tümörü mevcutken 2 hastanın (%50,0) T3-4 tümörü mevcuttur.

Primer tümörün değerlendirilemediği durumlar (Tx) dışarıda bırakılarak çalışma hastalarının primer tümör lokalizasyonuna göre tanı anında T1-2 veya T3-4 tümör sahibi olma durumları açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p= 0,274$).

108 hastada (%36,5) lenf nodu metastazı saptanmamışken 188 hastada (%63,5) lenf nodu metastazı mevcuttur.

Primer tümör lokalizasyonu ile tanı anında lenf nodu metastazı olma durumu arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$) (Bkz. Tablo 4.1.4.). İstatistiksel olarak anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için tümör grupları arasında ikili karşılaştırmalar yapılmış ve sonuçlar Bonferroni düzeltmesi yapılarak değerlendirilmiştir. İkili karşılaştırmalar sonucunda glottik larenks karsinomu grubu ile oral kavite, p16 negatif orofarenks, hipofarenks ve supraglottik larenks karsinomu grupları arasında tanı anında lenf nodu metastazı olma durumları arasında anlamlı fark saptanmıştır (%29,6'ya karşı sırasıyla %79,1; %81,8; 74,1; 63,6). Tüm ikili karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesiyle $p<0,001$ şartı sağlanmıştır. Diğer ikili karşılaştırmalar sonucundaysa istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Çalışma hastalarının %6,4'ü erken evre olarak değerlendirilirken %93,6'sı lokal ileri baş boyun kanseri tanısıyla izlenmiştir.

p16 aşırı ekspresyonu olan orofarenks kanseri dışında hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre TNM evreleri değerlendirildiğinde tüm gruplarda hastaların en az %87,5'inin evre III-IV maligniteleri bulunmaktadır. Primer tümör bölgesi ile tanı anındaki TNM evresi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,241$)

Tablo 4.1.4. Primer tümör lokalizasyonuna göre çalışma hastalarının T ve N evreleri ile TNM evrelendirme sistemine göre evreleri.

	T Evresi			p	N Evresi		p	TNM Evresi		p
	Tx	T1-2	T3-4		N0	N1-3		I-II	III-IV	
N (%)	6 (2,0)	44 (14,9)	246 (83,1)		108 (36,5)	188 (63,5)		19 (6,4)	277 (93,6)	
Primer Tümör Lokalizasyonu										
Nazal kavite ve paranasal sinüsler (n=8) (%)	-	1 (12,5)	7 (87,5)		4 (50,0)	4 (50,0)		1 (12,5)	7 (87,5)	
Oral Kavite (n=110) (%)	1 (0,9)	17 (15,5)	92 (83,6)		23 (20,9)	87 (79,1)			103 (93,6)	
p16 + Orofarenks (n=4) (%)	-	2 (50,0)	2 (50,0)		-	4 (100,0)		2 (50,0)	2 (50,0)	
p16- Orofarenks (n=11) (%)	-	3 (27,3)	8 (72,7)	0,274	2 (18,2)	9 (81,8)	<0,001*	-	11 (100,0)	0,241
Hipofarenks (n=27) (%)	-	5 (18,5)	22 (81,5)		7 (25,9)	20 (74,1)		1 (3,7)	26 (96,3)	
Supraglottik Larenks (n=55) (%)	-	9 (16,4)	46 (83,6)		20 (36,4)	35 (63,6)		4 (7,3)	51 (92,7)	
Glottik Larenks (n=71) (%)	1 (1,4)	6 (8,5)	64 (90,1)		50 (70,4)	21 (29,6)		4 (5,6)	67 (94,4)	
Subglottik Larenks (n=2) (%)	-	-	2 (100,0)		1 (50,0)	1 (50,0)		-	2 (100,0)	
PBK (n=8) (%)	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)		1 (12,5)	7 (87,5)		-	8 (100,0)	

PBK: Primeri bilinmeyen karsinom

4.2. Hastaların Tedavi Bulguları

Çalışma hastalarının tedavi modaliteleri değerlendirildiğinde 116 hastanın (%39,2) definitif KRT yaklaşımı ile takip edildiği; 120 hastanın (%40,5) cerrahi ve adjuvan KRT ile izlendiği görülmüştür. Hastalar erken evre (Evre I-II) ve lokal ileri (Evre III-IV) olarak gruplandırıldığında; erken evre hastalar arasında 18 hastanın (%94,7) cerrahi ve adjuvan KRT yaklaşımı ile izlenirken 1 hastanın (%5,3) yalnız cerrahi ile izlendiği saptanmıştır. Lokal ileri evre hastalar arasında ise 102 hastanın (%36,8) cerrahi ve adjuvan KRT, 116 hastanın (%41,9) definitif KRT, 57 hastanın (%20,6) İKT ve definitif KRT yaklaşımı ile izlendiği saptanmıştır (Bkz. Tablo 4.2.1.). Uygulanan KRT, İKT ve RT modaliteleri ilgili başlıklar altında ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Tablo 4.2.1. Çalışma hastaları ve uygulanan tedavi modaliteleri

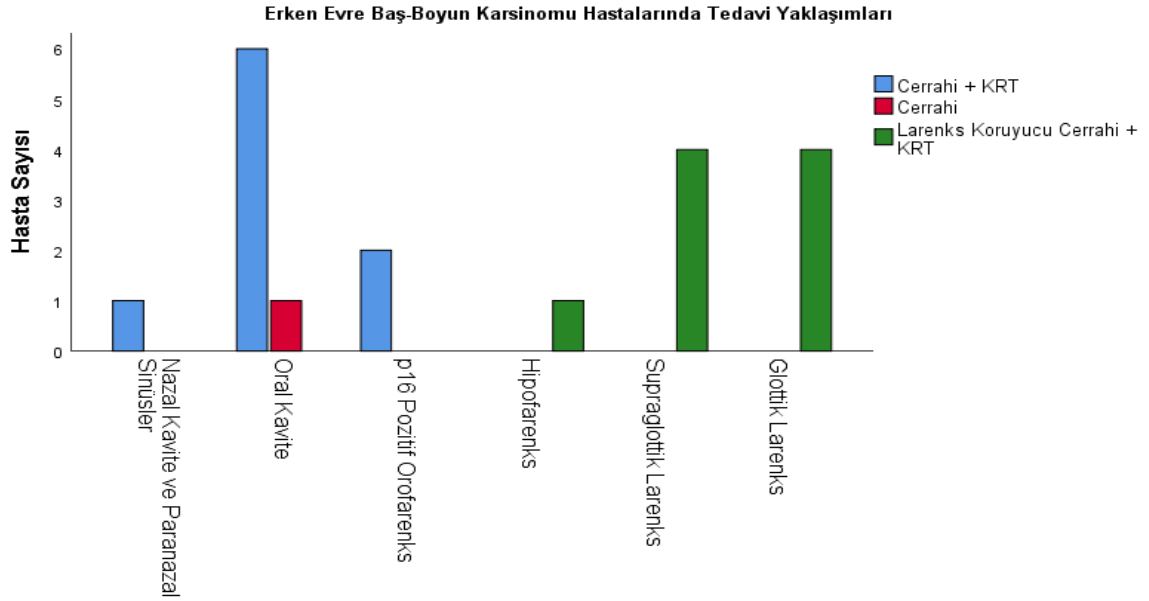
Değişkenler	Cerrahi	Cerrahi ve RT	Cerrahi ve Adjuvan KRT	Definitif KRT	İKT ve Definitif KRT
N (%)	1 (0,3)	2 (0,7)	120 (40,5)	116 (39,2)	57 (19,3)
Evre					
Evre I-II (n=19) (%)	1 (5,3)	-	18 (94,7)	-	-
Evre III-IVA- IVB (n=277) (%)	-	2 (0,7)	102 (36,8)	116 (41,9)	57 (20,6)

Erken evre hastalar tedavi modalitelerine göre primer tümör lokalizasyonu, tanı yaşı, ECOG performans skoru ve eşlik eden kronik hastalık durumu, cerrahi sınır negatifliği, lenfovasküler invazyon durumu açısından tablo 4.2.2.'de değerlendirilmiştir. Erken evre hastalar tedavi modalitelerine göre primer tümör lokalizasyonlarına göre değerlendirildiğinde yalnızca 1 oral kavite karsinomu tanılı hastanın cerrahi tedavi ile izlendiği; adjuvan tedavi almadığı diğer hastaların cerrahi ve ardından adjuvan KRT yaklaşımı ile izlendiği görüldü.

Tablo 4.2.2. Erken evre hastaların tedavi modalitelerine göre değerlendirilmesi

Değişkenler	Cerrahi	Cerrahi ve Adjuvan KRT	Larenks Koruyucu Cerrahi ve KRT	p
N (%)	1 (5,3)	9 (47,4)	9 (47,4)	
Primer Tümör Lokalizasyonu				
Nazal kavite ve paranasal sinüsler (n=1) (%)	-	1 (100,0)	-	
Oral Kavite (n=7) (%)	1 (14,3)	6 (85,7)	-	
Orofarenks (n=2) (%)	-	2 (100,0)	-	<0,001*
Hipofarenks (n=1) (%)	-	-	1 (100,0)	
Larenks (n=8) (%)	-	-	8 (100,0)	
Tanı Yaşı				
<65 yaş (n=16) (%)	1 (8,3)	8 (50,0)	7 (43,8)	0,735
≥ 65 yaş (n=3) (%)	-	1 (33,3)	2 (66,7)	
ECOG Skoru				
ECOG 0 (n=12) (%)	1 (8,3)	6 (50,0)	5 (41,7)	0,652
ECOG 1-4 (n=7) (%)	-	3 (42,9)	4 (57,1)	
Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu				
Yok (n=10) (%)	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	0,556
Var (n=9) (%)	-	4 (44,4)	5 (55,6)	
Cerrahi Sınır Negatifliği				
Yok (n=16) (%)	-	8 (50,0)	8 (50,0)	0,158
Var (n=3) (%)	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok (n=18) (%)	1 (5,6)	9 (50,0)	8 (44,4)	0,556
Var (n=1) (%)	-	-	1 (100,0)	

Hastalar cerrahi yaklaşımlarına göre değerlendirildiğinde 9 hastaya (%47,4) larenks koruyucu cerrahi yapıldığı 9 hastaya (%47,4) ise küratif cerrahi yapıldığı ardından adjuvan KRT ile izlendiği görüldü. Erken evre hipofarenks ve larenks karsinomu tanımlı tüm hastaların organ koruyucu cerrahi ve ardından KRT ile izlendiği saptandı. Hastaların primer tümör lokalizasyonuna göre tedavi yaklaşımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Hastaların tanı yaşı, ECOG performans skorları, eşlik eden kronik hastalık durumları, cerrahi sınır negatifliğinin sağlanmış olması ve lenfovasküler invazyon olması açısından ise gruplar arasında tedavi yaklaşımı açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. (Bkz. Tablo 4.2.2.)



Şekil 4.2.1. Primer tümör lokalizasyonuna göre erken evre baş-boyun karsinomu tanımlı hastaların tedavi yaklaşımları ($p<0,001$).

Lokal ileri evre hastalar tedavi modalitelerine göre primer tümör lokalizasyonu, T ve N evreleri ve TNM evreleme sistemine göre evreleri, tanı yaşı, ECOG performans skoru, eşlik eden kronik hastalık durumu, cerrahi sınır negatifliği, lenfovasküler invazyon ve ekstrakapsüler uzanım açısından tablo 4.2.3.'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2.3. Lokal ileri evre hastaların tedavi modalitelerine göre değerlendirilmesi.

Değişkenler	Cerrahi ve RT	Cerrahi ve Adjuvan KRT	Definitif KRT	İKT ve Definitif KRT	p
N (%)	2 (0,7)	102 (36,8)	116 (41,9)	57 (20,6)	
Primer Tümör Lokalizasyonu (n=277)					
Nazal kavite ve paranasal sinüsler (n=7) (%)	-	3 (42,9)	2 (28,6)	2 (42,9)	
Oral Kavite (n=103) (%)	2 (1,9)	72 (69,9)	21 (20,4)	8 (7,8)	
p16 + Orofarenks (n=2) (%)	-	-	2 (100,0)	-	
p16- Orofarenks (n=11) (%)	-	-	4 (36,4)	7 (63,6)	
Hipofarenks (n=26) (%)	-	1 (3,8)	11 (42,3)	14 (53,8)	<0,001*
Supraglottik Larenks (n=51) (%)	-	12 (23,5)	26 (51,0)	13 (25,5)	
Glottik Larenks (n=67) (%)	-	11 (16,9)	47 (70,1)	9 (13,4)	
Subglottik Larenks (n=2) (%)	-	1 (50,0)	-	1 (50,0)	
Primeri Bilinmeyen Karsinom (n=8) (%)	-	2 (25,0)	3 (37,5)	3 (37,5)	
TNM Evresi (n=277)					
Evre III (n=96) (%)	-	18 (18,8)	69 (71,9)	9 (9,4)	
Evre IV (n=181) (%)	2 (1,1)	84 (46,4)	47 (26,0)	47 (26,0)	<0,001*
Primer Tümör T Evresi (n=277)					
T1-T2 (n=25) (%)	-	10 (40,0)	8 (32,0)	7 (28,0)	
T3 (n=120) (%)	-	26 (21,7)	75 (62,5)	19 (15,8)	
T4 (n=126) (%)	2 (1,6)	63 (50,0)	32 (25,4)	29 (23,0)	<0,001*
Tx (n=6) (%)	-	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	

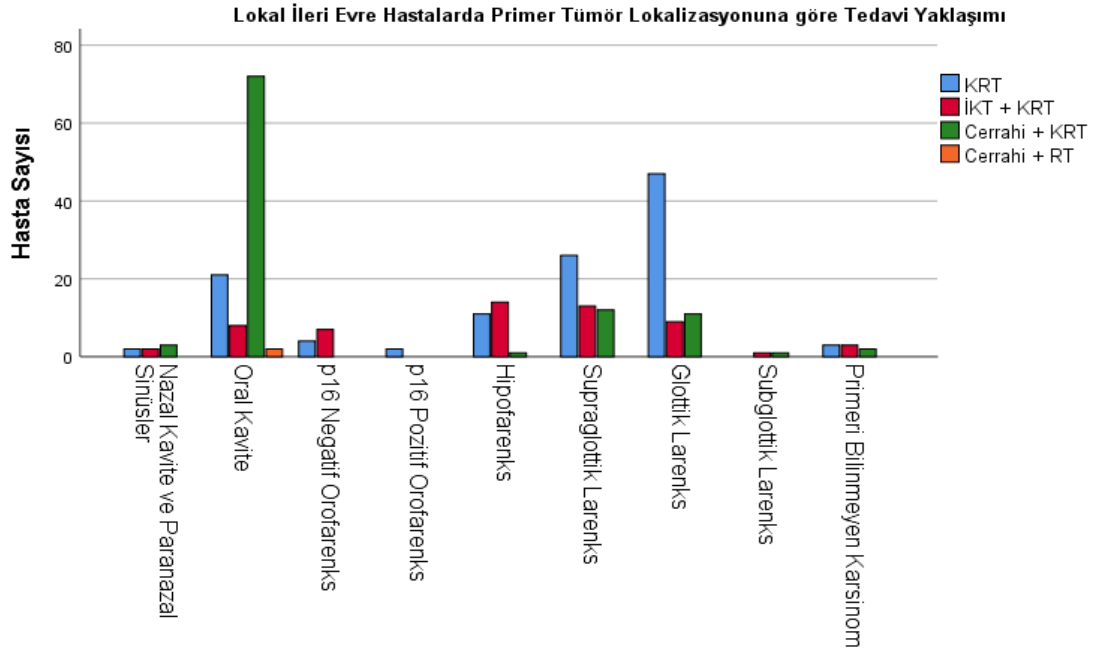
Tablo 4.2.3. Lokal ileri evre hastaların tedavi modalitelerine göre değerlendirilmesi (Devamı).

Değişkenler	Cerrahi ve RT	Cerrahi ve Adjuvan KRT	Definitif KRT	İKT ve Definitif KRT	p
N Evresi (n=277)					
N0 (n=91) (%)	1 (1,1)	24 (26,4)	58 (63,7)	8 (8,8)	<0,001*
N1 (n=55) (%)		16 (29,1)	28 (50,9)	11 (20,0)	
N2 (n=82) (%)		27 (32,9)	27 (32,9)	28 (34,1)	
N3 (n=49) (%)	1 (2,0)	35 (71,4)	3 (6,1)	10 (20,4)	
Tanı Yaşı (n=277)					
<65 yaş (n=178) (%)	-	56 (31,5)	73 (41,0)	49 (27,5)	<0,001*
≥ 65 yaş (n=99) (%)	2 (2,0)	46 (46,5)	43 (43,4)	8 (8,1)	
ECOG Skoru (n=277)					
ECOG 0 (n=173) (%)	1 (0,6)	63 (36,4)	70 (40,5)	39 (22,5)	0,687
ECOG 1-4 (n=104) (%)	1 (1,0)	39 (37,5)	46 (44,2)	18 (17,3)	
Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu (n=277)					
Yok (n=108) (%)	-	46 (42,6)	39 (36,1)	23 (21,3)	0,246
Var (n=169) (%)	2 (1,2)	56 (33,1)	77 (45,6)	34 (20,1)	
Cerrahi Sınır Negatifliği (n=104)					
Yok (n=61) (%)	1 (1,6)	60 (98,4)	-	-	0,802
Var (n=43) (%)	1 (2,3)	42 (97,7)	-	-	
Lenfovasküler İnvazyon (n=113)					
Yok (n=92) (%)	2 (2,2)	76 (82,6)	3 (3,3)	11 (12,0)	0,192
Var (n=21) (%)	-	19 (90,5)	2 (9,5)	-	
Ekstrakapsüler Uzanım (n=182)					
Yok (n=132) (%)	-	42 (31,8)	54 (40,9)	36 (27,3)	<0,001*
Var (n=50) (%)	1 (2,0)	36 (72,0)	2 (4,0)	11 (22,0)	

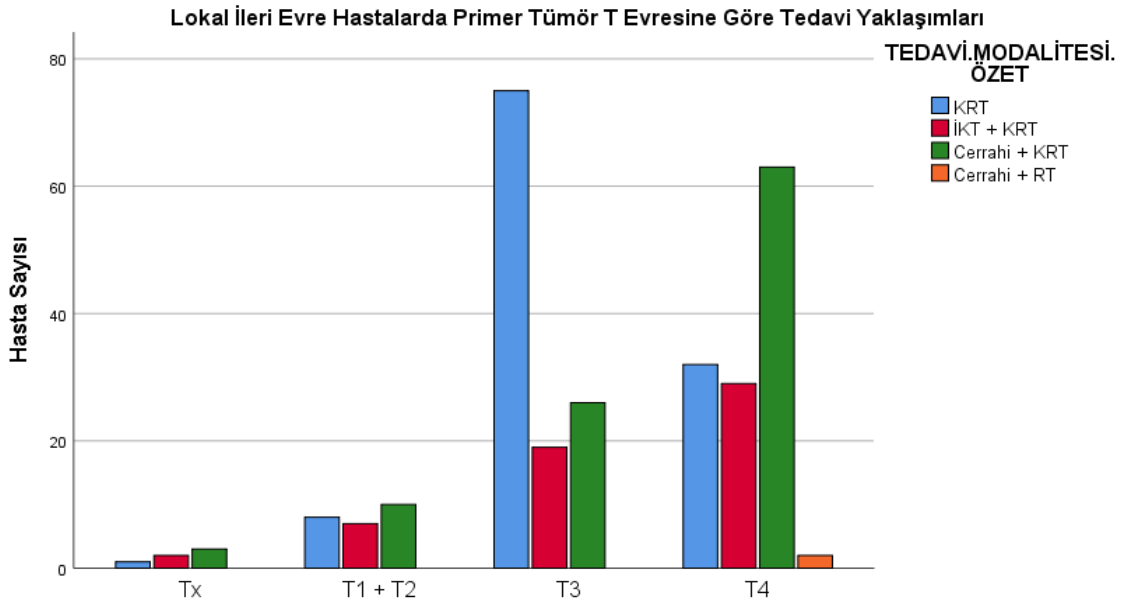
Cerrahi ve adjuvan RT tedavi yaklaşımı yalnızca 2 hastada tercih edilmiş olup bu hastalar oral kavite karsinomu tanısı ile izlenmektedir. Oral kavite karsinomu tanılı hastaların %69,9'u cerrahi ve adjuvan KRT yaklaşımı ile izlenmişken diğer tüm lokalizasyonlarda hastaların çoğunda İKT ve KRT ya da definitif KRT yaklaşımı tercih edilmiştir (Bkz. Tablo 4.2.3.).

T3 olarak gruplandırılmış hastaların %62,5'i definitif KRT ile izlenmişken T4 olarak değerlendirilen hastaların %50'si cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenmiştir. N0 hastaların %63,7'si definitif KRT ile izlenmişken N3 hastaların %71,4'ü cerrahi ve adjuvan KRT ile takip edilmiştir. Tanı yaşı altmış beşin altında olan grupta hastaların %41'i definitif KRT ile izlenmişken tanı yaşı altmış beş yaşın üzerinde olan grupta hastaların %46,5'i cerrahi ve adjuvan KRT ile takip edilmiştir. Hastalar performans skorlarına göre gruplandırıldığında ECOG 0 ve ECOG 1 performans skoruna sahip olan hastalar arasında en yaygın tercih edilen tedavi yaklaşımı definitif KRT olmuştur. ECOG performans skoru 2-4 arasında olan grupta ise on hasta (%42,6) cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenmiştir. Eşlik eden hiçbir kronik hastalığı olmayan grupta hastaların %42,6'sı cerrahi ve adjuvan tedavi ile takip edilmişken eşlik eden en az bir kronik hastalığı olan grupta hastaların %45,6'sı definitif KRT modalitesi ile takip edilmiştir. Cerrahi sınır negatifliği olmayan grupta hastaların %98,4'ü cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenirken cerrahi sınır negatifliği olan grupta hastaların %97,7'si cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenmiştir. Lenfovasküler invazyon görülen grupta hastaların %82,6'sı cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenirken lenfovasküler invazyon olan grupta hastaların %90,5'i cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenmiştir.

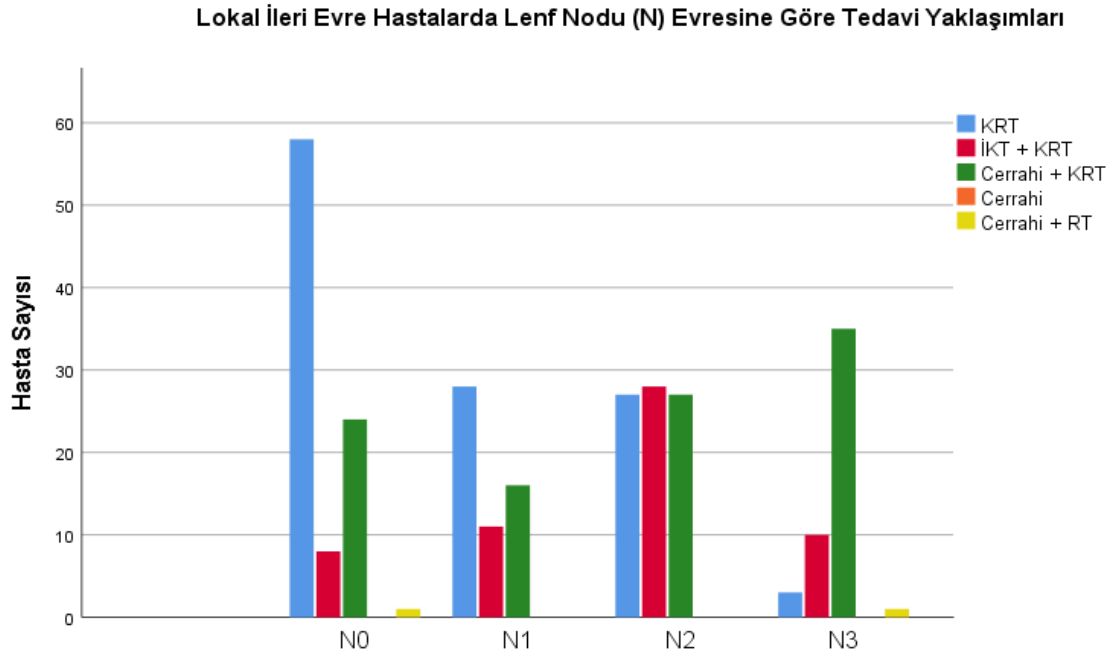
Lokal ileri evre tanılı hastalar arasında primer tümör lokalizasyonu, T ve N evresi, TNM evresi, tanı yaşı, ektrakapsüler uzanım durumu açısından gruplar arasında tedavi yaklaşımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (Tüm ikili karşılaştırmalar için $p < 0,05$ olarak bulundu).



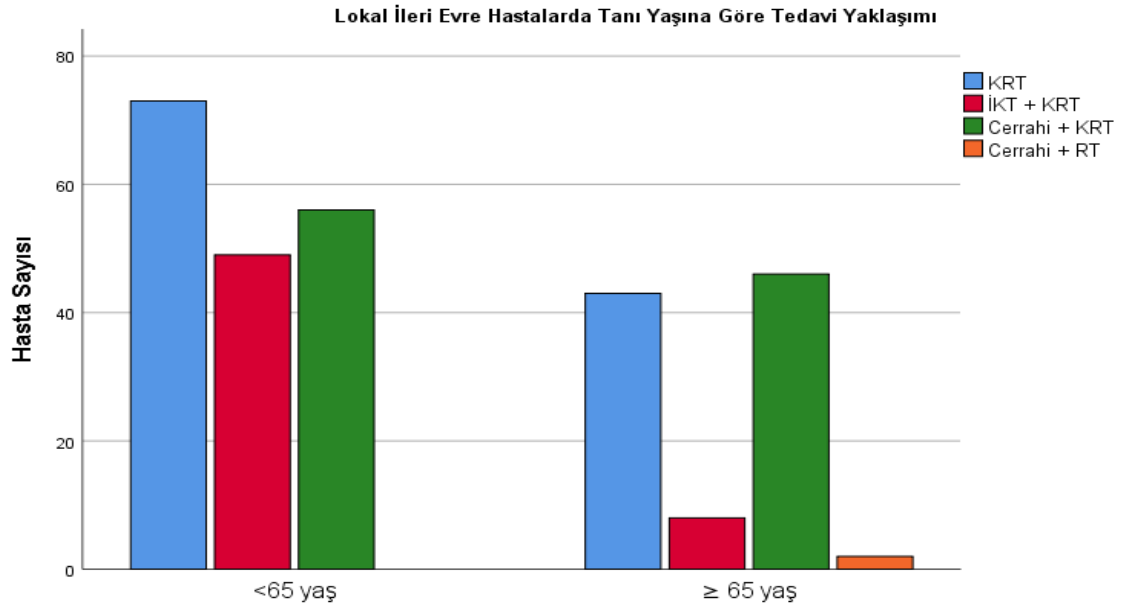
Şekil 4.2.2. Primer tümör lokalizasyonuna göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanı hastaların tedavi yaklaşımları ($p < 0,001$).



Şekil 4.2.3. Primer tümör T evresine göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanı hastaların tedavi yaklaşımları ($p < 0,001$).



Şekil 4.2.4. Lenf nodu (N) evresine göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları ($p < 0,001$).



Şekil 4.2.5. Tanı yaşına göre lokal ileri evre baş-boyun karsinomu tanılı hastaların tedavi yaklaşımları ($p < 0,001$).

4.2.1. Hastaların RT Tedavi Bulguları

Çalışmaya dahil edilen 296 hastadan 295'ine RT tedavisi uygulanmıştır. İki hastaya cerrahi sonrası adjuvan RT uygulanırken 120 hastaya KRT uygulanmıştır. Ortalama primer tümör dozu definitif KRT yaklaşımında 70 Gy, adjuvan RT yaklaşımında 65 Gy, adjuvan KRT yaklaşımında 64 Gy olarak uygulanmıştır. Tutulum olan lenf nodu ortalama dozu adjuvan RT yaklaşımında 65 Gy, adjuvan KRT yaklaşımında 64 Gy, definitif KRT yaklaşımında 70 Gy olarak tatbik edilmiştir. Subklinik yayılım olabileceği düşünülen orta-düşük riskli bölgelere ise definitif RT yaklaşımında 57 Gy, adjuvan ve definitif KRT yaklaşımlarında 54 Gy toplam doz RT uygulanmıştır (Bkz. Tablo 4.2.1.1.)

Tablo 4.2.1.1. Çalışma hastalarının RT tedavi özellikleri.

	n	Ortalama RT Fraksiyon Sayısı	Primer Tümör Ortalama RT Dozu (Gy)	Primer Lenf Nodu Ortalama RT Dozu (Gy)	Orta-Düşük Riskli Bölge Ortalama RT Dozu (Gy)
Adjuvan RT	2	33	65	64	57
Adjuvan KRT	120	32	64	64	54
Definitif KRT	173	32	70	70	54

4.2.2. Hastaların İKT Tedavi Bulguları

Çalışmaya dahil edilen hastaların 57'sine konkomitan KRT öncesinde indüksiyon KT uygulanmıştır. Uygulanan indüksiyon rejimleri tablo 4.2.2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2.1. Çalışma hastalarına uygulanan İKT protokolleri.

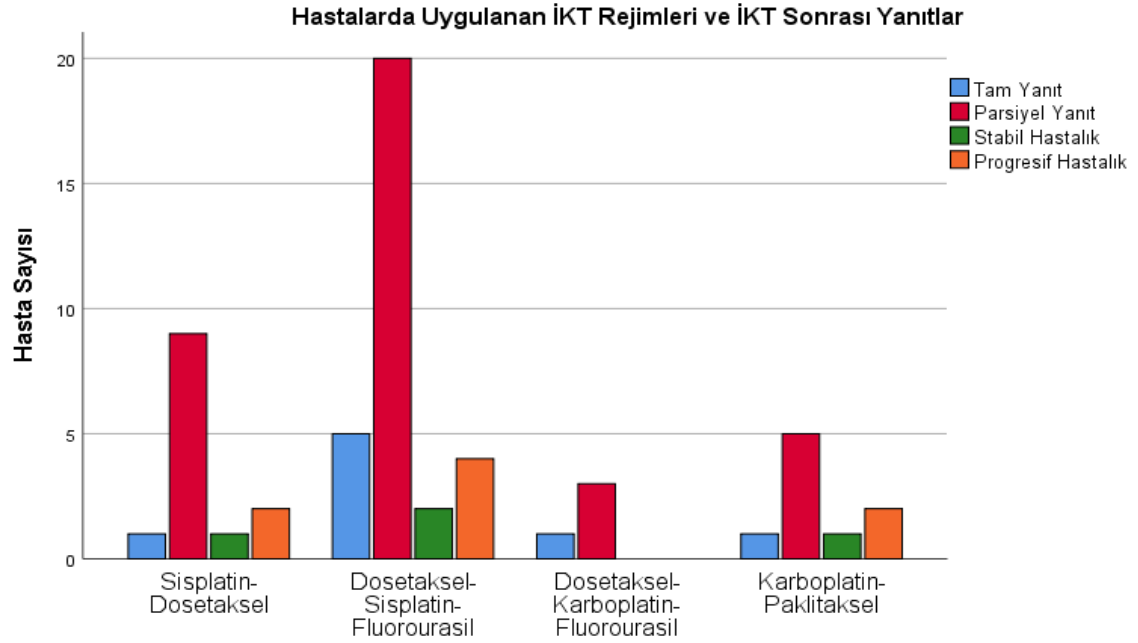
İKT Rejimleri	N (%)
Sisplatin-Dosetaksel	13 (22,8)
Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil	31 (54,4)
Dosetaksel-Karboplatin-Fluorourasil	4 (7,0)
Karboplatin-Paklitaksel	9 (15,8)

Çalışma kapsamında İKT uygulanan hastaların 13'üne (%22,8) sisplatin-dosetaksel rejimi uygulanmışken 31 hastaya (54,4) dosetaksel-sisplatin-fluorourasil protokolü, 4 hastaya (%7,0) dosetaksel-karboplatin-fluorourasil protokolü, 9 hastaya ise (%15,8) karboplatin-paklitaksel protokolü uygulanmıştır (Bkz. Tablo 4.2.2.1.).

Hastalara uygulanan İKT rejimleri ile İKT sonrası yanıt değerlendirme sonuçları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,982$) (Bkz. Tablo 4.2.2.2. ve Şekil 4.2.2.1.)

Tablo 4.2.2.2. Hastalara uygulanan İKT rejimleri ve İKT sonrası yanıt değerlendirme sonuçları.

İKT Rejimleri	Tam Yanıt	Parsiyel Yanıt	Stabil Hastalık	Progrese Hastalık	p
Sisplatin-Dosetaksel (n=13) (%)	1 (7,7)	9 (69,2)	1 (7,7)	2 (15,4)	0,982
Dosetaksel-Sisplatin- Fluorourasil (n=31) (%)	5 (16,1)	20 (64,5)	2 (6,5)	4 (12,9)	
Dosetaksel-Karboplatin- Fluorourasil (n=4) (%)	1 (25,0)	3 (75,0)	-	-	
Karboplatin-Paklitaksel (n=9) (%)	1 (11,1)	5 (55,6)	1 (11,1)	2 (22,2)	



Şekil 4.2.2.1. Hastalarda uygulanan İKT rejimleri ve İKT sonrası yanıtlar (p=0,982).

4.2.3. Hastaların KRT Tedavi Rejimleri

Çalışma kapsamında değerlendirilen hastaların 293'üne KRT tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların 120'sine (%41,0) adjuvan KRT uygulanırken 173'üne (%59,0) definitif KRT tedavisi uygulanmıştır. Adjuvan ve definitif KRT protokol rejimleri Tablo 4.2.3.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.3.1. Çalışma hastalarına uygulanan KRT protokolleri.

	N (%)
Adjuvan KRT protokolleri (n=120)	
Haftalık sisplatin ve RT	70 (58,3)
Haftalık karboplatin ve RT	23 (19,2)
Haftalık setuksimab ve RT	23 (19,2)
21 günde bir yüksek doz sisplatin ve RT	4 (3,3)
Definitif KRT protokolleri (n=173)	
Haftalık sisplatin ve RT	101 (58,4)
Haftalık karboplatin ve RT	24 (13,9)
Haftalık setuksimab ve RT	32 (18,5)
21 günde bir yüksek doz sisplatin ve RT	16 (9,2)

Adjuvan KRT uygulanan hastaların %58,3'ü haftalık sisplatin ve konkomitan RT ile takip edilirken 4 hasta (%3,3) yüksek doz sisplatin ve RT yaklaşımı ile izlenmiştir. Definitif KRT uygulanan 101 hastaya (%58,4) haftalık sisplatin, 16 hastaya (%9,2) ise yüksek doz sisplatin verilmiştir (Bkz. Tablo 4.2.3.1.).

Tablo 4.2.3.2. KRT ile izlenmiş hastaların KRT rejimlerine göre değerlendirilmesi.

Değişkenler	Haftalık sisplatin	Haftalık karboplatin	Haftalık setuksimab	Yüksek doz sisplatin	p
Primer Tümör Lokalizasyonu					
Nazal kavite ve paranasal sinüsler (n=8) (%)	7 (87,5)	-	1 (12,5)	-	0,354
Oral Kavite (n=107) (%)	59 (55,1)	20 (18,7)	23 (21,5)	5 (4,7)	
Orofarenks (n=15) (%)	4 (26,7)	3 (20,0)	6 (40,0)	2 (13,3)	
Hipofarenks (n=27) (%)	16 (59,3)	5 (18,5)	4 (14,8)	2 (7,4)	
Larenks (n=128) (%)	80 (62,5)	17 (13,3)	21 (16,4)	10 (7,8)	
PBK (n=8) (%)	5 (62,5)	2 (25,0)	-	1 (12,5)	
T Evresi					
T1 (n=10) (%)	8 (80,0)	1 (10,0)	-	1 (10,0)	0,251
T2 (n=33) (%)	23 (69,7)	5 (15,2)	3 (9,1)	2 (6,1)	
T3 (n=120) (%)	72 (60,0)	16 (13,3)	21 (17,5)	11 (9,2)	
T4 (n=124) (%)	64 (51,6)	23 (18,5)	31 (25,0)	6 (4,8)	
Tx (n=6) (%)	4 (66,7)	2 (33,3)	-	-	
N Evresi					
N0 (n=106) (%)	63 (59,4)	17 (16,0)	17 (16,0)	9 (8,5)	0,686
N1 (n=57) (%)	31 (54,4)	9 (15,8)	12 (21,1)	5 (8,8)	
N2 (n=82) (%)	54 (65,4)	11 (13,4)	14 (17,1)	3 (3,7)	
N3 (n=48) (%)	23 (47,9)	10 (20,8)	12 (25,0)	3 (6,3)	
TNM Evresi					
Evre I (n=7) (%)	4 (57,1)	-	1 (14,3)	2 (28,6)	0,100
Evre II (n=11) (%)	9 (81,8)	2 (18,2)	-	-	
Evre III (n=96) (%)	58 (60,4)	12 (12,5)	16 (16,7)	10 (10,4)	
Evre IV (n=179) (%)	100 (55,9)	33 (18,4)	38 (21,2)	8 (4,5)	
Tanı Yaşı					
<65 yaş (n=193) (%)	139 (72,0)	23 (11,9)	13 (6,7)	18 (9,3)	<0,001*
≥ 65 yaş (n=100) (%)	32 (32,0)	24 (24,0)	42 (42,0)	2 (2,0)	

Tablo 4.2.3.2. KRT ile izlenmiş hastaların KRT rejimlerine göre değerlendirilmesi (Devamı)

Değişkenler	Haftalık sisplatin	Haftalık karboplatin	Haftalık setuksimab	Yüksek doz sisplatin	p
ECOG Skoru					
ECOG 0 (n=183) (%)	122 (66,7)	31 (16,9)	13 (7,1)	17 (9,3)	<0,001*
ECOG 1-4 (n=110) (%)	49 (44,5)	16 (14,5)	42 (38,2)	3 (2,7)	
Eşlik Eden Kronik Hastalık Durumu					
Yok (n=108) (%)	82 (70,1)	15 (12,8)	9 (7,7)	11 (9,4)	<0,001*
Var (n=169) (%)	89 (50,6)	32 (18,2)	46 (26,1)	9 (5,1)	

KRT uygulanmış olan hastalar primer tümör lokalizasyonuna göre değerlendirildiğinde primer tümör bölgesi ile KRT rejimi arasında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,354$). Orofarenks hariç tüm gruplarda en yaygın olarak seçilen rejim haftalık sisplatin KRT yaklaşımı olurken orofarenks grubunda en yaygın olarak (%40,0) haftalık setuksimab ve KRT yaklaşımının izlendiği görüldü. T, N evresi ve TNM evresine göre KRT tedavi yaklaşımları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p değeri sırasıyla 0,251; 0,686, 0,100). Altmış beş yaşın altında tanı alan grupla 65 yaşın üzerindeki KRT rejimi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Benzer şekilde ECOG performans skoru ve eşlik eden kronik hastalık durumu açısından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Her ikisi içinde $p<0,05$ şartı sağlandı.) (Bkz. Tablo 4.2.3.2.)

Tek değişken analizinde p değeri $<0,20$ olarak bulunan değişkenler çoklu değişken analizine dahil edildi. Haftalık sisplatin ve RT yaklaşımı referans kategori olarak kabul edilerek diğer KRT rejimleri için rölatif risk analizi yapıldı (Bkz. Tablo 4.2.3.3). Hastaların tanı yaşlarının 65'in altında olması halinde haftalık sisplatin ve RT ile karşılaştırıldığında haftalık karboplatin ve RT alma riski 0,221 olarak bulundu. (TRR:0,221; %95 GA: 0,105-0,466, $p<0,001$).

Tanı yaşı 65'in altında olan grupta haftalık sisplatin ve RT yerine haftalık setuksimab ve RT alma riskinin anlamlı olarak azaldığı saptandı [Tahmini rölatif risk (TRR):0,119; %95 GA:0,053-0,267, p<0,001]. ECOG performans skoru sıfır olan grupta da haftalık sisplatin yerine haftalık setuksimab ve RT uygulanma riskinde anlamlı azalma olduğu saptandı (TRR:0,234; %95 GA:0,103-0,532, p<0,001). (Bkz. Tablo 4.2.3.3.)

Tablo 4.2.3.3. KRT uygulanan hastalarda çoklu değişken analizi

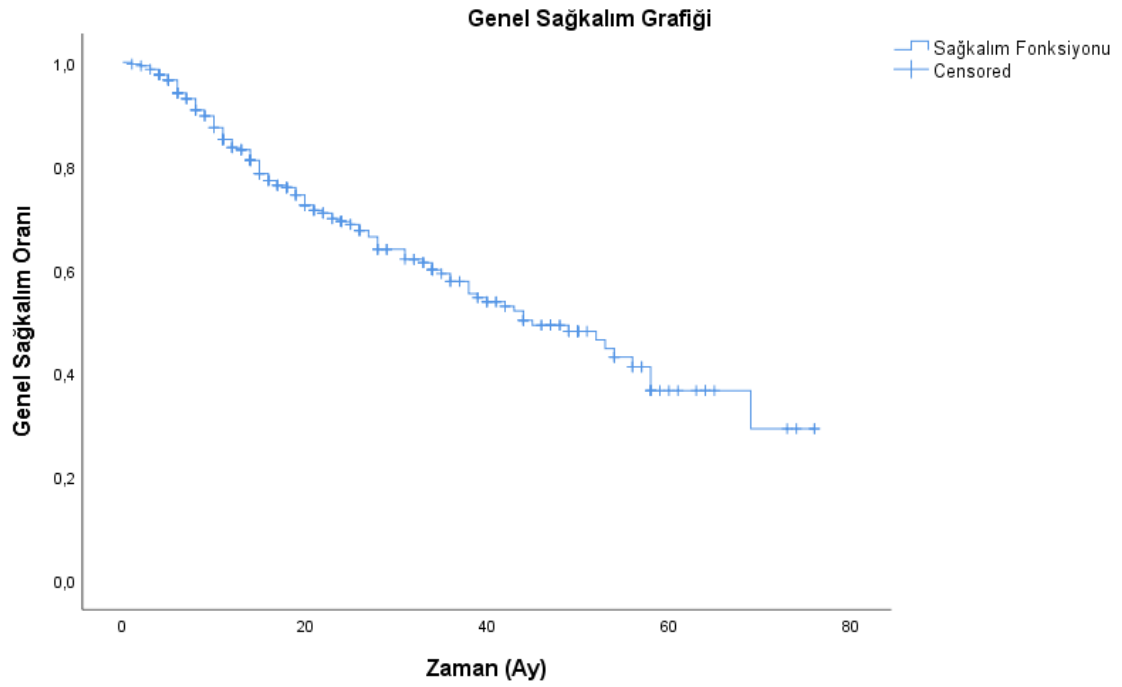
	Değişkenler	TRR	% 95 GA	p	
Haftalık Karboplatin ve RT	Tanı Yaşı				
	<65 yaş	0,221	0,105-0,466	<0,001*	
	≥ 65 yaş			ref.	
	ECOG Skoru				
	ECOG 0	1,351	0,610-2,993	0,459	
	ECOG 1-4			ref.	
	Eşlik Eden Kronik Hastalık				
	Yok	0,654	0,311-1,375	0,263	
	Var			ref.	
	TNM Evresi				
	Evre I	N/A	N/A	N/A	
	Evre II	0,663	0,122-3,605	0,634	
	Evre III	0,563	0,261-1,216	0,143	
	Evre IV			ref.	
	Haftalık Setuksimab ve RT	Tanı Yaşı			
		<65 yaş	0,119	0,053-0,267	<0,001*
		≥ 65 yaş			ref.
ECOG Skoru					
ECOG 0		0,234	0,103-0,532	<0,001*	
ECOG 1-4				ref.	
Eşlik Eden Kronik Hastalık					
Yok		0,491	0,199-1,212	0,123	
Var				ref.	
TNM Evresi					
Evre I		4,611	0,444-47,913	0,201	
Evre II		N/A	N/A	0,997	
Evre III		0,541	0,243-1,206	0,133	
Evre IV				ref.	

Tablo 4.2.3.3. KRT uygulanan hastalarda çoklu değişken analizi					
Yüksek Doz Sisplatin ve RT	Tanı Yaşı				
	<65 yaş	1,699	0,353-8,172	0,508	
	≥ 65 yaş			ref.	
	ECOG Skoru				
	ECOG 0	1,794	0,466-6,902	0,395	
	ECOG 1-4			ref.	
	Eşlik Eden Kronik Hastalık				
	Yok	1,081	0,405-2,882	0,876	
	Var			ref.	
	TNM Evresi				
	Evre I	5,138	0,798-33,105	0,085	
	Evre II	N/A	N/A	N/A	
	Evre III	2,291	0,849-6,180	0,101	
	Evre IV			ref.	
	TRR: Tahmini rölatif risk, GA:Güven Aralığı, N/A: Hesaplanamadı. Haftalık sisplatin ve RT yaklaşımı referans olarak kabul edilmiştir.				

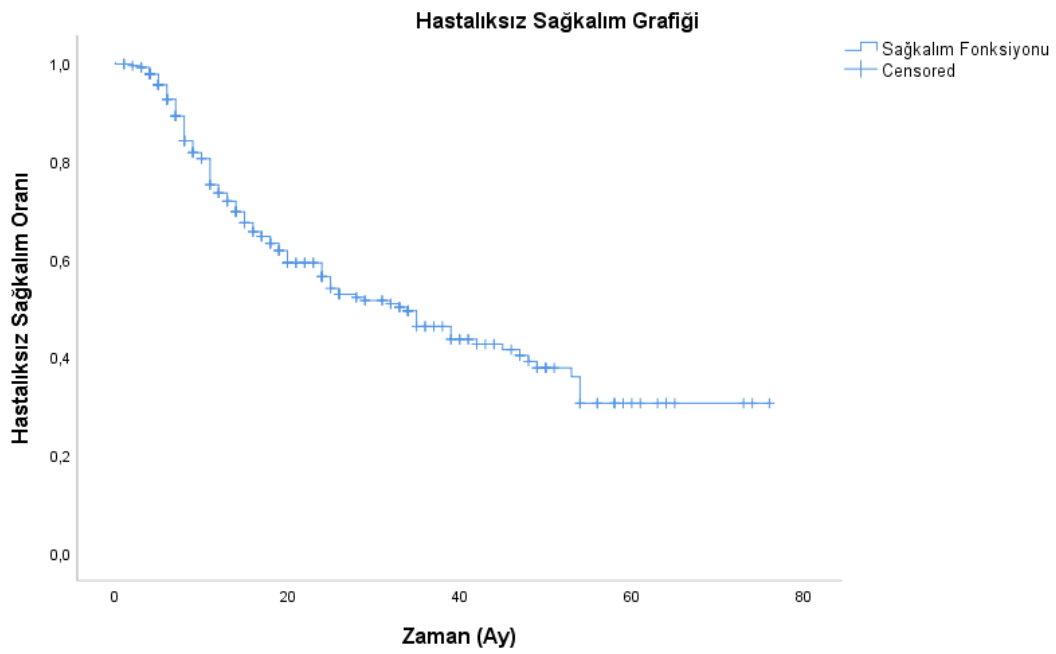
4.3. Sağkalım Analizleri

Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın genel sağkalım (OS) ortancası 45 ay (%95 GA:34,15-55,85) olarak bulunmuştur. Hastaların hastaliksız sağkalım (DFS) ortancası ise 34 ay (%95 GA:25,94-42,06) olarak saptanmıştır.

Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranı %57,7 olup 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %39,6'dır (Bkz. Şekil 4.3.1 ve Şekil 4.3.2.).



Şekil 4.3.1. Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın genel sağkalım grafiği



Şekil 4.3.2. Çalışmaya dahil edilen 296 hastanın hastaliksız sağkalım grafiği

Tablo 4.3.'te çalışma hastalarının klinikopatolojik özelliklerine göre üç yıllık OS ve DFS yüzdeleri gösterilmiştir. Hastaların 65 yaşın üzerinde tanı almasının daha kısa OS ($p=0,017$) ve daha kısa DFS ($p=0,038$) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Kadın ve erkek hastalar arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

ECOG Performans skorunun sıfır olarak değerlendirilmesinin daha yüksek 3 yıllık OS ve DFS yüzdesi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (ECOG 0 olan grupta 3 yıllık OS %65,3, ECOG 1-4 arasında olan grupta %45,7; $p<0,001$; ECOG 0 olan grupta 3 yıllık DFS %44,5, ECOG 1-4 arasında olan grupta 3 yıllık DFS %31,5; $p<0,001$).

Hastaların eşlik eden kronik hastalık durumlarına göre gruplar arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sigara ve alkol kullanım öyküsüyle gruplar arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Primer tümör lokalizasyonu açısından da gruplar arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Tümör farklılaşma düzeyi açısından iyi/orta diferansiye grupla az/indiferansiye grup arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (İyi/orta diferansiye olan grupta 3 yıllık OS %58,5, az/indiferansiye olan grupta 3 yıllık DFS %56,5; $p=0,765$; iyi/orta diferansiye olan grupta 3 yıllık DFS %39,2, az/indiferansiye olan grupta 3 yıllık DFS %37,0; $p=0,878$).

Hastaların tümör T evrelerine göre T1 ve T2 olarak evrelendirilmiş olan hasta grubunda 3 yıllık OS %69,5 olarak saptanırken T3 hastalarda %63,4, T4 hastalarda %48,6 olarak saptanmış olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,002$). Gruplar arasında Ki-Kare testi ile ikili karşılaştırmalar yapıldığında genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın T1-T2 ile T4 tümörü olan gruplar arasında ve T3 ile T4 tümörü olan gruplar arasında olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,005$ ve $p=0,006$).

T1 ve T2 hastalarda 3 yıllık DFS %64,2 olarak saptanırken T3 hastalarda %40,4, T4 hastalarda %30,6 olarak bulunmuş olup gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (Bkz. Tablo 4.3.). Gruplar arasında ikili karşılaştırmalar Ki-Kare testi ile yapılmış olup hastalısız sağkalım açısından anlamlı farkın T1-T2 ile T4 tümörü olan gruplar arasında ve T3 ile T4 tümörü olan gruplar arasında olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,004$).

Lenf nodu (N) evrelerine göre N0 hasta grubunda 3 yıllık OS %63,0 olarak görülmüşken N1 hastalarda %62,1; N2 hastalarda %51,3; N3 hastalarda %43,3 olarak görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,010$). Bununla birlikte lenf nodu evresi açısından hasta gruplarında 3 yıllık DFS yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,143$).

Hastaların TNM evrelerine göre Evre I-II hastaların 3 yıllık OS %63,0 olarak görülmüşken Evre III ve Evre IV hastalarda sırasıyla %63,8 ve %51,8 olarak görülmüştür. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,017$). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın Evre III ve Evre IV hastalığı olan gruplar arasında olduğu görülmüştür ($p=0,024$). TNM evresine göre gruplar arasında 3 yıllık DFS açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,084$).

Cerrahi yapıma durumu, lenfovasküler invazyon, ekstrakapsüler uzanım ve tedavi yaklaşımı açısından gruplar arasında 3 yıllık OS ve DFS yüzdeleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Uygulanan İKT rejimine göre; sisplatin-dosetaksel uygulanan grupta 3 yıllık OS %55 olarak izlenmişken dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grupta %62,7, dosetaksel-karboplatin-fluorourasil grubunda %25,0 ve karboplatin-paklitaksel grubunda %27,8 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,018$). İkili karşılaştırmalar sonucunda genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın dosetaksel-sisplatin-fluorourasil ile dosetaksel-karboplatin-fluorourasil uygulanan gruplar arasında ve dosetaksel-sisplatin-fluorourasil ile

karboplatin paklitaksel uygulanan gruplar arasında olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,020$).

İKT rejimi olarak sisplatin-dosetaksel uygulanan grupta 3 yıllık DFS %41,5 olarak izlenmişken dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grupta %43,0, dosetaksel-karboplatin-fluorourasil grubunda %25,0 ve karboplatin-paklitaksel grubunda %0 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p=0,007$). (Bkz. Tablo 4.3.) İkili karşılaştırmalar sonucunda hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın dosetaksel-sisplatin-fluorourasil ile dosetaksel-karboplatin-fluorourasil uygulanan gruplar arasında ve dosetaksel-sisplatin-fluorourasil ile karboplatin-paklitaksel uygulanan gruplar arasında olduğu görülmüştür (sırasıyla $p=0,048$ ve $p<0,001$).

Uygulanan KRT protokolünün definitif veya adjuvan olması ile gruplar arasında 3 yıllık OS ve DFS açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Uygulanan KRT rejimine göre; haftalık sisplatin alan grupta 3 yıllık OS %64,4 olarak saptanmışken haftalık karboplatin ile izlenmiş olan grupta %61,8, haftalık setuksimab ile izlenmiş olan grupta %34,2 ve yüksek doz sisplatinle izlenen grupta %64,9 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalar sonucunda genel sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın setuksimab ve diğer gruplar arasında olduğu saptanmıştır (Tüm ikili karşılaştırmalar için $p<0,05$ değeri sağlanmıştır.).

Haftalık sisplatin uygulanan grupta 3 yıllık DFS %47,1 olarak görülmüşken karboplatin uygulanan grupta %38,5, setuksimab grubunda %20,7 ve yüksek doz sisplatin uygulanan grupta %22,2 olarak saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,007$). İkili karşılaştırmalar sonucunda hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel anlamlı farkın haftalık sisplatin ve setuksimab grupları arasında olduğu saptanmıştır ($p=0,001$).

Tablo 4.3. Çalışma hastalarında 3 yıllık OS ve DFS için tek değişkenli analizler				
Değişkenler	3 yıllık OS (%)	p	3 yıllık DFS (%)	p
Tanı Yaşı				
<65 yaş	66,1	0,003*	42,8	0,028*
≥ 65 yaş	43,2		33,9	
Cinsiyet				
Kadın	51,0	0,274	33,4	0,220
Erkek	60,1		41,7	
ECOG Skoru				
ECOG 0	65,3	<0,001*	44,5	0,001*
ECOG 1-4	45,7		31,5	
Eşlik Eden Kronik Hastalık				
Yok	50,6	0,424	34,5	0,197
Var	58,8		42,9	
Sigara Kullanım Öyküsü				
Yok	50,6	0,318	44,4	0,983
Var	59,5		39,1	
Alkol Kullanım Öyküsü				
Yok	59,6	0,575	40,4	0,718
Var	58,5		32,9	
Primer Tümör Lokalizasyonu				
Nazal kavite ve paranazal sinüsler	66,7	0,067	42,9	0,563
Oral Kavite	56,9		31,9	
p16 + Orofarenks	43,0		37,5	
p16- Orofarenks	37,5		36,8	
Hipofarenks	39,0		38,9	
Supraglottik Larenks	69,5		51,5	
Glottik Larenks	57,0		36,8	
Subglottik Larenks	0,0		0,0	
PBK	83,3		37,5	

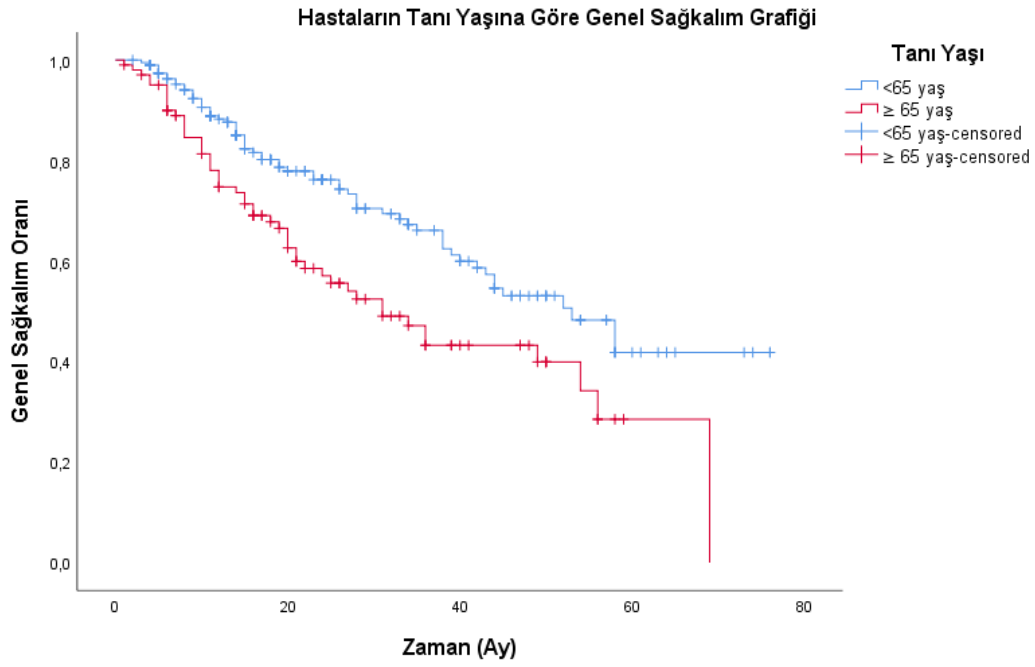
Tablo 4.3. Çalışma hastalarında 3 yıllık OS ve DFS için tek değişkenli analizler (Devamı)

Değişkenler	3 yıllık OS (%)	p	3 yıllık DFS (%)	p
Tümör Farklılaşma Düzeyi				
İyi/Orta	58,5	0,765	39,2	0,878
Az/İndiferansiye	56,5		37,0	
Tümör T Evresi				
T1 + T2	69,5	0,002*	64,2	0,001*
T3	63,4		40,4	
T4	48,6		30,6	
Tümör N Evresi				
N0	63,0	0,010*	42,4	0,143
N1	62,1		41,8	
N2	51,3		36,6	
N3	43,3		30,9	
TNM Evresi				
Evre I-II	63,0	0,017*	49,7	0,084
Evre III	63,8		42,8	
Evre IV	51,0		36,2	
Cerrahi Öyküsü				
Yok	52,8	0,681	35,8	0,367
Var	60,0		44,7	
Lenfovasküler İnvazyon				
Yok	59,6	0,368	44,1	0,208
Var	51,0		35,1	
Ekstrakapsüler Uzanım				
Yok	60,8	0,186	40,9	0,590
Var	49,4		37,3	
Tedavi Yaklaşımı				
Erken Evre				
Cerrahi ve Adjuvan KRT	75,0	0,245	44,4	0,061
Larenks Koruyucu Cerrahi ve KRT	83,3		43,8	
Lokal İleri Evre				
Definitif KRT	51,7	0,252	37,2	0,290
İKT ve Definitif KRT	52,3		33,3	
Cerrahi ve Adjuvan KRT	62,5		42,4	

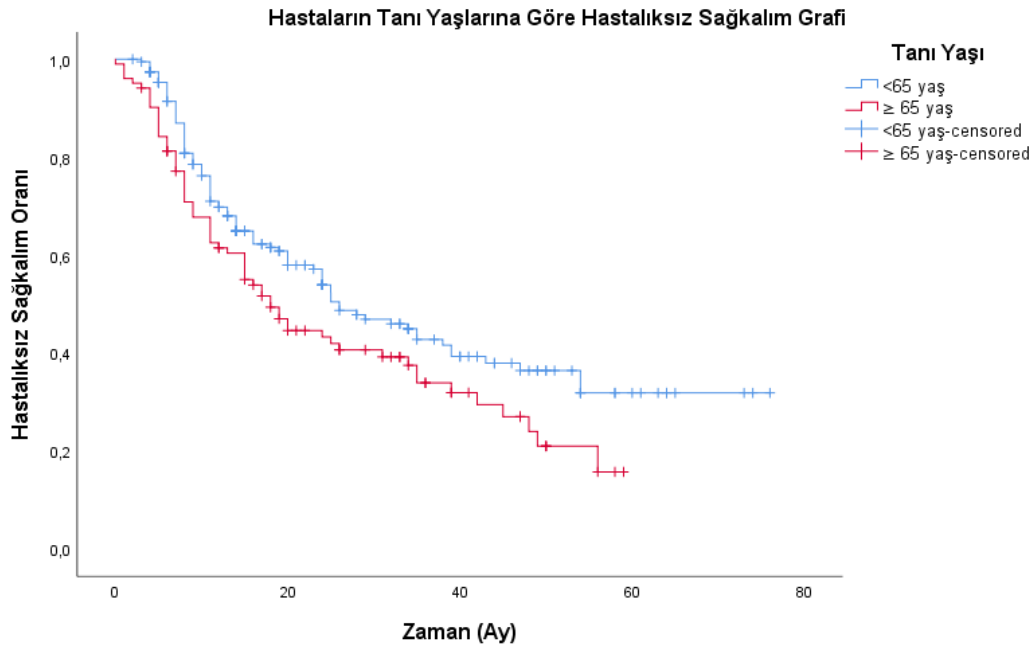
Tablo 4.3. Çalışma hastalarında 3 yıllık OS ve DFS için tek değişkenli analizler (Devamı)

Değişkenler	3 yıllık OS (%)	p	3 yıllık DFS (%)	p
İKT Rejimleri				
Sisplatin-Dosetaksel	55,0		41,5	
Dosetaksel-Sisplatin-Fluorourasil	62,7		43,0	
Dosetaksel-Karboplatin-Fluorourasil	25,0	0,018*	25,0	0,007*
Karboplatin-Paklitaksel	27,8		0,0	
KRT Nedeni				
Adjuvan	65,0		46,0	
Definitif	52,8	0,579	35,8	0,272
KRT Rejimleri				
Haftalık sisplatin ve RT	64,4		47,1	
Haftalık karboplatin ve RT	61,8		38,5	
Haftalık setuksimab ve RT	34,2	<0,001*	20,7	0,007*
21 günde bir yüksek doz sisplatin ve RT	64,9		22,2	

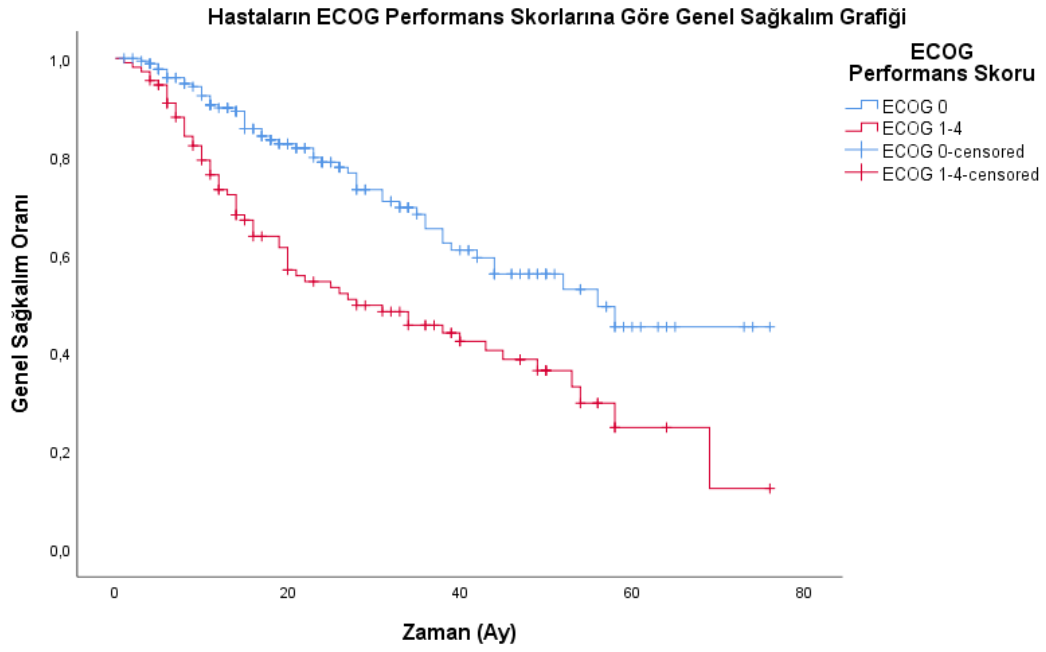
Hastaların genel ve hastalıksız sağkalım grafikleri bu bölümde gösterilmiştir (Bkz. Şekil 4.3.3-4.3.18.)



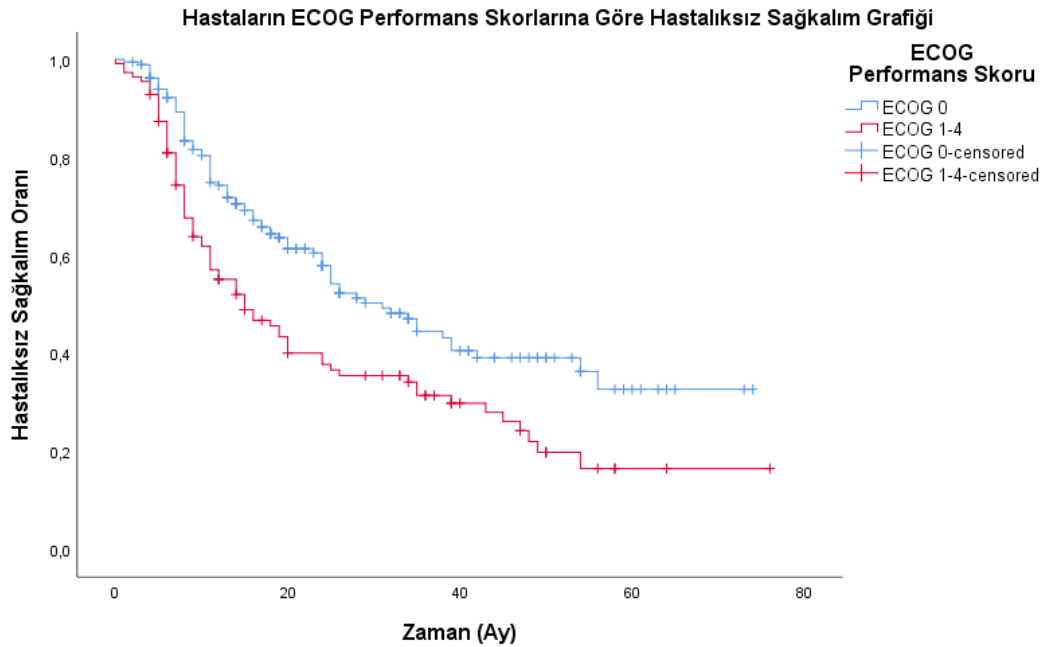
Şekil 4.3.3. Hastaların tanı yaşlarına göre genel sağkalım grafiği (p=0,017)



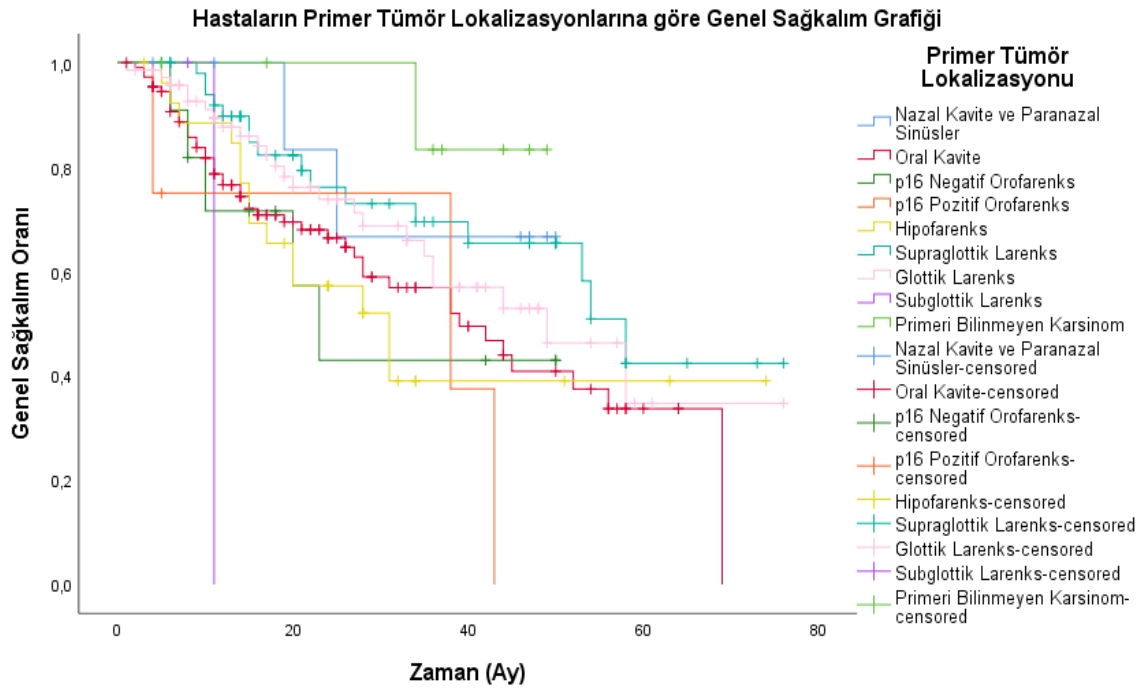
Şekil 4.3.4. Hastaların tanı yaşlarına göre hastalısız sağkalım grafiği (p=0,038).



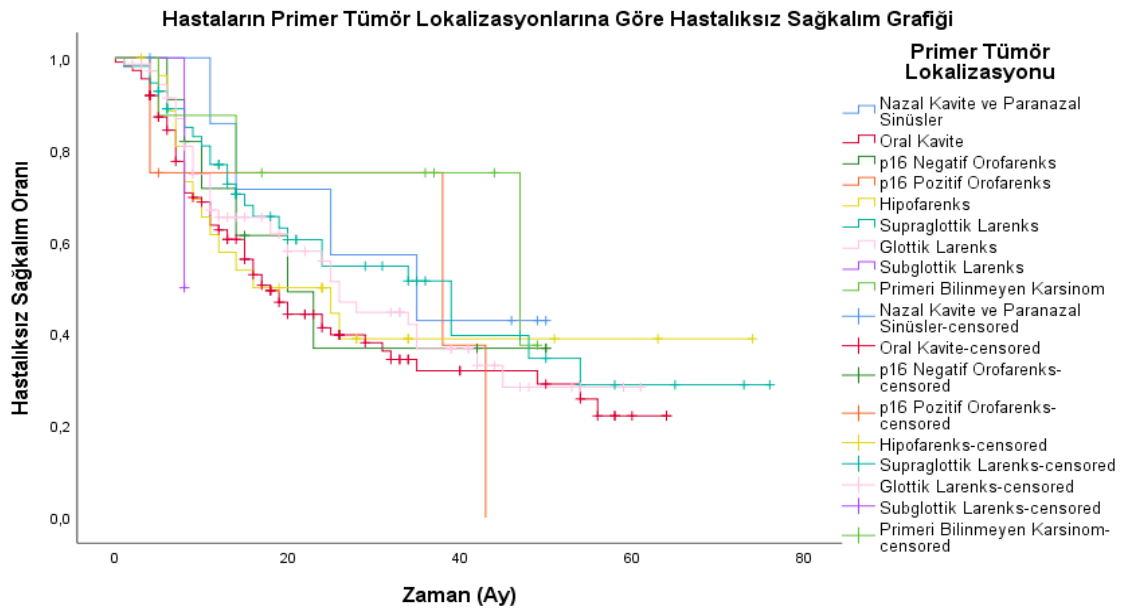
Şekil 4.3.5. Hastaların ECOG performans skorlarına göre genel sağkalım grafiği ($p < 0,001$).



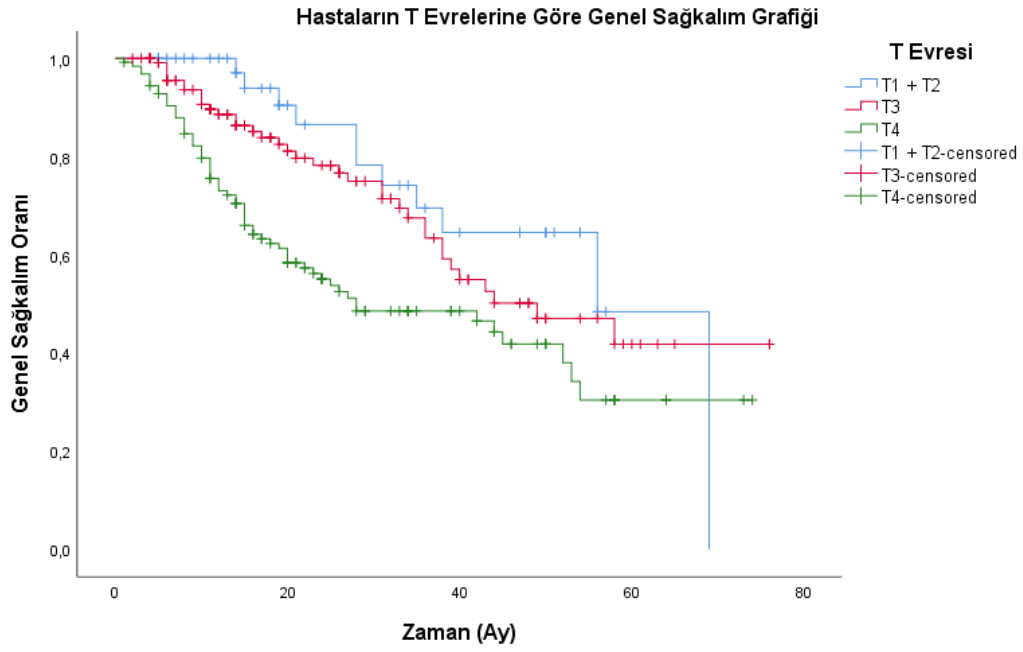
Şekil 4.3.6. Hastaların ECOG performans skorlarına göre hastalısız sağkalım grafiği ($p < 0,001$).



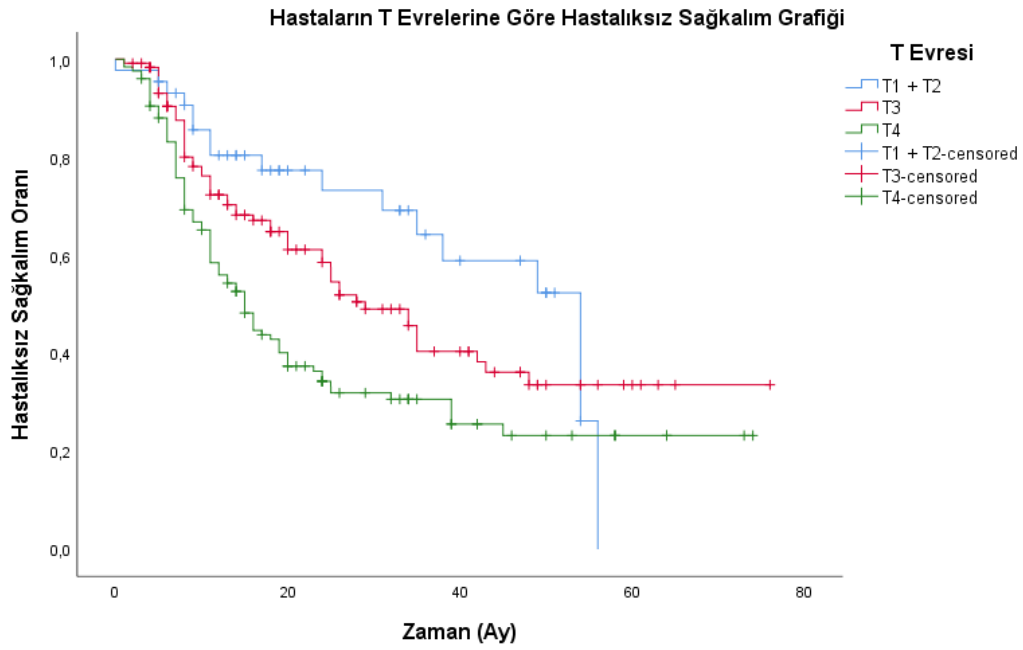
Şekil 4.3.7. Hastaların primer tümör lokalizasyonlarına göre genel sağkalım grafiği ($p=0,067$).



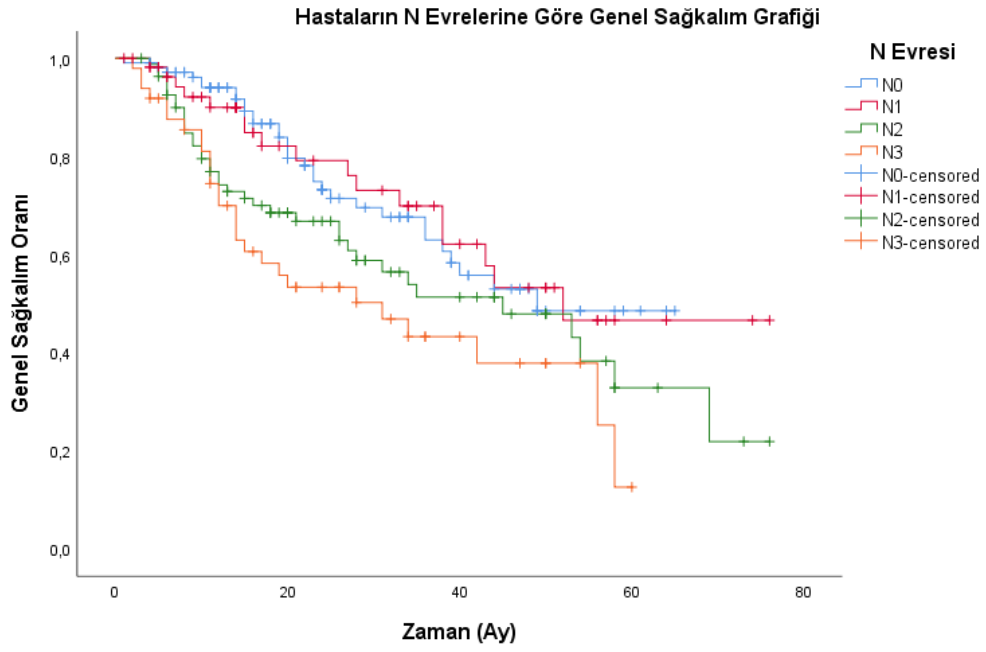
Şekil 4.3.8. Hastaların primer tümör lokalizasyonlarına göre hastalısız sağkalım grafiği ($p=0,563$).



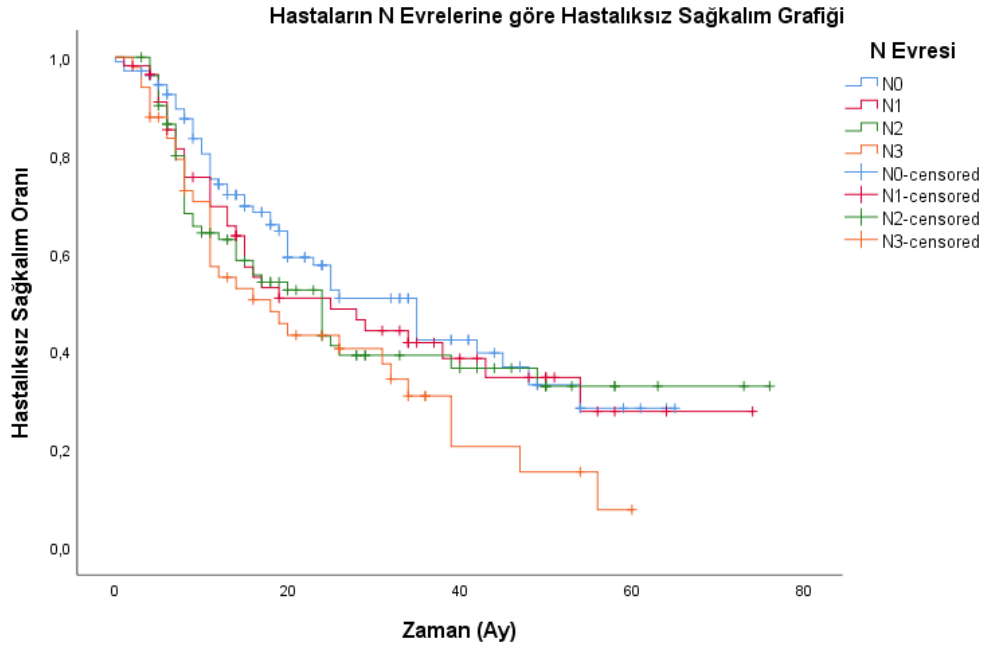
Şekil 4.3.9. Hastaların T evrelerine göre genel sağkalım grafiği ($p=0,002$).



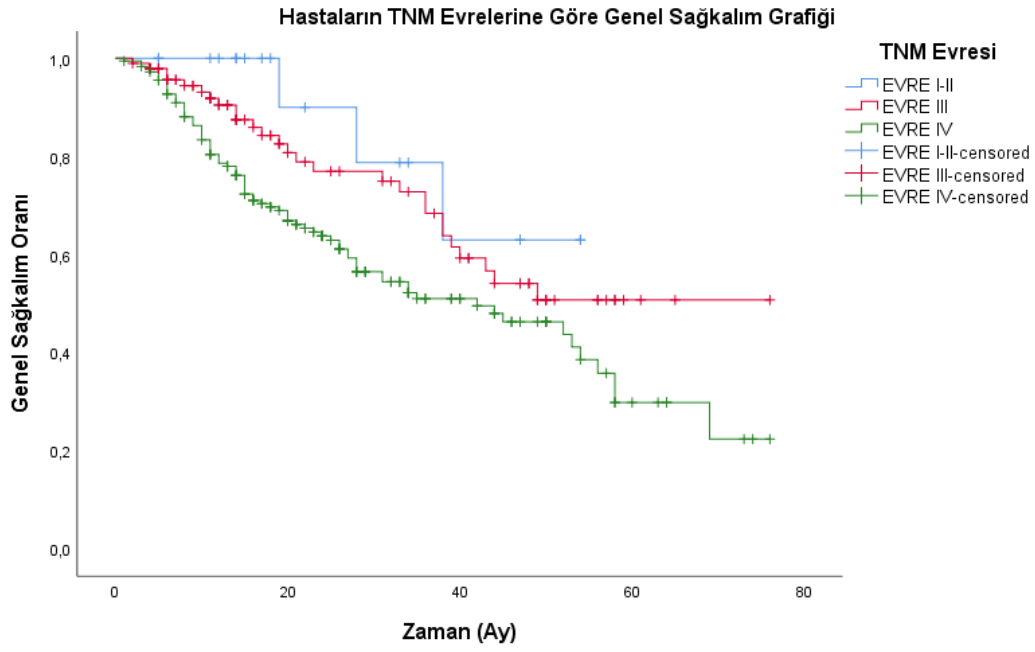
Şekil 4.3.10. Hastaların T evrelerine göre hastalısız sağkalım grafiği ($p=0,001$).



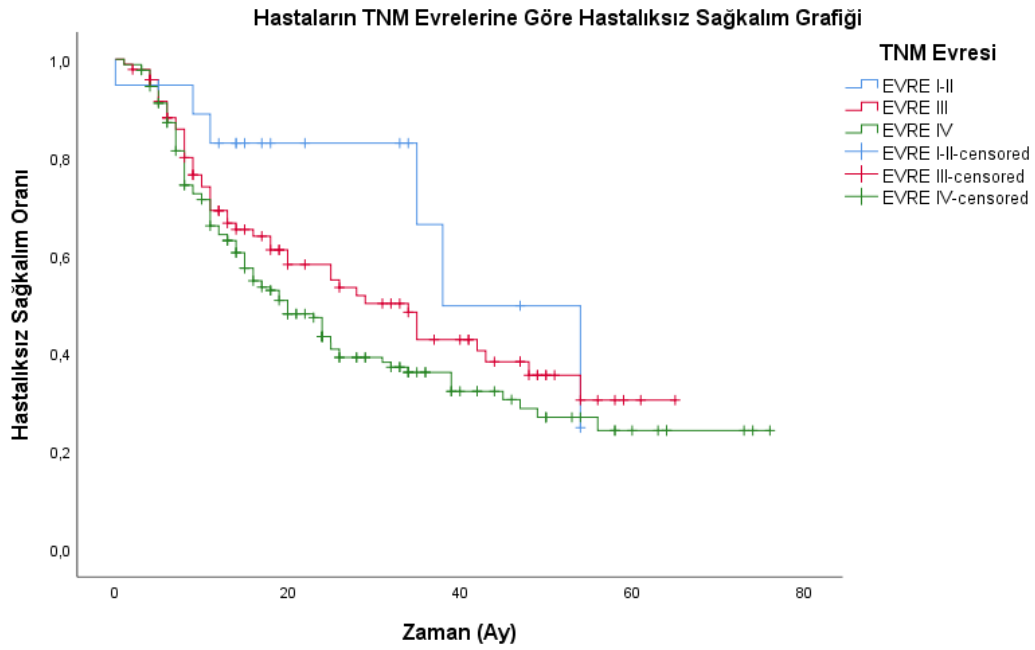
Şekil 4.3.11. Hastaların N evrelerine göre genel sağkalım grafiği ($p=0,010$).



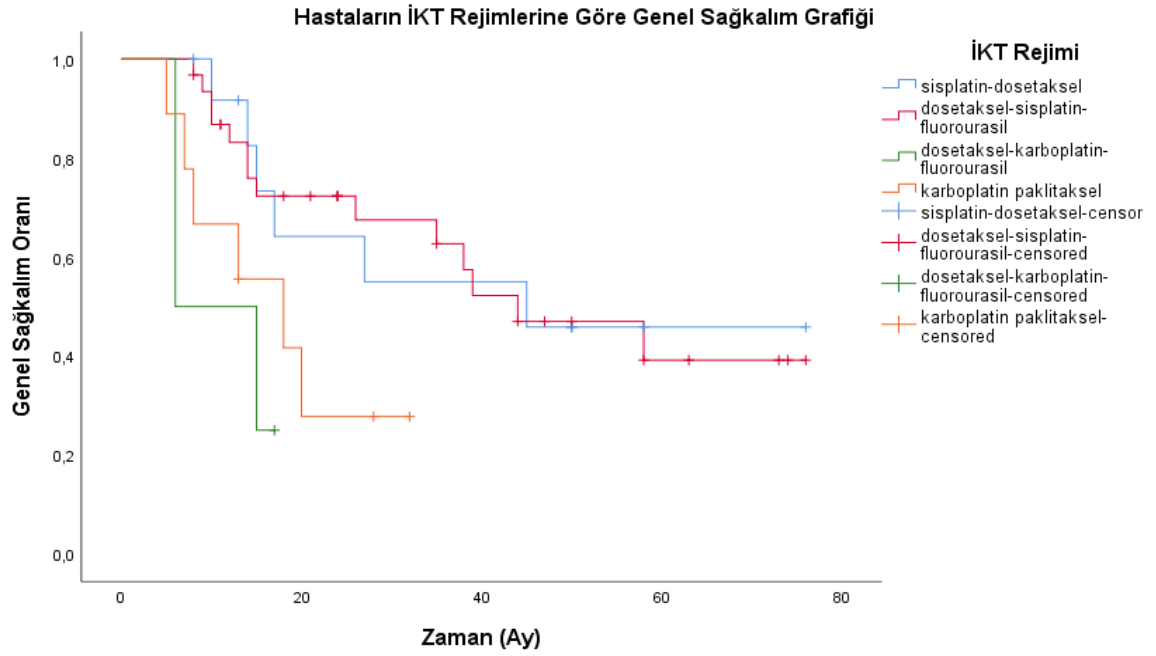
Şekil 4.3.12. Hastaların N evrelerine göre genel sağkalım grafiği ($p=0,010$).



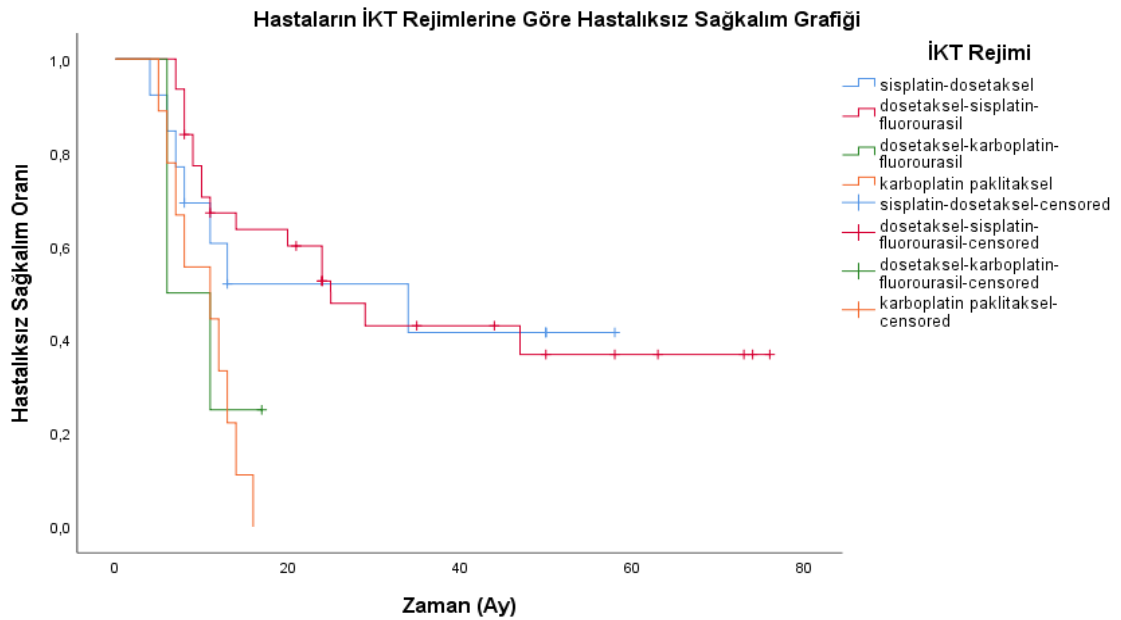
Şekil 4.3.13. Hastaların TNM evrelerine göre genel sağkalım grafiği (p=0,017).



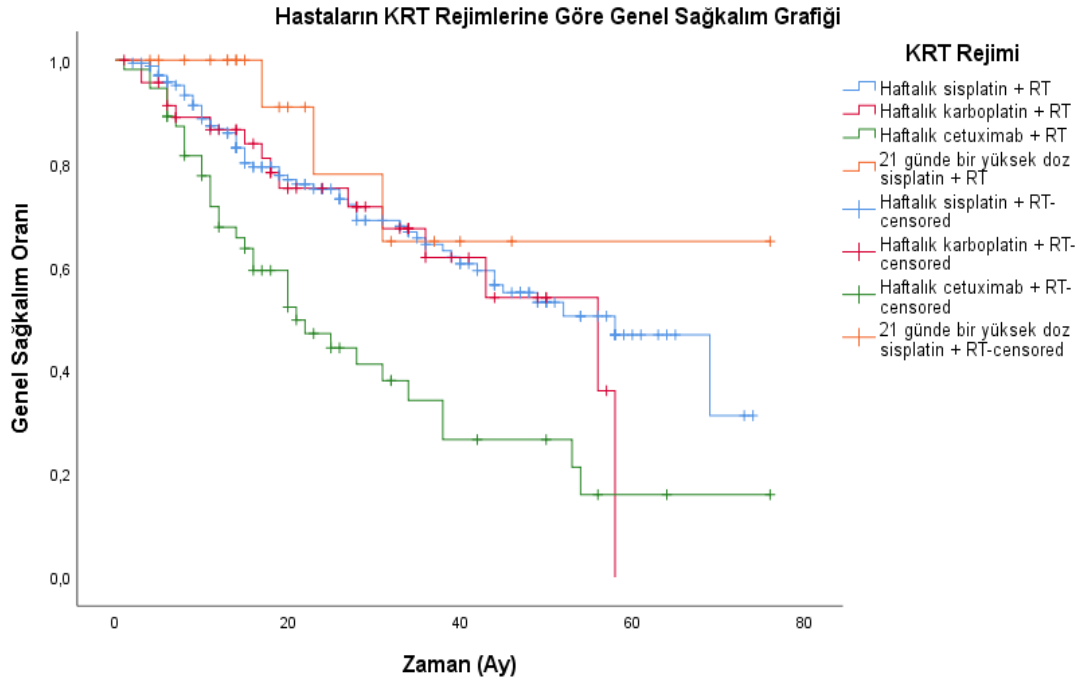
Şekil 4.3.14. Hastaların TNM evrelerine göre hastalısız sağkalım grafiği (p=0,084).



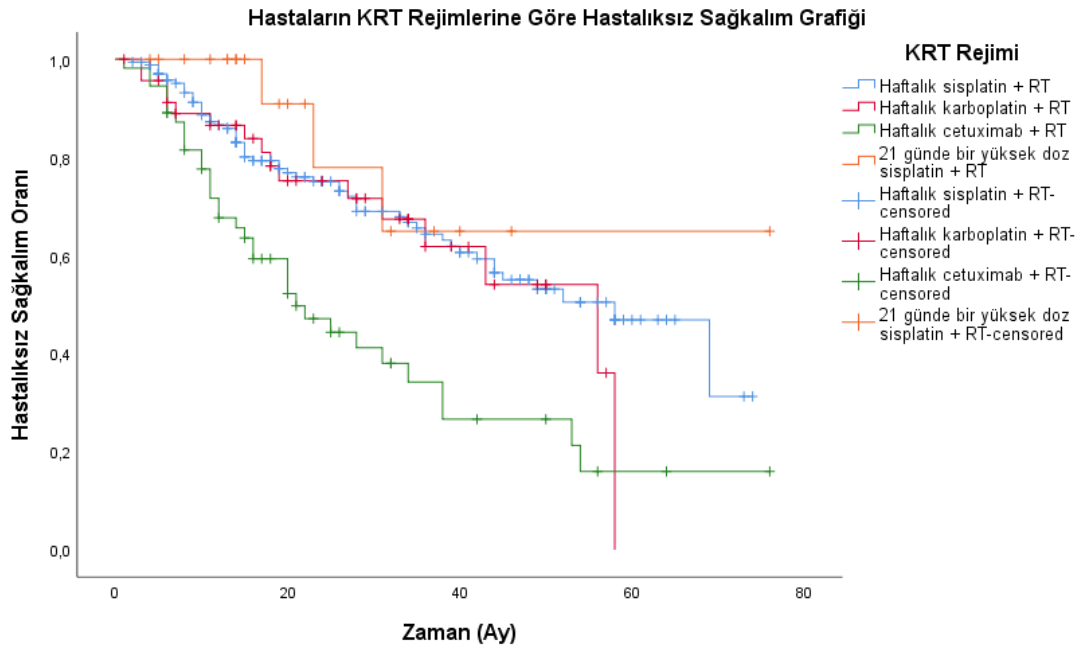
Şekil 4.3.15. Hastaların İKT rejimlerine göre genel sağkalım grafiği ($p=0,018$).



Şekil 4.3.16. Hastaların İKT rejimlerine göre hastalısız sağkalım grafiği ($p=0,007$).



Şekil 4.3.17. Hastaların KRT rejimlerine göre genel sağkalım grafiği ($p < 0,001$).



Şekil 4.3.18. Hastaların KRT rejimlerine göre hastaliksız sağkalım grafiği ($p = 0,007$).

4.3.1. Genel Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analizler

Genel sağkalım için tek değişkenli analizde $p < 0,20$ olarak değerlendirilen tanı yaşı, performans skoru, primer tümör lokalizasyonu, T, N ve TNM evresi, ekstrakapsüler uzanım durumu, İKT ve KRT rejimi değişkenleri Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Değişken seçim kriteri olarak Backward Lojistik Regresyon metodu kullanılmış olup son adımda modelde kalan değişkenler Tablo 4.3.1.'de gösterilmiştir. Sonuçlar Hazard oranı (HR) ve %95 GA ile verilmiştir.

Tablo 4.3.1. Genel sağkalım ile ilgili çok değişkenli analizler.			
Değişken	HR	%95 GA	p
ECOG Skoru			
ECOG 0			ref.
ECOG 1-4	2,817	1,707-4,647	<0,001*
Primer Tümör Lokalizasyonu			
Nazal kavite ve paranasal sinüsler			ref.
Oral Kavite	2,410	0,317-18,345	0,396
p16 + Orofarenks	1,621	0,155-16,959	0,687
p16- Orofarenks	7,401	0,657-83,359	0,105
Hipofarenks	2,863	0,352-23,282	0,325
Supraglottik Larenks	0,766	0,093-6,330	0,805
Glottik Larenks	2,305	0,283-18,770	0,435
Subglottik Larenks	3,847	0,226-65,471	0,352
PBK	0,000	0,000-4,641E+265	0,974
Tümör T Evresi			
T1 + T2			ref.
T3	1,351	0,579-3,152	0,486
T4	2,087	0,956-4,557	0,045
Tümör N Evresi			
N0			ref.
N1	1,474	0,185-11,746	0,714
N2	4,214	0,562-31,582	0,162
N3	54,104	4,901-597,273	0,001*
EKU			
Yok			ref.
Var	10,303	2,584-41,071	0,001*

HR: Hazard oranı, GA:Güven Aralığı, N/A: Hesaplanamadı, ref: referans, EKU:ekstrakapsüler uzanım

T4 tümörü olan hastaların ölüm riski T1-T2 tümörü olan hastalara göre 2,07 kat daha fazladır (HR:2,087 95 GA:0,956-4,557, p=0,045).

ECOG performans skoru 1-4 arasında değerlendirilmiş grubun ölüm riski ECOG skoru sıfır olarak değerlendirilen gruba göre 2,817 kat daha yüksektir (HR:2,817 %95 GA:1,707-4,647, p<0,001).

N3 hastalığı olan grubun N0 hastalığa olan gruba göre ölüm riski 54,104 kat artmıştır (HR:54,104 %95 GA:4,901-597,273 p=0,001).

Ekstrakapsüler uzanım görülen grubun ölüm riski ekstrakapsüler uzanım gözlenmeyen gruba göre 10,303 kat artmıştır (HR:10,303 %95 GA: 2,584-41,071 p=0,001).

4.3.2. Hastalısız Sağkalım İçin Çok Değişkenli Analizler

Hastalısız sağkalım için tek değişkenli analizde p<0,20 olarak değerlendirilen tanı yaşı, performans skoru, eşlik eden kronik hastalık varlığı, T, N ve TNM evresi, erken evre hastalar için tedavi yaklaşımı, İKT ve KRT rejimi değişkenleri Cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Değişken seçim kriteri olarak Backward Lojistik Regresyon metodu kullanılmış olup son adımda modelde kalan değişkenler Tablo 4.3.2.'de gösterilmiştir. Sonuçlar Hazard oranı (HR) ve %95 GA ile verilmiştir.

Tablo 4.3.2. Hastalısız sağkalım ile ilgili çok değişkenli analizler.			
Değişken	HR	%95 GA	p
Tanı Yaşı			
<65 yaş			ref.
≥ 65 yaş	1,085	0-4 951,177	0,562
ECOG Skoru			
ECOG 0			ref.
ECOG 1-4	19,262	0,010-37.388,218	0,444
Eşlik Eden Kronik Hastalık			
Yok			ref.
Var	0,006	0,000-9,258E+11	0,757

Tablo 4.3.2. Hastaliksız sağkalım ile ilgili çok değişkenli analizler (Devamı).

Değişken	HR	%95 GA	p
Erken Evre için Tedavi Yaklaşımı			
Cerrahi ve Adjuvan KRT			ref.
Larenks Koruyucu Cerrahi ve KRT	0,208	0,14-3,057	0,252
KRT Rejimleri			
Haftalık sisplatin ve RT			ref.
Haftalık karboplatin ve RT	144.936,807	0-6,382E+26	0,559
Haftalık setuksimab ve RT	0,003	0-2,413E+240	0,984
21 günde bir yüksek doz sisplatin ve RT	0	0-2,237E+97	0,939
HR: Hazard oranı, GA:Güven Aralığı, N/A: Hesaplanamadı, ref: referans, EKU:ekstrakapsüler uzanım			

Değişkenler kategorileriyle birlikte incelendiğinde hastaliksız sağkalım için çoklu değişken analizinde anlamlı risk saptanmamıştır (Bkz. Tablo 4.3.2.)

5. TARTIŞMA

Baş-boyun kanserleri tüm dünyada artan insidansları ve yüksek mortalite oranları nedeniyle önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle klinikopatolojik yanıtı etkileyebilecek prognostik faktörlerin belirlenmesi elzemdir. Bu retrospektif çalışmada erken evre ve lokal ileri evre yassı hücreli baş-boyun kanserlerinde klinikopatolojik yanıtı etkileyebilecek hasta, tümör ve tedavi ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışma hastalarını 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 tarihleri arasında tek merkezde izlenmiş erken ve lokal ileri evre yassı hücreli baş boyun kanseri olguları oluşturmaktadır. Çalışmaya 296 hasta dahil edilmiş olup [erkek, n=229 (%77,4) ve kadın, n=67 %22,6)] hastaların ortanca tanı yaşı 58 (21-87) olarak saptanmıştır. Erkek hastaların kadın hastalara oranı 3,4/1 olarak saptanmış olup kadın erkek dağılımı GLOBOCAN 2020 verileriyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Kadınlarda en yaygın izlenen lokalizasyonlar azalan sıklıkla oral kavite, orofarenks ve hipofarenks olarak görülmüşken erkeklerde en yaygın izlenen lokalizasyonlar sırasıyla larenks, oral kavite ve hipofarenks olmuştur. Bu noktada çalışma verileri GLOBOCAN 2020 verileriyle uyumlu olarak değerlendirilmiştir (36). Çalışma hastalarında supraglottik ve glottik larenks kanserleri erkeklerde daha sık saptanırken kadınlarda oral kavite kanserleri daha sık olarak izlenmiştir.

Hastaların tanı yaşı ortancası 58 olarak saptanmış olup kadınlarda ortanca tanı yaşı 56 iken erkeklerde 60 olarak saptanmıştır. Larenks karsinomlarında ortalama tanı yaşı 61 olarak saptanmışken orofarenks kanserlerinde 56 olarak görülmüştür; ancak aradaki bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiş olup bu bulgunun nedeninin orofarenks hasta grubunda yalnız on beş hasta olması nedeniyle olduğu ön planda düşünülmüştür. Bu durum çalışmanın kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır.

Hastaların sigara kullanımları değerlendirildiğinde larenks karsinomu ile primeri bilinmeyen karsinomlar hariç diğer gruplar arasında sigara kullanımı açısından

istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. Alkol tüketimi ile primer tümör lokalizasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Hastaların genel sağkalım ortancası 45 ay olarak saptanmış olup hastalısız sağkalım ortancası 34 ay olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle tek değişkenli analizde 3 yıllık OS ve DFS verileri gösterilmiştir. Hastaların 3 yıllık genel sağkalım oranı %57,7 olup 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı %39,6 olarak saptanmıştır. Yücel ve arkadaşlarının tek merkezli çalışmalarında ise 3 yıllık genel sağkalım oranı %59 olarak saptanmışken hastalısız sağkalım oranı %53 olarak saptanmıştır (138).

Primer tümör lokalizasyonuna göre ise çalışma sonucunda 3 yıllık genel sağkalım oranları nazal kavite ve paranasal sinüs kanserleri için %66,7; oral kavite kanserleri için %56,9; p16 pozitif orofarenks kanserleri için %43,0; p16 negatif orofarenks kanserleri için %37,5; hipofarenks karsinomları için %39; supraglottik larenks karsinomları için %69,5; glottik larenks karsinomları için %57; primeri bilinmeyen karsinomları içinse %83,3 olarak bulunmuştur; ancak primer tümör lokalizasyonu ile genel sağkalım arasında tek değişkenli analizde anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,067$). Güney Afrika'da sekiz merkez ve dört ülkede baş-boyun kanseri tanımlı hastalarla yapılan InterCHANGE çalışmasında ise primer tümör lokalizasyonuna göre 3 yıllık genel sağkalım oranı larenks kanseri için %56, hipofarenks kanseri için %37,8, oral kavite karsinomları için %54,7; orofarenks karsinomları için %48 olarak ortaya konulmuştur (139) Yücel ve arkadaşlarının çalışmasında ise larenks ve hipofarenks kanserlerinin 3 yıllık genel sağkalımı %57; paranasal sinüs karsinomlarının %25, oral kavite ve orofarenks karsinomlarının ise %40 olarak bulunmuştur (138). Bulgulardaki bu temel farklılığın nedeninin tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasındaki hasta sayısı farkı olduğu düşünülmektedir.

Çok merkezli RARECARE çalışmasında ise primer tümör lokalizasyonuna göre beş yıllık genel sağkalım oranları larenks kanseri için %61; oral kavite, orofarenks, hipofarenks kanserleri için sırasıyla %49, %41 ve %25 olarak değerlendirilmiştir (140).

Çok değişkenli analizde ise primer tümör lokalizasyonları ile ölüm riski açısından anlamlı risk artışı gösterilememiştir. Cadoni ve arkadaşlarının İtalya'da tek merkezli retrospektif çalışmasında ise erken evrelerde tümör lokalizasyonuna göre sağkalım açısından fark bulunmadığı; ancak ileri evre larenks kanserinin sağkalımının oral kavite kanserine göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (141).

Çalışma sonucunda primer tümör lokalizasyonu ile hastalısız sağkalım arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Literatürde kadınlarda prognozun daha iyi olduğunu belirten çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda kadın ve erkeklerin genel sağkalım ve hastalısız sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (kadınlarda 3 yıllık OS %51; erkeklerde %60,1 $p=0,274$; kadınlarda 3 yıllık DFS %33,4 erkeklerde %41,7, $p=0,220$ olarak saptandı.). (142).

Literatürde tanı yaşının önemli bir prognostik gösterge olduğunu ortaya koyan pek çok çalışma mevcuttur. Vaccher ve arkadaşları çalışmalarında 75 yaşın altında tanı alan baş-boyun karsinomu olgularının 5 yıllık genel sağkalım oranının %44 iken 75 yaşın üzerinde tanı alan olguların 5 yıllık genel sağkalım oranının %31 olduğunu ortaya koymuştur ($p<0,05$) (143). Benzer şekilde Cadoni ve arkadaşları da yaşla birlikte sağkalımın azaldığını göstermiştir (HR:1,04; %95 GA:1,02-1,05; $p<0,05$) (141). Çalışmamızda 65 yaşın altında tanı alan grubun 3 yıllık genel sağkalım oranı %66,1 olarak bulunmuşken 65 yaş ve üzeri tanı alan hastaların 3 genel sağkalım oranının %43,2 olduğu gösterilmiştir ($p=0,003$). Benzer şekilde ileri yaşta tanı alan grubun hastalısız sağkalımı da tek değişken analizinde daha kısa olarak değerlendirilmiş; ancak çok değişkenli analizde anlamlı bir risk artışı gösterilememiştir.

Correa ve arkadaşları çalışmalarında ECOG 2-4 olarak değerlendirilen hastaların ölüm riskinin ECOG 0-1 olarak değerlendirilen hastalara göre 1.879 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (HR:1.879 %95 GA:1.162-3.038) (144). Çalışmamızda ECOG performans skorunun 1-4 arasında olmasının diğer faktörlerden bağımsız olarak ECOG skoru 0 olarak değerlendirilmiş olan hastalara göre ölüm riskini 2,817 kat arttırdığı

gösterilmiştir (HR:2,817 %95 GA:1,707-4,647, $p<0,001$). ECOG perfomans skorunun 1-4 arasında olmasının tek değişken analizinde daha kısa DFS ile ilişkili olduğu gösterilmiş olsa da çok değişkenli analizde anlamlı risk artışı gösterilememiştir.

Chen ve arkadaşları lokal ileri evre 182 larenks kanseri tanılı olguyla yaptıkları çalışmalarında eşlik eden komorbidite varlığını bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (145). Yücel ve arkadaşları, çalışmalarında komorbidite varlığının daha kısa hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir (138). Çalışmamızda ise komorbidite varlığı ile prognostik bir faktör olarak ele alınmış; ancak genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım açısından anlamlı sonuç elde edilmemiştir.

Literatürde sigara kullanımının baş-boyun kanserlerinde kötü prognozla ilişkili olduğunu ortaya koyan pek çok sayıda çalışma mevcuttur. Sharp ve arkadaşları çalışmalarında aktif sigara içenlerin hiç sigara içmeyenlere göre ölüm riskinin 1,36 kat daha fazla olduğunu saptamıştır (HR:1,36 %95 GA:1,21-1,53 $p<0,01$) (146). Çalışmamızda ise tek değişkenli analizde sigara kullanımı ile sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Literatürde alkol tüketimi ile baş-boyun kanserinde sağkalım ilişkisi açısından sonuçlar çelişkilidir; ancak Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir meta-analiz sonucunda alkol tüketenlerin hiç alkol kullanmamış baş-boyun kanseri olgularına göre ölüm risklerinin 2,01 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (147). Alkol tüketiminin radyoterapi ile izlenen hastalarda daha kısa sağkalımla ilişkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (148). Çalışmamızda alkol tüketen hastaların daha kısa genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları olduğu gösterilmiş; ancak bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmada prognoza etki edebilecek tümör ilişkili faktörler arasında ise; primer tümör lokalizasyonu, tümör farklılaşma düzeyi, lenfovasküler invazyon varlığı, ekstrakapsüler uzanım varlığı, T, N ve TNM evresi değerlendirilmiştir.

T evresine göre hastalar arasında genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranları açısından anlamlı fark saptandı. T4 tümörü olan hastaların T1-T2 tümörü olan hastalara

göre ölüm riskinin 2,087 daha fazla olduğu saptandı (HR:2,07 %95 GA:0,956-4,557, p=0,045). Correa ve arkadaşları, çalışmalarında T3-T4 tümörü olan hastaların T1-T2 tümörü olan hastalara göre 1,665 kat daha fazla ölüm riskine sahip olduğunu ortaya koymuştur (HR:1,665 %95 GA:1,035-2,680, p=0,036) (144).

Çalışmamızda T4 tümörü olan hastaların T1-T2 ve T3 tümörü olan hastalara göre anlamlı olarak daha kısa hastaliksız sağkalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir; ancak çoklu değişken analizinde anlamlı risk artışı saptanmamıştır.

Sharp ve arkadaşları az farklılaşmış/indiferansiye hastaların ölüm riskinin iyi diferansiye hastalara göre 2,28 kat arttığını ortaya koymuştur (HR:2,28 %95 GA:1,98-2,63 p<0,01) (146). Çalışmamızda ise kötü/indiferansiye hastalığı olan hastaların hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranlarının azaldığı gösterilmiş ancak bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Mamelle ve arkadaşları çalışmalarında 4 veya daha fazla pozitif lenf nodu olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranının %15 iken 1 pozitif lenf nodu olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranının %50,3 olduğunu ortaya koymuştur. Aradaki bu farkı istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirmişlerdir (p<0,001). Aynı çalışmada ektrakapsüler uzanımı olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı %27,3 olarak değerlendirilmişken ektrakapsüler uzanımı olmayan grubun 5 yıllık genel sağkalım oranı %71,1 olarak saptanmıştır (149).

Çalışmamızda N3 hastalığı olan grubun N0 hastalığı olan gruba göre ölüm riskinin 54,104 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (HR:54,104 %95 GA:4,901-597,273 p=0,001). Ektrakapsüler uzanım görülen grubun ölüm riski ektrakapsüler uzanım gözlenmeyen gruba göre 10,303 kat artmıştır (HR:10,303 %95 GA: 2,584-41,071 p=0,001). Çalışmamızda N evresi ile hastaliksız sağkalım arasında tek değişken analizinde anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0,143).

İleri evre kötü prognozla ilişkisi en iyi bilinen faktörlerden biridir. Sharp ve arkadaşları, TNM evresine göre Evre III hastaların Evre I hastalara oranla ölüm riskinin 3,52 kat daha fazla olduğunu; yine Evre IV hastaların ölüm riskinin Evre I hastalara göre 6,05 kat arttığını saptamıştır (146).

Çalışmamızda Evre IV hastalığa sahip olan hastaların Evre III hastalığa sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa genel sağkalıma sahip oldukları değerlendirilmiştir (p=0,010).

Cadoni ve arkadaşları Evre III-IV baş-boyun kanseri ile izlenen hastaların Evre I-II hastalara göre ölüm riskinin 2,00 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (HR:2,00 %95 GA:1,41-2,84 p<0,05) (141).

Çalışmamızda lenfovasküler invazyonu olan hastaların daha kısa genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarına sahip olduğu gösterilmiş; ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmemiştir. Oysa lenfovasküler invazyon varlığı literatürde iyi tanımlanmış bir kötü prognoz faktörüdür (150).

Baş-boyun kanserlerinde hasta ve tümör ilişkili prognostik faktörler oldukça iyi tanımlanmış olsa da özellikle ülkemiz literatüründe tedavi ile ilişkili olabilecek faktörleri analiz eden çalışma sayısı oldukça azdır.

Çalışmamıza dahil edilen 19 erken evre baş-boyun karsinomu tanılı hastanın 9'u (%47,4) larenks koruyucu cerrahi ve KRT ile takip edilmişken 9'u (%47,4) konservatif cerrahi ve adjuvan KRT ile izlenmiştir. 1 hastaya (%5,3) ise yalnız konservatif cerrahi uygulanmıştır. Erken evre hastalarda tedavi modalitesi seçiminde primer tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Hipofarenks ve larenks yerleşimli tüm tümörlerde larenks koruyucu cerrahi tercih edilmişken erken evre oral kavite kanserlerinin %85,7'sinde konservatif cerrahi ve adjuvan KRT yaklaşımı tercih edilmiştir. Erken evre oral kavite ve larenks karsinomu tanılı çalışma hastalarında bu fark çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

Literatürde ise erken evre baş-boyun kanseri olgularının cerrahi veya RT modalitelerinden biri seçilerek tedavi edilmesi önerilmektedir (109). Çalışma hastalarında görülen bu farklı sonucun ön planda çalışmaya dahil edilen erken evre hastaların sayısındaki yetersizlik olduğu düşünülmektedir. Bu durum çalışmamızın önemli kısıtlılıklarından birini oluşturmaktadır.

Erken evre baş-boyun kanserlerinde organ koruyucu yaklaşımların yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkileri gösterilmiş olsa da genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerinde konservatif cerrahi yaklaşımına belirgin üstünlüğü gösterilmemiştir (109).

Çalışma hastalarımızda larenks koruyucu cerrahi ve KRT yaklaşımında konservatif cerrahi ve KRT yaklaşımına göre daha iyi 3 yıllık genel sağkalım oranı ve daha kötü 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı görüldüğü saptanmış ancak her iki fark da istatistiksel anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda lokal ileri evre hastalarda ise tedavi modalitesi olarak cerrahi ve adjuvan RT, cerrahi ve adjuvan KRT, definitif KRT ve İKT ve definitif KRT yaklaşımları tercih edilmiştir.

Literatürde ise lokal ileri evre baş boyun kanserlerinde tedavide cerrahi ve adjuvan KRT veya definitif KRT ile izlenmesi önerilmektedir. Lokal ileri evre oral kavite ve larenks kanserlerinde primer tedavi olarak cerrahi önerilmekle birlikte p16 pozitif ve negatif orofarenks kanserlerinde ise RT kontrendikasyonu yoksa ön planda definitif KRT önerilmektedir (109).

Çalışmamızda lokal ileri evre hastalarda definitif KRT, İKT ve definitif KRT ve cerrahi ve adjuvan KRT yaklaşımları arasında genel ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Yüksek doz sisplatin (100 mg/ m²; 21 günde bir uygulanan 3 siklus tedavi rejimi) ve eşlik eden RT, performans durumu uygun hastalarda standart konkomitan KRT yaklaşımıdır. Ancak sisplatin verilemeyen hastalarda alternatif sistemik kemoterapi rejimleri denenmektedir. Haftalık sisplatin (40 mg/ m²/hafta) ve eşlik eden radyoterapi yaklaşımı bu rejimlerden biridir. Sisplatin tolerans edemeyecek hasta gruplarında (kronik

böbrek hasarı, vs.) karboplatinin veya setuksimabın tercih edilmesi sık rastlanılan bir durumdur; ancak definitif tedavide sisplatinli rejimlere göre etkinlikleri daha düşük olarak değerlendirilmiştir (118,119).

Çalışmamızda tanı yaşı 65'in altında olan grupta literatürle uyumlu olarak haftalık sisplatin ve RT yerine haftalık setuksimab ve RT alma riskinin anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır [TRR:0,119; %95 GA:0,053-0,267, $p<0,001$]. ECOG performans skoru sıfır olan grupta da haftalık sisplatin yerine haftalık setuksimab ve RT uygulanma riskinde anlamlı azalma olduğu saptanmıştır (TRR:0,234; %95 GA:0,103-0,532, $p<0,001$).

Çalışmamızda, haftalık setuksimab KRT ile izlenen grup diğer KRT rejimi uygulanan gruplara göre daha kısa genel sağkalıma sahip olarak değerlendirilmiştir. Haftalık setuksimab KRT ile izlenen grup haftalık sisplatin KRT ile izlenen gruba göre daha kısa hastaliksız sağkalıma sahip olarak saptanmıştır.

Haftalık karboplatin KRT ile haftalık sisplatin KRT ve yüksek doz sisplatin KRT grupları arasında genel ve hastaliksız sağkalım arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu nedenle sisplatin verilemeyen hastalarda setuksimab yerine haftalık karboplatin KRT rejiminin tercih edilmesinin genel sağkalım üzerinde olumlu etkisinin olacağı düşünülmektedir.

Randomize kontrollü çalışmalar sonucunda İKT uygulanmasının sağkalım üzerinde anlamlı katkısı olmadığını ortaya konulmuştur (127,129). Ancak organ koruyucu yaklaşımda İKT'ye sıklıkla başvurulabilmektedir. RTOG 91-11 çalışmasında İKT alan gruba göre KRT ile izlenen grupta genel sağkalım daha iyi olduğu gösterilmiştir (151).

Çalışmamızda; İKT ve definitif KRT arasında genel ve hastaliksız sağkalım oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Taksan, platin ve 5-fluorourasil (5-FU) içeren rejimlerin platin ve 5-FU içeren rejimlere üstünlüğü gösterilmiş olup taksan-platin-5-FU İKT'de standart kullanılan tedavi yaklaşımı olarak karşımıza çıkmaktadır (131).

Çalışmamızda; İKT rejimi olarak dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grubun dosetaksel-karboplatin-fluorourasil ve karboplatin-paklitaksel uygulanan gruplara göre anlamlı olarak daha uzun genel ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca İKT rejimi olarak dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grubun karboplatin-paklitaksel uygulanan ve dosetaksel-karboplatin-fluorourasil uygulanan gruplara göre anlamlı olarak daha uzun genel ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızın temel kısıtlılıklarından birini çalışmanın retrospektif olması oluşturmaktadır. Bir diğer önemli kısıtlılık da çalışmanın tek merkezli olması nedeniyle hasta sayısındaki kısıtlılıktır. Özellikle primer tümör lokalizasyonu açısından gruplar arasında hasta sayısı açısından büyük farklılıklar olması önemli bir kısıtlılığa sebep olmaktadır. Ayrıca çalışmanın retrospektif olması nedeniyle tercih edilen tedavi yaklaşımları da yıllar içinde değişkenlik göstermiştir. Bir diğer dezavantaj ise ortanca izlem süresinin nispeten kısa olmasıdır (25 ay).

Bir başka kısıtlılık ise tedavi modalitelerine ikincil gelişebilecek advers olayların çalışma kapsamı dışında bırakılmış olmasıdır; prognostik açıdan advers olayları da inceleyen ve sağkalım üzerindeki etkilerini analiz eden prospektif çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tüm kısıtlılıklarına rağmen ülkemizde erken ve lokal ileri evre baş-boyun kanserleri üzerine yapılmış bu kapsamda bir çalışmanın eksikliği görülmüş olup ülkemiz açısından bu çalışmanın başvuru literatürlerden biri olması hedeflenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Baş-boyun kanserleri tüm dünyada en yaygın görülen yedinci kanserdir ve her yıl neden olduğu 890.000 yeni vaka ve 450.000 ölüm ile önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.

Bu çalışmada hasta, tümör ve tedavi ilişkili prognostik faktörlerin 1 Ocak 2015-1 Ocak 2021 arasında tek merkezde izlenmiş olan 296 erken ve lokal ileri evre nazofarenks dışı baş-boyun kanseri hastasının klinikopatolojik patolojik yanıt üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1. 65 yaşın üzerinde tanı almak daha kısa genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$ ve $p=0,038$)

2. ECOG performans skoru 1-4 arasında değerlendirilen hastalar ECOG performans skoru 0 olarak değerlendirilen hastalara göre daha kısa genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım oranlarına sahiptir ($p<0,001$ ve $p=0,001$).

3. ECOG performans skorunun 1-4 arasında olması diğer faktörlerden bağımsız olarak ECOG skoru 0 olarak değerlendirilmiş olan hastalara göre ölüm riskini 2,817 kat arttırmaktadır (HR:2,817 %95 GA:1,707-4,647, $p<0,001$).

4. İleri tümör T evresi ile daha kısa genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,001$).

5. T4 tümörü olan hastaların T1-T2 tümörü olan hastalara göre ölüm riskinin 2,087 daha fazla olduğu saptandı (HR:2,07 %95 GA:0,956-4,557, $p=0,045$).

6. İleri lenf nodu evresi ile daha kısa genel sağkalım arasında ilişki saptandı ($p=0,010$).

7. N3 hastalığı olan grubun N0 hastalığa olan gruba göre ölüm riskinin 54,104 kat daha fazla olduğu görüldü (HR:54,104 %95 GA:4,901-597,273 $p=0,001$).

8. Ekstrakapsüler uzanım görülen grubun ölüm riski ekstrakapsüler uzanım gözlenmeyen gruba göre 10,303 kat daha fazladır (HR:10,303 %95 GA: 2,584-41,071 p=0,001).

9.Evre IV hastalığa sahip olan hastalar, Evre III hastalığa sahip olan hastalarla karşılaştırıldığında daha kısa genel sağkalıma sahiptir (p=0,017).

10. İKT rejimi olarak dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grup dosetaksel-karboplatin-fluorourasil uygulanan ve karboplatin-paklitaksel uygulanan gruplara göre anlamlı olarak daha uzun genel ve hastaliksız sağkalıma sahiptir.

11. İKT rejimi olarak dosetaksel-sisplatin-fluorourasil uygulanan grup karboplatin-paklitaksel uygulanan ve dosetaksel-karboplatin-fluorourasil uygulanan gruplara göre anlamlı olarak daha uzun genel ve hastaliksız sağkalıma sahiptir.

12. Haftalık setuksimab KRT ile izlenen grup diğer KRT rejimi uygulanan gruplara göre daha kısa genel sağkalıma sahiptir. Haftalık setuksimab KRT ile izlenen grup haftalık sisplatin KRT ile izlenen gruba göre daha kısa hastaliksız sağkalıma sahiptir. Sisplatin verilemeyen hastalarda setuksimab yerine haftalık karboplatin rejiminin tercih edilmesinin genel sağkalım üzerinde olumlu etkisinin olacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. 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.
2. Kanlıada, D. RRM1 ve p53R2 Gen Polimorfizmlerinin Baş-Boyun Kanseri ile İlişkisinin Araştırılması (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi, 2012.
3. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
4. Taberna M, Mena M, Pavon MA, Alemany L, Gillison ML, Mesia R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2386-98.
5. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:49-70.
6. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 93-9
7. Hızal M, Bilgin B, Akıncı MB. Baş-Boyun Kanseriinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J. Med. Oncol-Special Topics.* 2018; 11 (2):89-96
8. Chow LQM. Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(1):60-72.
9. Argiris A, Eng C. Epidemiology, staging, and screening of head and neck cancer. *Cancer Treat Res.* 2003;114:15-60.
10. Taberna M, Mena M, Pavon MA, Alemany L, Gillison ML, Mesia R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2386-98.

11. Hiatt JL, Gartner LP. The Oral Cavity, Palate and Pharynx. Gaucher J, Klingler AM, editors. Textbook of Head and Neck Anatomy. 4th edition. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins; 2010
12. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Stefan C, Voll M, Wesker K et al. THIEME Atlas of anatomy. 4th ed. New York: Thieme Medical Publishers; 2020.
13. Regauer S. Nasopharynx and Waldeyer's Ring. Cardesa A, Slootweg PJ. Pathology of the Head and Neck. Heidelberg: Springer, 2006.
14. Michaels L, Hellquist H. Ear Nose and Throat Histopathology. London: Springer Verlag; 2001.
15. Spiessl B, Beahrs OH, Hermanek P et al. VICC TNM Atlas. Illustrated guide to the TMN/pTNM classification of malignant tumours. Berlin: Springer Verlag; 1992.
16. Thompson LDR. Carcinomas of the Nasopharynx and Oropharynx Histopathology Reporting Guide. Sydney; 2018.
17. Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA: Internal anatomy of the larynx and spread of the cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1989 Mar;98(3):228-34.
18. Armstrong WB, Netterville JL (1995) Anatomy of the larynx, trachea, and bronchi. Otolaryngol Clin N Am 28:685–99.
19. Kınış V. Larenks Kanseri Tümör (T) Evrelemesinde Teşhis Yöntemlerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması. (Tıpta Uzmanlık Tezi). İstanbul: T.C. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi; 2008.
20. Piazza, C., Ribeiro, J. C., Bernal-Sprekelsen, M., Paiva, A., & Peretti, G. (2010). Anatomy and Physiology of the Larynx and Hypopharynx. Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, 461–471.
21. Merati AL, Bielamowicz SA. Textbook of Laryngology. San Diego: Plural Publishing Inc; 2006.

22. Cappello ZJ, Minutello K, Dublin AB. Anatomy, Head and Neck, Nose Paranasal Sinuses. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
23. Scherzad A, Hagen R, Hackenberg S. Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation. J Inflamm Res. 2019;12:309-17.
24. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Stefan C, Voll M, Wesker K et al. THIEME Atlas of anatomy. 4th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 2020.
25. Erişen L. Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Ders Notları. Bursa: Bursa Uludağ Üniversitesi Yayınları; 2003.
26. Grewal JS, Jamal Z, Ryan J. Anatomy, Head and Neck, Submandibular Gland. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
27. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the major salivary glands: anatomy and spatial relationships, pathologic conditions, and pitfalls. Radiographics. 2006;26(3):745-63.
28. Grewal JS, Bordoni B, Shah J, Ryan J. Anatomy, Head and Neck, Sublingual Gland. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
29. Koroulakis A, Jamal Z, Agarwal M. Anatomy, Head and Neck, Lymph Nodes. StatPearls. Treasure Island (FL)2021.
30. Shah JP, Strong E, Spiro RH, Vikram B. Surgical grand rounds. Neck dissection: current status and future possibilities. Clin Bull. 1981;11(1):25-33.
31. Deschler DG, Moore MG, Smith RV, eds. Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification, 4th ed. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation, 2014.
32. Ho FC, Tham IW, Earnest A, Lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence. BMC Cancer. 2012;12:98.

33. Hamoir M, Desuter G, Gregoire V, Reychler H, Rombaux P, Lengele B. A proposal for redefining the boundaries of level V in the neck: is dissection of the apex of level V necessary in mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128(12):1381-3.
34. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
35. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
36. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [04.08.2021].
37. Global Burden of Disease Cancer C, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1749-68.
38. Lin L, Yan L, Liu Y, Yuan F, Li H, Ni J. Incidence and death in 29 cancer groups in 2017 and trend analysis from 1990 to 2017 from the Global Burden of Disease Study. *J Hematol Oncol.* 2019;12(1):96.
39. Auperin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol.* 2020;32(3):178-86.
40. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(29):3235-42.

41. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1462-75.
42. Taberna M, Mena M, Pavon MA, Alemany L, Gillison ML, Mesia R. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(10):2386-98.
43. Simard EP, Torre LA, Jemal A. International trends in head and neck cancer incidence rates: differences by country, sex and anatomic site. *Oral Oncol.* 2014;50(5):387-403.
44. Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):379-96.
45. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
46. Heath S, Willis V, Allan K, Purdie K, Harwood C, Shields P, et al. Clinically significant human papilloma virus in squamous cell carcinoma of the head and neck in UK practice. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2012;24(1):e18-23.
47. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2011. 2014; based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/. [03.08.2021]
48. Voltzke KJ, Lee YA, Zhang ZF, Zevallos JP, Yu GP, Winn DM, et al. Racial differences in the relationship between tobacco, alcohol, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis of US studies in the INHANCE Consortium. *Cancer Causes Control.* 2018;29(7):619-30.
49. D'Souza G, Cullen K, Bowie J, Thorpe R, Fakhry C. Differences in oral sexual behaviors by gender, age, and race explain observed differences in prevalence of oral human papillomavirus infection. *PLoS One.* 2014;9(1):e86023.

50. Boing AF, Antunes JL, de Carvalho MB, et al. How much do smoking and alcohol consumption explain socioeconomic inequalities in head and neck cancer risk? *J Epidemiol Community Health* 2011;65(8):709–14.
51. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1125-39.
52. Schwartz SR, Yueh B, McDougall JK, et al. Human papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population-based study. *Otolaryngol. Head Neck Surg* 2001;125(1):1–9.
53. Hızal M, Bilgin B, Akıncı MB. Baş-Boyun Kanserlerinde Epidemiyoloji, Etiyoloji ve Evreleme. *Türkiye Klinikleri J. Med. Oncol-Special Topics*. 2018; 11 (2):89-96
54. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-89.
55. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.
56. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol*. 2013;178(5):679-90.
57. Di Credico G, Edefonti V, Polesel J, Pauli F, Torelli N, Serraino D, et al. Joint effects of intensity and duration of cigarette smoking on the risk of head and neck cancer: A bivariate spline model approach. *Oral Oncol*. 2019;94:47-57.

58. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra Dos Santos A, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):835-45.
59. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol*. 1995;31B(5):301-9.
60. Wyss AB, Hashibe M, Lee YA, Chuang SC, Muscat J, Chen C, et al. Smokeless Tobacco Use and the Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis of US Studies in the INHANCE Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016;184(10):703-16.
61. IARC Working Group. (1988). Alcohol drinking. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
62. Marron M, Boffetta P, Zhang ZF, Zaridze D, Wunsch-Filho V, Winn DM, et al. Cessation of alcohol drinking, tobacco smoking and the reversal of head and neck cancer risk. *Int J Epidemiol*. 2010;39(1):182-96.
63. IARC Working Group. (2012). Consumption of alcoholic beverages. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
64. Garro AJ, Espina N, Farinati F, Salvagnini M. The effects of chronic ethanol consumption on carcinogen metabolism and on O6-methylguanine transferase-mediated repair of alkylated DNA. *Alcohol Clin Exp Res*. 1986;10(6 Suppl):73S-7S.
65. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(8):599-612.
66. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149-56.
67. Morshed K, Polz-Gruszka D, Szymanski M, Polz-Dacewicz M. Human Papillomavirus (HPV)- structure, epidemiology and pathogenesis. *Otolaryngol Pol*. 2014;68(5):213-9.

68. Bravo IG, Felez-Sanchez M. Papillomaviruses: Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evol Med Public Health*. 2015;2015(1):32-51.
69. Kostareli E, Holzinger D, Hess J. New Concepts for Translational Head and Neck Oncology: Lessons from HPV-Related Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas. *Front Oncol*. 2012;2:36.
70. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F34-54.
71. IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. *Monograph 2007*; 89: 223–276.
72. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(29):3235-42.
73. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol*. 2011;29(32):4294-301.
74. de Sanjose S, Serrano B, Tous S, Alejo M, Lloveras B, Quiros B, et al. Burden of Human Papillomavirus (HPV)-Related Cancers Attributable to HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52 and 58. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4):pky045.
75. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:49-70.
76. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2001;344(15):1125-31.
77. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9-22.

78. McLaughlin-Drubin ME, Park D, Munger K. Tumor suppressor p16INK4A is necessary for survival of cervical carcinoma cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(40):16175-80.
79. Pannone G, Rodolico V, Santoro A, Lo Muzio L, Franco R, Botti G, et al. Evaluation of a combined triple method to detect causative HPV in oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: p16 Immunohistochemistry, Consensus PCR HPV-DNA, and In Situ Hybridization. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:4.
80. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363(1):24-35.
81. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007;121(8):1813-20.
82. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, Bosman F, Kehoe S, Kossary C, et al. The TNM classification of malignant tumours-towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-51.
83. Rietbergen MM, Snijders PJ, Beekzada D, Braakhuis BJ, Brink A, Heideman DA, et al. Molecular characterization of p16-immunopositive but HPV DNA-negative oropharyngeal carcinomas. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2366-72.
84. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: a systematic review and metaanalysis. *Int J Cancer* 2017; 140(5): 1186–1198.
85. Freedman ND, Park Y, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Int J Cancer* 2008;122(10):2330-6.

86. Boeing H, Dietrich T, Hoffmann K, Pischon T, Ferrari P, Lahmann PH, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of cancer of the upper aero-digestive tract: the prospective EPIC-study. *Cancer Causes Control* 2006;17(7): 957-69.
87. Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control*. 2012;23(1):69-88.
88. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Turati F, Serraino D, Matsuo K, et al. Natural vitamin C intake and the risk of head and neck cancer: A pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer*. 2015;137(2):448-62.
89. Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Ferraroni M, Turati F, Serraino D, et al. Vitamin E intake from natural sources and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Br J Cancer*. 2015;113(1):182-92.
90. Galeone C, Edefonti V, Parpinel M, Leoncini E, Matsuo K, Talamini R, et al. Folate intake and the risk of oral cavity and pharyngeal cancer: a pooled analysis within the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Int J Cancer*. 2015;136(4):904-14.
91. Vaughan TL, Stewart PA, Teschke K, Lynch CF, Swanson GM, Lyon JL, et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000;57(6):376-84.
92. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol* 2004;159(12):1117-30.
93. Maier H, De Vries N, Snow GB. Occupational factors in the aetiology of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991;16(4): 406-12

94. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, Thomas DB. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 1997;54(9):692-5.
95. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 2005;116(3): 451-7.
96. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(1):9-22.
97. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th ed. International agency for research on Cancer (IARC), Lyon, 2017.
98. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:49-70.
99. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, Bossen EH. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986;17(11):1158-66.
100. Brennan M, Migliorati CA, Lockhart PB, Wray D, Al-Hashimi I, Axell T, et al. Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;103 Suppl:S19 e1-2.
101. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res*. 2000;6(5):1702-10.
102. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-75.

103. Alho OP, Teppo H, Mantyselka P, Kantola S. Head and neck cancer in primary care: presenting symptoms and the effect of delayed diagnosis of cancer cases. *CMAJ*. 2006;174(6):779-84.
104. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-75.
105. Senft A, de Bree R, Hoekstra OS, et al. Screening for distant metastases in head and neck cancer patients by chest CT or whole body FDG-PET: a prospective multicenter trial. *Radiother Oncol*. 2008;87(2):221-229.
106. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, Rahman JK, Robinson M, Hartley AG, et al. PET-CT Surveillance versus Neck Dissection in Advanced Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444-54.
107. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
108. Eskander A, Irish J, Groome PA, Freeman J, Gullane P, Gilbert R, et al. Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system. *Laryngoscope*. 2014;124(9):2081-8.
109. Machiels JP, Rene Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1462-75.
110. Huang SH, Hahn E, Tsang RK, Chen ZJ, O'Sullivan B. The interplay of IMRT and transoral surgery in HPV-mediated oropharyngeal cancer: Getting the balance right. *Oral Oncol*. 2018;86:171-80.

111. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, et al. Analysis of sentinel node biopsy combined with other diagnostic tools in staging cN0 head and neck cancer: a diagnostic meta-analysis. *Head Neck*. 2016;38(4):628-634.
112. Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2777-2784.
113. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1221-1237.
114. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, et al. GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol*. 2009;91(2):150-156.
115. Wong RJ, Shah JP. The role of the head and neck surgeon in contemporary multidisciplinary treatment programs for advanced head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;18(2):79-82.
116. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92(1):4-14.
117. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): a comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol*. 2011;100(1):33-40.
118. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:92-8.
119. Adelstein D, Gillison ML, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw* 2017; 15:761-70.

120. Bauml JM, Vinnakota R, Anna Park YH, et al. Cisplatin every 3 weeks versus weekly with definitive concurrent radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:490-7.
121. Noronha V, Joshi A, Patil VM, et al. Once-a-week versus once-every-3-weeks cisplatin chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: a phase III randomized noninferiority trial. *J Clin Oncol* 2018; 36:1064-72.
122. Guan J, Li Q, Zhang Y, et al. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *Oncotarget* 2016; 7:7110-9.
123. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393:51-60.
124. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, noninferiority trial. *Lancet* 2019; 393:40-5
125. O'Sullivan B, Huang SH, Siu LL, et al. Deintensification candidate subgroups in human papillomavirus-related oropharyngeal cancer according to minimal risk of distant metastasis. *J Clin Oncol*. 2013;31(5):543-550.
126. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3582-3589.
127. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2735-2743.
128. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol*.2017;28(9):2206-2212.

129. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-225.
130. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(7):845-852.
131. Vermorcken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-1704.
132. Mehanna H, Wong WL, McConkey CC, et al. PET-CT surveillance versus neck dissection in advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2016;374(15):1444-1454
133. Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(1):3-11.
134. Rosenthal DI, Mohamed ASR, Garden AS, et al. Final report of a prospective randomized trial to evaluate the dose-response relationship for postoperative radiation therapy and pathologic risk groups in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(5):1002-1011.
135. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-1952.
136. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-1944.
137. Young J, Badgery-Parker T, Dobbins T, Jorgensen M, Gibbs P, Faragher I, et al. Comparison of ECOG/WHO performance status and ASA score as a measure of functional status. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(2):258-64.

138. Yücel B, Eren MF, et al. Prognosis in head and neck cancer: the importance of the patient-, and treatment-related factors. *J Med Updates* 2013;3(3):109-115.
139. Abrahao R, Perdomo S, Pinto LFR, Nascimento de Carvalho F, Dias FL, de Podesta JRV, et al. Predictors of Survival After Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in South America: The InterCHANGE Study. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:486-99.
140. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, et al. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1022-39.
141. Cadoni G, Giraldi L, Petrelli L, Pandolfini M, Giuliani M, Paludetti G, et al. Prognostic factors in head and neck cancer: a 10-year retrospective analysis in a single-institution in Italy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017;37(6):458-66.
142. Seidl D, Janssen S, Strojjan P, Bajrovic A, Schild SE, Rades D. Prognostic Factors After Definitive Radio(Chemo)Therapy of Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2523-6.
143. Vaccher E, Talamini R, Franchin G, Tirelli U, Barzan L. Elderly head and neck (H–N) cancer patients: a monoinstitutional series. *Tumori* 2002;88:63–6.
144. Correa GT, Bandeira GA, Cavalcanti BG, Santos FB, Rodrigues Neto JF, Guimaraes AL, et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer*. 2012;20(11):2679-85.
145. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:566-72.
146. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(11):2579-90.

147. Li Y, Mao Y, Zhang Y, Cai S, Chen G, Ding Y, et al. Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol.* 2014;50(4):269-75.
148. Fortin A, Wang CS, Vigneault E. Influence of smoking and alcohol drinking behaviors on treatment outcomes of patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1062-9.
149. Mamelle G, Pampurik J, Luboinski B, Lancar R, Lusinchi A, Bosq J. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Surg.* 1994;168(5):494-8.
150. Zhang J, Lin H, Jiang H, Jiang H, Xie T, Wang B, Huang X, Lin J, Xu A, Li R, Zhang J, Yuan Y. A key genomic signature associated with lymphovascular invasion in head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer.* 2020; 20:266.
151. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.

