



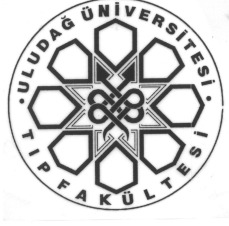
**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**NEOADJUVAN 5-FLUOROURASİL BAZLI KEMOTERAPİ ALAN BAŞ VE  
BOYUN KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖRAL TİMİDİLAT SENTETAZ  
EKSPRESYONUNUN KEMOTERAPİ YANITI  
VE SAĞKALIMA OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa – 2007**



**T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIBBİ ONKOLOJİ BİLİM DALI**

**NEOADJUVAN 5-FLUOROURASİL BAZLI KEMOTERAPİ ALAN BAŞ VE  
BOYUN KANSERLİ HASTALARDA TÜMÖRAL TİMİDİLAT SENTETAZ  
EKSPRESYONUNUN KEMOTERAPİ YANITI  
VE SAĞKALIMA OLAN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Hasan AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**Danışman: Prof. Dr. Osman MANAVOĞLU**

**Bursa – 2007**

## İÇİNDEKİLER

<b>Türkçe Özet</b>	.....	<b>ii-iv</b>
<b>İngilizce Özet</b>	.....	<b>v-vii</b>
<b>Giriş ve Amaç</b>	.....	<b>1-18</b>
<b>Gereç ve Yöntem</b>	.....	<b>19-21</b>
<b>Bulgular</b>	.....	<b>22-27</b>
<b>Tartışma ve Sonuç</b>	.....	<b>28-32</b>
<b>Kaynaklar</b>	.....	<b>33-45</b>
<b>Özgeçmiş</b>	.....	<b>46</b>
<b>Teşekkür</b>	.....	<b>47</b>

## ÖZET

Baş ve boyun kanserleri dünyada beşinci en sık, orta asyada ise en sık görülen kanser türünü oluşturmaktadır. Bu kanserlerin standart tedavisinde cerrahi ve radyoterapi sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu tedavi yöntemleri sonucunda genellikle önlenemeyen estetik ve fonksiyonel bozukluklar oluşmakta ve hastanın yaşam kalitesi önemli ölçüde bozulmaktadır. Öte yandan organ koruyucu amaçlı diğer tedavi yöntemleri sayesinde total larenjektomi gerektiren cerrahi uygulamalar, bir grup hastada sağkalıma olumsuz etki göstermeksizin gereksiz kılınabilmiştir. Organ koruyucu protokollerde en sık uygulanan şemalardan birisi hastaya öncelikle 2-3 siklus gibi belirli bir sayıda kemoterapiyi uygulamak ve sonrasında cevap araştırması yaparak cevaplı hastalarda küratif radyoterapi/kemoradyoterpi uygulamak şeklindedir.

Kemoterapide kullanılan antikanser ajanların başında 5-fluorourasil (5-FU) gelmektedir. 5-FU baş ve boyun kanserleri, gastrointestinal sistem kanserleri başta olmak üzere birçok kansere karşı etkilidir ve etkisini öncelikle DNA sentezi için hız kısıtlayıcı enzim olan timidilat sentetaz'a bağlanmak yoluyla gerçekleştirmektedir. Baş ve boyun kanserlerinde 5-FU'in cisplatinle veya cisplatin ve dosetaksel kombinasyonu ile birlikte kullanımı lokal ileri ve metastatik hastalarda en sık kullanılan tedavi rejimini oluşturmaktadır. Bu tedavilerle öncesinde tedavi almamış hastalarda %70'e varan patolojik tam cevap ve %90'a varan tümör regresyonu oranları elde edilebilmektedir.

Organ koruyucu protokollerde de ilacın sık olarak kombinasyonlara dahil edildiği bilinmektedir. Bu nedenle organ koruyucu yaklaşımlardan daha fazla yarar görebilecek hastaların seçimi, ilaca daha çok cevap verebilecek grupla paralel görülmektedir. Ancak henüz literatürde indüksiyon tedavisine cevapla hastaya ait klinikopatolojik verilerin ilişkisi tam bir netliğe kavuşmamıştır.

Literatüre bakıldığında timidilat sentetaz enzim düzeyi ile kanserlerin metastaz durumu, evresi, prognostik önemi, tedaviye yanıtları, progresyon zamanı, genel sağkalım ve hastalısız sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma göze çarpmaktadır. Genel olarak çoğu kolorektal kanserlerde yapılan bu çalışmalarda yüksek timidilat sentetaz ekspresyonu ile kötü prognostik bir ilişki saptanmıştır. Ancak baş ve boyun kanserlerinde çalışmalar oldukça sınırlıdır. Bu nedenle çalışmamızda retrospektif olarak neoadjuvan 5-fluorourasil bazlı kemoterapi alan yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinde tümör dokusu timidilat sentetaz ekspresyonu ile kemoterapiye yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya 22 hasta dahil edilmiş ve bu hastalara ait biyopsilerin parafin bloklarından kesitler alınarak immünohistokimyasal yöntemlerle timidilat sentetaz ekspresyonu belirlenmiştir. Elde edilen veriler, hastaya ait demografik özellikler, tedavi yanıtı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım verileri göz önünde tutularak karşılaştırılmıştır.

Çalışma sonucunda timidilat sentetaz ekspresyonu negatif olan grupta progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu, fakat genel sağkalım açısından timidilat sentetaz negatif grupla elde edilen daha uzun sağkalım süresinin (129,62 haftaya 84,78 hafta) istatistiksel olarak sınırda anlamlılık gösterdiği ( $p=0,062$ ) saptandı. Timidilat sentetaz ekspresyonu ile kemoterapi yanıtı arasında ilişki ise saptanmadı.

Sonuç olarak yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinde timidilat sentetaz over ekspresyonu progresyonsuz sağkalımı azaltmakta, timidilat sentetaz over ekspresyonunun genel sağkalımı olumsuz yönde etkileyebileceğine ilişkin dolaylı veriler elde edilmiştir, ancak bu konuda kesin sonuçlara varmak için çok merkezli, geniş kapsamlı ve daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Baş ve boyun kanserleri, timidilat sentetaz, neoadjuvan kemoterapi, 5-fluorourasil.

# **THE EFFECTS OF TUMORAL THYMIDYLATE SYNTHETASE EXPRESSION ON CHEMOTHERAPY RESPONSE AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH HEAD AND NECK CANCER RECEIVING NEOADJUVANT 5-FLUOROURACIL BASED CHEMOTHERAPY**

## **SUMMARY**

Head and neck cancers are fifth most common among the cancers worldwide and most common in Central Asia. Surgery and radiotherapy are frequently used as standard treatments for head and neck cancers. But these treatments produce inevitable functional and esthetic abnormalities and quality of life deteriorates significantly. On the other hand, surgical procedures including total laryngectomy have become inessential in a group of patients without negative survival effects, by the use of organ preservation treatments. One of the most used schemes of organ-sparing protocols is, to administer 2 or 3 course of chemotherapies and after evaluation of response to the therapy, to perform curative radiotherapy/chemotherapy in selected responsive patients.

5-fluorouracil (5-FU) is the leading chemotherapeutic agent among the others in use. 5-FU is efficient against many cancers including gastrointestinal system and head and neck cancers, and mechanism of action is inhibiting the rate-determining step of DNA synthesis by binding thymidylate synthetase. The combination of 5-FU with cisplatin or docetaxel and cisplatin is the treatment of choice for local advanced and metastatic head and neck cancers. Complete histopathological response rates of 70% and tumor regression rates of 90% may be achieved in previously untreated patients by these treatments.

It is known that medical therapies are frequently included in organ-sparing protocols. Selection of patients that will receive more benefits from organ-sparing approaches is parallel with the group of patients which may response medical therapy. But the relationship between response to induction therapy and patient related clinicopathological data has not been clearly elucidated in the literature yet.

In the literature, there are lots of studies drawing attention that investigates the relationship between thymidylate synthase enzyme levels and metastasis, disease stage, prognosis, response to therapy, progression time, general survival and disease-free survival. Generally, in these studies which were mostly conducted on colorectal cancers, a relationship between high thymidylate synthase expression and bad prognosis was suggested. But there is limited data about head and neck cancers. Therefore, in our study we evaluate the relationship between thymidylate synthase expression in tumoral tissue and response to chemotherapy, progression-free survival and general survival in patients with squamose cell head and neck cancer, receiving neoadjuvant 5-fluorouracil based chemotherapy, retrospectively.

22 patients were included in the study and sections from paraffin blocks of the biopsies of these patients were investigated using immunohistochemical techniques to determine thymidylate synthase expression.

The obtained data was compared according to demographic properties, treatment reponses, progression-free survival and general survival of the patients.

We concluded that in the group with negative thymidylate synthase expression, progression-free survival was longer but general survival benefit (129,62 weeks vs 84.78 weeks) was statistically borderline significant ( $p=0.062$ ).



There was no relationship between thymidylate synthase expression and response to chemotherapy.

In conclusion, presence of thymidylate synthase expression in patients with squamous cell head and neck cancer. To conclude with certain results, there is a need for comprehensive, multicentered studies with larger patient populations.

In conclusion, thymidylate synthase over expression decreases progression-free survival rates in patients with squamous cell head and neck cancer. We also obtained indirect data that thymidylate synthase over expression may negatively impact on general survival rates. But there is a need for multicentered, comprehensive studies with larger patient populations to have certain conclusions.

**Key Words:** Head and neck cancers, thymidylate synthase, neoadjuvant chemotherapy, 5- fluorouracil.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Baş ve boyun kanserleri progresif seyirli hastalıklardır ve bu kanserlerde mortalite oranı oldukça yüksektir. Baş-boyun kanserlerinin standart tedavisinde cerrahi ve radyoterapi sıklıkla kullanılmaktadır, ancak bu tedavi yöntemleri sonucunda genellikle önlenemeyen estetik ve fonksiyonel bozukluklar oluşmaktadır. Son yıllarda total larenjektomi gerektiren vakalarda indüksiyon kemoterapisi ve radyoterapi/kemoradyoterapi uygulanımı ile bir grup hastada küratif cerrahiye eşdeğer kontrol oranları ile fonksiyonel larenks prezervasyonu sağlanabileceği gösterilmiştir. Ancak hangi hastaların organ koruyucu yaklaşımlardan fayda göreceğine ait belirleyiciler henüz tümüyle belirlenmiş değildir.

Baş ve boyun kanserlerinde 5-fluorourasil bazlı kombinasyon kemoterapileri kullanılmaktadır. Ancak bu tedavilere yanıtı belirleyen faktörlerin açığa çıkarılması gerekmektedir. Literatürde kolon kanseri, mide kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, rektum kanseri, prostat kanseri, dil kanseri, oral yassı epitel hücreli kanser, baş ve boyun kanserlerinde timidilat sentetaz (TS) enzim düzeyi ile 5-fluorourasil bazlı tedavilere cevap arasında ters korelasyonu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte organ koruyucu protokollerde rol oynayan belirleyiciler çok net değildir.

Çalışmamızda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen baş ve boyun kanserli

hastalarda 5-fluorourasil bazlı neoadjuvan kemoterapiye yanıtta timidilat sentetaz enzim düzeyinin ilişkisi retrospektif olarak araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Epidemioloji

Orta Asya'da ise ensik görülen kanser tipi olan baş ve boyun kanserleri, tüm dünya ele alındığında beşinci en sık kanser tipini oluşturmaktadır (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserlerin %2,8'ini baş ve boyun kanserleri oluşturmaktadır ve 2005 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 39250 baş ve boyun kanseri tanısı konmuş olup, 11090 hasta baş ve boyun kanseri nedeniyle ölmüştür (3). Baş boyun kanserleri için kadın ve erkekte en önemli risk faktörleri tütün ve alkoldür ve yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserleri tütün ve alkolün çok fazla kullanıldığı dünyanın çeşitli bölgelerinde yaygın olarak görülür (1). Bu kanserlerin erkekte görülme sıklığı bayanlara oranla anlamlı bir şekilde yüksektir (2:1-4:1). İnsidans erkeklerde 100.000'de 20'leri geçmektedir. Ağız ve dil kanserleri Hindistan'da, nazofarenks kanserleri Hong Kong'da, farengeal ve larengeal kanserler diğer toplumlarda daha sık görülmektedir (1).

### Etiyolojik faktörler

**1. Tütün:** Epidemiyolojik çalışmalarda sigara kullanımının yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinin insidansındaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (7). Tütün kullanmayanlarla güçlü tütün içicileri karşılaştırıldığında yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinde tütün kullanımı ile belirginleşen 5 ile 20 kat arasında değişen risk artımı vardır (4,5). Alkol ve sigara kullanmayan, fakat pasif sigara içimine maruz kalan kişilerde de anlamlı bir risk artışı olduğu gösterilmiştir

(6). Marijuana kullanımında yassı epitel hücreli baş boyun kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (8,9).

**2. Alkol:** Birlikte tüketimi yaygın olan sigara ve alkolün etkilerini birbirinden ayırmak zor olsa da çalışmalar artmış alkol kullanımının üst solunum-sindirim sistemi kanseri riskini artırdığını açıkça göstermektedir (4,10). Bu göreceli risk yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinde doz bağımlıdır ve 50 gram/gün ile 120 gram/gün arasında değişmektedir (5,11). İlimli düzeyde alkol alımı ise (10-19 gram/gün) sigara kullanmayanlarda etkisiz ya da oldukça sınırlı etkilidir (7). Sigara ve alkol birlikte kullanılıyorsa risk katlanır ve yassı epitel hücreli baş ve boyun kanseri gelişme riski en azından 200 kat artabilir (5,13,14).

**3. Viral enfeksiyonlar:** Kronik viral enfeksiyonlar, tümör süpresör gen fonksiyonlarını engelleyerek yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserine neden olurlar (15,16). Viruslar ayrıca karsinogenezde etkili olan büyüme sinyalleri ve büyüme faktörü ekspresyonu artışına neden olurlar.

Ebstein-barr virusu (EBV)'nun nazofarenks kanseri ile güçlü bir ilişkisi vardır. Nazofarenks kanseri genel toplumda nadir görülen bir kanser olmasına rağmen, Güney Çin'de en sık görülen kanser türünü oluşturmaktadır. Geniş çaplı çalışmalar nazofarenks kanserinin patogenezinde primer etyolojik ajanın EBV enfeksiyonları olduğunu göstermiştir (17-19).

Human papilloma virus (HPV) ve özellikle tip-16, yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinin %8-36'sında pozitif bulunmaktadır (20-26). Onkojenik veya yüksek riskli HPV tipleri insan hücrelerinde hem artmış mutasyon sıklığına hem de proliferasyon üzerine direk etkileri ile kanser gelişimine katkıda bulunurlar. Epidemiyolojik çalışmalarda onkojenik tip HPV enfeksiyonlarının alkol veya tütün maruziyetine ilave olarak yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserleri için risk oluşturdukları gösterilmiştir (25-27).

Herpes simpleks virusu (HSV) serolojik çalışmalarda yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastaların kontrol grubuna göre daha yüksek düzeyde HSV anti IgM'e sahip olduğu gösterilmiştir (28,29) ancak HSV, EBV ve HPV ile karşılaştırıldığında kanser gelişimi ile daha zayıf ilişki göstermektedir.

İnsan immün yetmezlik virüsü(HIV) ile çeşitli kanserler bir arada bulunabilirler. Baş ve boyun kanserlerinin artmış HIV ile ilişkisi çok net bilinmemekle birlikte non-hodgkin lenfoma ve oral kavite kanserleri vaka sunumlarında bildirilmiştir (30,31).

**4. Mesleki maruziyet:** Larenks kanseri ile bir kuru temizleme kimyasalı olan perchloroetilen arasında zayıf bir bağlantı tariflenmiştir (32). İnsan yapımı mineral cam lifleri ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserleri ile ilişkili bulunmuştur (33). Yine tekstil çalışanları, ağaç işçileri, zehirli gaz üreticileri, plastik ve kauçuk üretenler, naftalin rafinerileri, sülfirik asit sisi, deri ve boya çalışanları, otomobil teknisyenleri, yapı işçileri, çitçiler, metal işçileri ve barmenlerde yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserleri sıklığının arttığı bildirilmektedir (34-36). Son yıllarda formaldehidle nazofarenks kanserleri, nazal kavite kanserleri ve paranazal sinüs kanserleri arasında bağlantı da tariflenmiştir (37-39).

**5. Radyasyon:** Herhangi bir sebeple önceden baş ve boyun bölgesine uygulanan radyasyon tükrük bezi tümörleri, yassı epitel hücreli kanserler ve sarkomlar ile bağlantılı bulunmuştur (40-43).

**6. Diyet:** Vaka kontrollü çalışmalar konserve etlerde artmış nitrite bağlı olarak nazofarenks kanserlerinin sıklığının arttığını göstermiştir (44). Yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerindeki risk artışı çok sık yumurta ve kırmızı et tüketimi ile doğru orantılı, karoten tüketimi ile ise ters orantılı bulunmuştur (45-

47). Muhtemel koruyucu faktörler arasında süt, sebzeler, meyveler, artmış çinko alımı ve yeşil çay ilk başta gelenlerdir (48-49). Yeşil çayın içerdiği polyfenol, serbest radikal aracılı hasardan koruyucu etkisi ile tanınmakta bu nedenle yeşil çay toplum bazlı bazı kemoprovensiyon çalışmaları içinde değerlendirilmektedir (50). Düşük vitamin E ve C alımı yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (54).

**7. Genetik faktörler:** Tütün ve alkol kullananların sadece bir kısmında yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserleri gözlenmekte olması bize genetik duyarlılığın kanser gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir. Yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastaların kardeşleri ve birinci derece akrabalarında üst solunum-sindirim kanalı kanserleri gelişimi kontrol grubuna göre daha fazla olmaktadır (51,52). İlginç olarak eğer yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastanın birinci derece yakınlarında solunum veya üst sindirim kanalı kanseri varsa, bu hastalarda büyük ihtimalle ikinci primer tümörler gelişmektedir (53). Mutajen aşırı duyarlılığı ve düşük vitamin E ve C alımı yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (54).

**8. Diğerleri:** Kötü ağız hijyeni oral kavite kanserleri ile ilişkili olup (5,55) immünsuprese kalp ve böbrek alıcılarında ise dudak kanserleri sık olarak görülür (56-58). Öte yandan diş protezleri ve takma dişler ağız kanseri gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmezler (59-62).

## **Sınıflandırma**

Baş ve boyun kanserleri değişik bölgelerden köken alırlar ve en çok yassı epitel hücreli kanserler olmak üzere değişik kanser türlerini içerirler. Baş ve boyun bölgesi beş temel alandan meydana gelir.

1. **Oral kavite:** Dudaklar, ağız tabanı, ön dil, sert damak, yanak mukozası ve alt ve üst gingivalardan oluşur.
2. **Farenks:** Kendi içinde orofarinks, nazofarinks ve hipofarinks olmak üzere üçe ayrılır.
  - a) Orofarenks: Yumuşak damak, arka ve yan farringial duvar, bademcik ve dil kökünden oluşur.
  - b) Nazofarenks:Arka choana'dan yumuşak damağın serbest kenarı seviyesine kadar olan bölgedir.
  - c) Hipofarenks: Piriform sinüs, larenksin arka yüzeyi ve altarka ve yan faringeal duvarlardan meydana gelir.
3. **Larenks:** Kendi içinde supra glottik, glottik ve subglottik olmak üzere üçe ayrılır.
  - a) Supraglottik larenks:Epiglot, ariepiglottik kıvrımlar, vallekula, aritenoid veyalancı kordlardan oluşur.
  - b) Glottik larenks:Vokal kortlar, öndeki ve arkadaki komissür mukozası'dan oluşur.
  - c) Subglottik Larinks:Vokal kordun serbest kenarının 10 mm aşağısından krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanır.
4. **Burun boşluğu ve paranasal sinüsler** (maksiller, etmoid, sfenoid ve frontal).
5. **Major** (parotis, submandibular ve sublingual) **ve minör tükürük bezleri.**

Yassı epitel hücreli karsinoma oral kavite ve larenks kanserlerinin %90-95'ini oluşturur. Primer kanser olarak nadiren adenokarsinom, adenoid kistik karsinom ve mukoepidermoid karsinom görülür. Bunların dışında tükürük bezi

kaynaklı diğer kanser türleri, lenfomalar, sarkomlar ve melanomlar da baş ve boyun bölgesinden köken alabilirler.

### **Klinik**

Klinik bulgular tümörün bulunduğu bölgeye göre değişiklik gösterebilmektedir. Sinüs kanserlerinde burun akıntısı, burun kanaması, yüz veya diş ağrısı ve tek taraflı burun tıkanıklığı en sık rastlanan semptomlardır (66). Ancak erken evrede çoğu vaka asemptomatiktir ve bu sıklıkla tanı gecikmesine neden olur (63). Paranasal sinüslere ulaşım zorluğu da tanıyı güçleştiren bir diğer etkidir ve çoğu hastaya bu nedenle ancak ileri evrede tanı konulabilmektedir (64,65). Semptomatik hastalarda ağrı ile birlikte tek taraflı burun tıkanıklığı veya göz semptomları bulunabilir ve %25-50 olguda bu semptomlar birarada bulunur. Klasik triad olan yüz asimetrisi, ağız içinde görünen kitle ve nazal kavite içi kitleler, ilerlemiş hastalıkta %40-60 oranında görülürler ve triad olmaksızın herbir bulgu en az %90'ında bulunur (67).

Nazofarenks kanserlerinde hastalar uzun süre asemptomatik olabilir. En sık Őikayet boyunda palpabl kitledir ve yaklaşık %90 gibi yüksek oranda izlenebilir. Ayrıca nazal konjesyon, otitis media, seröz otit, işitme kaybı, tinnitus ve ağrı görülebilir. Boyunda kitle, burun tıkanıklığı ile birlikte epistaksis ve seröz otitten oluşan klasik triad nadiren birlikte görülür. Kafa tabanı invazyonu olan vakalarda kraniyal sinir tutulumuna ait bulgular dikkat çekicidir ve en sık N. oculomotorus ve N. abducens etkilenmektedir (68). Diğer yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinin aksine nazofarenks kanserlerinde metastatik yayılıma oldukça kuvvetli bir eğilim vardır (68-70). Yaklaşık %75-90 hastada boyunda lenf nodu metastazı vardır ve %50'den fazla hastada bu metastazlar iki taraflıdır (69). Uzak metastaz gelişimi %5-11 hastada teşhis esnasında bulunur ve bu oran otopsi serilerinde %38-87'ye kadar varabilir (69,71). En sık uzak metastaz bölgeleri kemik (%75-80), akciğer ve karaciğerdir (69). Kemik iliği tutulumu da



raporlanmıştır (72). Bunun dışında nötrofili, nedeni bilinmeyen ateş, hipertrofik osteoartropati gibi multipl paraneoplastik sendromlar nazofarenks kanserleri ile ilişkili olabilir (69,72).

Oral kavite kanserlerinde iyileşmeyen ülserler, diş kaybı, takma dişlerin rahatsızlığı, yutma güçlüğü, ağrılı yutma, kilo kaybı, kanama ve kulak ağrısı sık semptomlar arasındadır. Primer dil lezyonlarında hastaların %66'sından fazlasında nodal tutulum olmakla birlikte dudak ve sert damak kanserlerinde nodal tutulum daha az saptanmaktadır. Dudak kanserleri ekzofitik veya ülseratif lezyonlar şeklindedir ve genellikle ağrı veya kanama gibi semptomlar görülür. Posteriyor farengeal kanserler uzun süre asemptomatik kalırlar. Bu nedenle büyük ihtimalle son dönemde tanı konulur (73). Genellikle ağrı, kanama veya boyunda kitle şikayeti vardır. Larinks kanserlerinde semptomlar lokalizasyonla ilişkilidir. Glottik kanserlerde başlangıç yakınması sürekli ses kısıklığı olabilir; daha geç belirtiler yutma güçlüğü, kulak ağrısı, kronik öksürük, hemoptizi ve stridor olabilir. Supraglottik kanserler sıklıkla geç tanı alırlar ve havayolu tıkanıklığı veya palpabl metastatik lenf nodu ile prezente olurlar. Primer subglottik kanserler ise oldukça nadirdir, ve tipik prezentasyonları stridor veya solunum sıkıntısıdır.

## **Patoloji**

Premalign lezyonlar genetikten bağımsız olarak birçok adımda hiperplazi, displazi ve karsinoma insitudan invazif malign karsinomaya dönüşebilir. Lökoplaki homojen beyaz plak benzeri lezyondur ve genellikle benign reaktif gidişlidir, ancak %20'den azı 10 yıl içinde karsinoma ilerleyebilir ve genellikle epiteliyal hiperplazi ile ilişkilidir ve hiperparakeratozis ile karakterizedir (74,75). Eritroplaki ve lökoeritroplaki sıklıkla invazif karsinomaya ilerler. Eritroplaki normal mukozaya yakın yüzeysel kızarıklık ile karakterizedir. Bu lezyon genellikle

epiteliyal displazi ile ilgilidir ve karsinoma insitu veya invazif tümörlerin %40'ından fazlası ile ilişkilidir (75). Displazi ise mitoz ve belirgin çekirdek varlığı ile karakterizedir. Vakaların %15-30'unda displazi invazif kanser gelişiminden sorumludur.

Oral kavite ve larinksteki lezyonların %90-95'inden fazlası yassı epitel hücreli karsinomdur. Yassı epitel hücreli kanserlerde diferansiyasyonun iyi, orta ve kötü diferansiye olarak sınıflandırılması yaygın olarak kullanılmaktadır. Verrüköz karsinoma yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinin bir varyantıdır ve oral kavite ve larinks karsinomlarının yaklaşık %5'ini oluşturur. İlave olarak larinks ve diğer baş boyun bölgelerinde küçük hücreli karsinoma görülebilir. Bunların dışında çok daha az vakada görülen içsi hücreli karsinoma, bazaloid hücreli karsinoma, mukoepidermoid karsinoma, adenoid kistik karsinoma, polimorf düşük grade adenokarsinoma, sinonazal adenokarsinoma gibi nadir histopatolojik tiplerde saptanabilmektedir.

### **Baş ve Boyun Kanseri için TNM Evrelemesi**

Tümör, nod, metastaz (TNM) evreleme sistemi baş ve boyun kanserleri için yaygın olarak kullanılır. Bu değerlendirmede primer tümörün mümkünse inspeksiyonu ve palpasyonu, direk endoskopisi ve indirek ayna muayenesi yapılmalıdır. İlave olarak bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografisi ile görüntüleme çalışmaları yapılabilir.

## **American Joint Committee on Cancer TNM evrelemesi**

### **Primer tümör (T)**

TX: Primer tümör değerlendirilememiş

T0: Primer tümöre ait delil yok

Tis: Karsinoma in situ

T1-4: Sınıflandırma spesifik bölgelere göre değişmektedir

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememiş

N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1: Aynı taraflı tek lenf noduna metastaz  $\leq 3$  cm

N2a: Aynı taraf tek lenf nodu metastazı,  $>3$  cm fakat  $\leq 6$  cm

N2b: Aynı taraflı birden fazla sayıda lenf noduna metastaz, hiçbirinin boyutu 6 cm üzerinde değil

N2c: Her iki taraflı veya karşı taraf lenf noduna metastaz, hiçbirinin boyutu 6 cm üzerinde değil

N3 Lenf nodu metastazı  $>6$  cm

### **Uzak metastaz (M)**

MX: Uzak metastazlar değerlendirilememiş

M0: Uzak metastaz yok

M1: Uzak metastaz var

## **Histopatolojik gradeler**

Gx: Grade değerlendirilememiş

G1: İyi diferansiye

G2: Orta derecede diferansiye

G3: Kötü diferansiye

## **Evre gruplamaları**

Evre 0: Tis, N0, M0

Evre I: T1, N0, M0

Evre II: T2, N0, M0

Evre III: T1-3, N1, M0, T3, N0, M0

Evre IVA: T4, N0-1, M0, Herhangi bir T, N2, M0

Evre IVB: Herhangi bir T, N3, M0

Evre IVC: Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

## **Tedavi**

Baş ve boyun kanserli hastaların tedavisine başlanmadan önce bir cerrah, radyasyon onkoloğu, medikal onkolog, radyolog, patolog ve diş doktorunu içeren bir multidisipliner grubun üyelerinden görüş alınmalıdır.

Kemik ve periferik sinir gibi anatomik bariyerler, irradyasyona göre cerrahi çıkartım için daha büyük bir engel teşkil edebilirler. Bu nedenle nazofarenks veya arka farengeal duvar mukozasından kaynaklanan kanserlerde anatomik bariyerlerden dolayı seçenek olarak genellikle radyoterapi tercih edilir. Vokal kord ve retina gibi diğer primer bölgelerde cerrahi olarak tümörsüz sınır elde etme çabası ile ilişkili ses ve görme kaybının ileri derecedeki morbiditesi genellikle radyoterapiyi tercih sebebi yapar.

**Cerrahi:** Primer kanser tümörsüz sınırlar elde edilecek şekilde geniş olarak eksize edilmelidir. Fonksiyonların (yutma veya konuşma gibi) korunması öncelikli olarak göz önünde tutulmalıdır. Yeterli rezeksiyonun sağlanması kozmezisten daha önceliklidir. Kemiğe tümör invazyonu, uygun bir zamanda yapılan parsiyel rezeksiyonu veya komplet rezeksiyonu takiben protez yerleştirilmesi veya flep rekonstrüksiyonu yapılmasını gerektirir.

**Radyoterapi:** Baş ve boyundan kaynaklanan kanserleri fonksiyon ve görünüm korunması ile birlikte kontrol edebilir.

Primer tümör bölgesindeki volüm tüm kanser hücrelerini kapsamalıdır ve ancak bu şekilde cerrahi ile çıkarıldığı zaman elde edilen etkinlik verileri ile karşılaştırılabilir. Kanser yayılımı olan veya yayılım ihtimali olan lenf nodları gibi anatomik bölgeler primer tümör ile birlikte tedaviye sıklıkla dahil edilmektedir. Primer ve yüksek riskli bölgeler aynı veya farklı yöntemlerle eş zamanlı veya ardışık olarak tedavi edilebilir. Normal dokuların tolerans sınırındaki yüksek total radyasyon dozları (6500-7500 cGy gibi), baş ve boyun mukozasından kaynaklanan yassı epitel hücreli kanserlerin tamamen ortadan kaldırılması için genellikle gereklidir.

**Kemoterapi:** Baş ve boyun kanserlerinde hastalığın evresine göre kemoterapinin etkinliği değişiklik gösterir. Metastatik veya rekürren unrezektabl lokoregional hastalığı olan vakalarda kemoterapi palyatif amaç taşır. Buna karşın potansiyel kürabl lokoregional baş ve boyun kanserli hastalar için, özellikle organ koruyucu tedavi planlanıyorsa kemoterapi multimodaliter yaklaşımın ayrılmaz bir parçasıdır (76). Buna rağmen tek başına kemoterapi küçük ve seçilmiş hasta gruplarında küratif olabilir (77). Birçok çalışmada çeşitli kemoterapi rejimleri ile tedavi edilen baş ve boyun kanserli hastalarda etkileyici cevap oranları gösterilmiştir, ancak toplam sağkalımda anlamlı bir düzelleme

yoktur. Bu fenomeni etkileyen nedenler arasında ilk akla gelenler, baş ve boyun kanserlerinin mortalitesinde lokal hastalık progresyonunun birincil derecede öneme sahip olması ve kemoterapi ile elde edilen cevabın hemen daima 6-9 ay gibi kısa sürelerle ilişkili olmasıdır. Tedaviye en iyi cevap yüksek gradeli tümörlerdedir. Hastanın beslenme durumu, performansı ve eşlik eden durumlar cevabı büyük oranda etkilerler.

- 1. Tek ajanlar:** Birkaç sitotoksik kemoterapotik ajanın baş boyun kanserleri üzerine etkinliği vardır. Metotreksat, bleomisin, karboplatin, sisplatin, vinorelbin, epirubisin, paklitaksel, dosetaksel ve 5-fluorourasil sık kullanılan aktif tek ajanlardır. Her biri hastaların %15-30'unda anlamlı regresyon sağlar. İçlerinde en etkilileri taksanlar ve sisplatin olarak görünmektedir. Palyatif tedavide tek ajan kullanımını oldukça yaygındır.
- 2. Kombinasyon kemoterapileri:** Çoğu kombinasyon kemoterapi rejimleri ilerlemiş baş boyun kanserlerinde çalışılmıştır. Platinum analogları (sisplatin veya karboplatin) ve 5-fluorourasil, platinum analogu ve bir taksan (paklitaksel veya dosetaksel), bir taksan, bir platinum analogu ve 5-fluorourasil (lökoverinli veya lökoverinsiz) kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. En yararlı rejimler lökoverinle birlikte veya lökoverinsiz olarak sisplatin ve 5-fluorourasili kombine edenlerdir. Bu rejimler 21 ile 28 günde bir uygulanırlar. Sisplatin (100mg/m<sup>2</sup> IV 1. gün) ve 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> 1-5 günler) en sık tercih edilen kemoterapi rejimdir. İlk çalışmalarda bu klasik kombinasyona diğer ilaçların ilavesi sonuçları düzeltmemiştir. Ancak son yıllarda bu rejime dosetaksel ilavesinin veya bir epidermal growth faktör inhibisyonu yapan monoklonal antikor olan sefuksimab ilavesinin klasik rejime göre çok daha etkili sonuçlara yol açabildiği de gösterilmiştir (78-80).

Kemoterapinin yararlı etkileri en iyi larenks ve nazofarenks kanserlerinde gösterilmiştir. Larenks kanserlerinde kemoterapiyi takiben definitif radyoterapi ilerlemiş kanserli hastaların büyük bir kısmında larenks prezervasyonunu sağlar, fakat toplam sağkalımı iyileştirmez.

**İndüksiyon (neoadjuvan) kemoterapi:** İndüksiyon kemoterapisi lokal ileri baş ve boyun kanserli hastaların %25-%70'inde patolojik tam cevabı ve %60-%90'ında tümör regresyonunu sağlar. Tam cevabı olan hastaların sağ kalımı, kısmı cevabı olanlara göre daha iyidir ancak bu geçerli bir istatistiksel karşılaştırma değildir. Kemoterapi ile tam cevap sağlanan hastalar sadece ek olarak uygulanan radyoterapi'ye ihtiyaç duyabilir. Kemoterapi, radyoterapi ve cerrahinin en uygun sıralama şekli tam olarak tarif edilmemiştir.

İndüksiyon kemoterapisi sonradan gelişebilecek uzak metastazların sıklığını azaltır, fakat bu etkinlik sağkalımda anlamlı bir düzelmeye neden olmaz. Her ne kadar tek merkezli bildiriler uzak metastazı olmayan Evre III ve IV baş ve boyun kanserlerinde 5-fluorourasil ve sisplatin indüksiyon kemoterapisinin kullanımını desteklemişse de, Faz III çalışmaların metaanalizleri lokal-bölgesel kontrol ve sağkalım için avantaj göstermemiştir (81,82).

**Eş zamanlı kemoradyoterapi:** Son yıllarda gerek adjuvan tedavide ve gerekse lokal ileri hastalık organ koruyucu amaçlı kullanımı giderek önem kazanan bir tedavi şeklidir. Bu tedavi şekli performans durumu ve genel durumu iyi olan hastalarda düşünülmelidir, çünkü tedavi genelde ciddi toksisiteyi de beraberinde getirir.

## **Primer Kanserlerin Tedavisi**

**Primer bölgede T1 veya T2 kanser:** Radyoterapi veya cerrahi genellikle küçük tümörleri eşit başarı oranı ile tedavi edebilir. Tedavi şeklinin seçimi; tümörün lokalizasyonu, erişilebilirliği, histolojik grade ve hastanın sosyoekonomik durumu ve tedavi tercihinine dayanır. Yüksek gradeli tümörler genellikle en iyi radyoterapi ile tedavi edilirler. Derine invaze olmuş tümörler ve kemik sınırında veya kemiği invaze etmiş tümörler ise sıklıkla en iyi cerrahi ile tedavi edilirler.

**Primer bölgede T3 ya da T4 kanser:** T3 lezyonların tedavisi genellikle cerrahi ile birlikte preoperatif veya postoperatif radyoterapiyi içermelidir. Hiçbir ardışık şemanın açık olarak üstün olduğu gösterilememiştir. Eğer cerrahi uygun olarak düşünülmezse hastalar ya sadece yüksek doz radyoterapi veya ardışık/eş zamanlı kemoradyoterapi ile tedavi edilebilirler. T3 vakaların organ koruyucu protokollerde T4 vakalara oranla daha yüz güldürücü sonuçlar gösterdiği bilinmektedir.

**Postoperatif Radyoterapi:** Tesbit edilen tüm tümörün çıkarımını takiben uygulanan 4500-6000 cGy dozlar, az sayıda sekelle birlikte oldukça yüksek oranda (%90-95) lokal tümör kontrolü sağlar. Bu tedavi sıralamasının avantajları, irradyasyon ile değişen tümör uzanımının değerlendirilmesi ve muhtemelen daha az teknik problemler ve daha hızlı yara iyileşmesi ile birlikte, radyasyona maruz kalmamış dokudaki cerrahinin performansıdır. Bu şekilde kullanımı planlanan radyoterapi yara iyileşmesinin izin verdiği en kısa sürede başlanmalıdır.





fluropirimidin gibi sitotoksik ilaca karşı direnç gelişimi ile korele prognostik bir faktördür.

Timidilat sentetaz üretiminin artmasının altında gen amplifikasyonunda yer alabilir. Aynı zamanda da 5-fluorourasil gibi sitotoksik ilaçlara maruz kalan neoplastik hücrelerde timidilat sentetaz seviyesinin arttığı *invivo* ve *invitro* çalışmalarda gösterilmiştir (84). Sonuç olarak tümörün timidilat sentetaz salgılaya yeteneği, ilaçlara direnç gelişiminde anahtar rol oynayabilir.

DNA yapısında urasil yerine timin bulunduğu için DNA sentezinde kullanılmak üzere dTMP'nin sentez edilmesi gerekmektedir. DTMP öncülü olarak dUMP molekülü kullanılmaktadır. Timidilat sentetaz ile dUMP yapısındaki urasile N5,N10-metilen tetrahidrofolattan bir metil grubu aktararak dTMP sentez edilmektedir. Bu tepkimede tetrahidrofolat redüktaz ile dihidrofolattan oluşan tetrahidrofolat, serin hidrosimetil transferazla yeniden N5,N10-metilen tetrahidrofolata dönüşmektedir (86-88).

Timidilat sentetaz, fluropirimidin grubu sitotoksik ilaçların hedef yeridir (89). 5-fluorourasil ve FUDR tümör hücrelerinde 5-FU-dMP'ye çevrilir, dMP timidilat sentetaz ile kuvvetli olarak bağlanarak timidilat sentezini durdurur. Timidilat sentetaz DNA sentezi için gerekli olan timidilatı sağlayan tek kaynaktır. Yapılan bazı çalışmalarda timidilat sentetaz protein seviyesinin insan kanser hücrelerinin 5-fluorourasil'e verdiği cevap ve duyarlılığı ile ters korelasyonu olduğu gösterilmiştir (89). Bununla birlikte bazı araştırmacılar *invivo* olduğu kadar *invitro* timidilat sentetaz enzim seviyesinin 5-fluorourasil gibi sitotoksik ajanlara maruz kalan hücrelerde arttığını göstermişlerdir. Bu şekilde timidilat sentetaz enziminin fazla salınması tümör direnç gelişiminde anahtar bir rol oynayabilir ve 5-fluorourasil'e cevapta önemli bir koruyucu mekanizma sağlayabilir.

Timidilat sentetaz seviyesinin enzimatik biyokimyasal yöntemlerle taze dokuda çalışılmasının fazla kullanışlı olmamasından dolayı, 1994'de PG Johnson bloklardan timidilat sentetaz enziminin tesbiti ve miktarını belirleyen human timidilat sentetaz monoklonal antikorunu geliştirmiştir (90). Johnson ve arkadaşları rektal kanserli hastalarda yüksek timidilat sentetaz seviyesinin sağkalımda diğer faktörlerden bağımsız önemli bir kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (84). Manfred ve arkadaşları ise küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastalarda yüksek timidilat sentetaz seviyesinin sağkalım, klinik seyir ve tümör direnci için güçlü bir prognostik faktör olduğunu rapor etmişlerdir (84). Timidilat sentetaz aşırı salınımı ile çeşitli kanserlerin prognozlarında saptanan olumsuz etki başka çalışmalarda da gösterilmiştir (91-94).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2001- 2006 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı Kliniği'ne başvuran baş ve boyun kaynaklı yassı epitel hücreli karsinom tanısı alıp neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalar alındı. Hastaların tamamına indüksiyon kemoterapisi olarak sisplatin (100 mg/m<sup>2</sup> İ.V 1. gün, 3 haftada bir) ve 5-fluorourasil (1000 mg/m<sup>2</sup> İ.V 1-5 günler, 3 haftada bir) içeren kemoterapi protokolü uygulanmıştı. Tedavi larenks ve hipofarenks kanserli hastalarda uygulanan definitif lokal tedavi öncesi 2-4 siklus verilen kemoterapi rejiminin organ prezervasyonu protokolündeki kanıtlanmış etkinliği düşünülerek uygulanmaktaydı. Bu açıdan timidilat sentetaz ekspresyonunun organ koruyucu protokoldeki rolü çalışmanın asıl dayanak noktası olduğu için, nazofarenks kanseri gibi ilk aşamada cerrahi bir seçeneğin bulunmadığı gruplar ve yassı epitel hücreli karsinom dışı histolojik tümör tipleri çalışmaya dahil edilmedi.

Olgulara ait demografik özellikler retrospektif arşiv dosya taraması ile dökümente edildi. Hastalara ait tümör dokusu örnekleri bir uzman patolog tarafından yeniden değerlendirilerek yassı epitel hücreli karsinom tanısı doğrulandı. Patoloji arşivinden elde edilen formalin fiske parafinli bloklardan immünohistokimyasal yöntemle timidilat sentetaz ekspresyonu değerlendirildi. Bunun için bloklardan 4 µm kalınlıkta kesitler alındı. Poly-L-lysine ile kaplı lamlara alınan kesitler 60°C'de bir saat deparafinize edildi. Deparafinizasyon

xylene (5'er dakika üç değişim xylene) ile tamamlandı. Alkol (10'ar dakika iki ayrı %96 alkol) ile rehidrasyon yapıldı. %3 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile 20 dakika peroksidaz blokajı uygulandı. PBS (fosfat buffer saline) ile yıkanan kesitler Thymidilate Synthase monoklonal antikor TS106 (1:50 dilüsyon, DakoCytomation, Glostrup, Denmark) ile oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Kesitler tekrar PBS (fosfat buffer saline) ile yıkandı.

İmmünohistokimyasal değerlendirmede olgular boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesine göre değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu 0'dan 3'e kadar derecelendirildi. Boyanma yüzdesi fokal (boyanan tümör dokusu %25 den daha az olan) veya diffüz (boyanan tümör dokusu %25 den daha fazla olan) olarak derecelendirildi. Boyanma yüzdesi fokal olanlar negatif ekspresyon diffüz olanlar pozitif ekspresyon ve boyanma yoğunluğu 0 veya 1 olanlar negatif ekspresyon , 2 veya 3 olanlar pozitif ekspresyon kabul edildi (90).

Boyanma yoğunluğunun derecelendirilmesi:

- 0= Boyanma yok
- 1= Hafif derecede boyanma
- 2= Orta derecede boyanma
- 3= Güçlü boyanma

Sonuç olarak tüm hastalarda ortaya konan klinikopatolojik özellikler, tedavi etkinliğine ait kriterler aşığıdaki gibi özetlenebilir.

- 1-Yaş
- 2-Cinsiyet
- 3-Tümör lokalizasyonu
- 4-Evre
- 5-Patolojik tümör özellikleri: Grade, vasküler invazyon, perinöral invazyon

6-Tedavi etkinliğine ait veriler: Kemoterapi cevabı, cevap süresi, progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım

7-Timidilat sentetaz ekspresyonu

Elde edilen tüm bu veriler değerlendirilerek timidilat sentetaz ekspresyonunun diğer klinikopatolojik özellikler ve tedavi etkinliğine ait parametrelerle ilişkisi incelendi. Veriler ortalama değer ve standart hata olarak verildi.

**Progresyonsuz sağkalım:** Tanı anından progresyon tesbit edilene kadar veya progresyon olmadan başka bir sebeple kaybedilen hastalarda ölüm tarihine kadar geçen süredir.

**Genel sağkalım:** Tanı anından hastanın ölümüne veya yaşayan hastalar için son takip vizitine kadar geçen süredir.

### **İstatistiksel Analiz**

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 14,0 istatistik paket programı kullanıldı. Veriler Kaplan-Meier, Mann-Whitney U Test, Chi-square Test ve Cox Regression testleri kullanılarak irdelendi. Timidilat sentetaz ekspresyonu ile genel sağkalım arasındaki ilişki Kaplan-Meier testi ve Cox Regression analizi ile, timidilat sentetaz ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ilişki univariate olarak Mann-Whitney U testi ile ve multivariate olarak Cox Regression analizi ile, timidilat sentetaz enzim düzeyi ile kemoterapi cevabı arasındaki ilişki Chi-Square testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 22 hasta alındı. Tablo 1'de görüldüğü gibi hastaların yaş ortalaması  $54.95 \pm 11.23$  (40-76) yıl ve 17'si (%77.3) erkek, 5'i (%22.7) kadındı. Olguların 12'si (%54.5) larenks kanseri, 10'u (%45.5) hipofarenks kanseri tanısı almıştı. Çalışmaya alınan hastaların 2'si (%9.1) evre I, 2'si (%9.1) evre II, 8'i (%36.4) evre III ve 10'u (%45.5) evre IV dü. Histolojik olarak vakaların 2'si (%9.1) grade I, 9'u (%40.9) grade II ve 11'i (%50.0) grade III idi ve perinöral invazyon ve vasküler invazyon sadece 1 (%4,5) hastada saptandı. 14 hastada (%63.6) timidilat sentetaz ekspresyonu pozitif, 8 hastada (%36.4) ise negatif bulundu (Resim 1-4).

Veriler Kaplan-Meier testi ile hesaplandığında timidilat sentetaz enzim düzeyi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.062$ ). Yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri ve timidilat sentetaz enzim düzeyi dahil edilerek yapılan multivariate Cox Regression analizi ile timidilat sentetaz enzim düzeyi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.089$ ). Çalışmaya dahil edilen 22 hastanın ortalaması alındığında ortalama progresyonsuz sağkalım 56.63 hafta, standart hata 10.02 hafta, ortalama genel sağkalım 101.09 hafta, standart hata 15.84 hafta, ortalama yaş 54.95 yıl, standart hata 2.39 yıl bulundu. Mann-Whitney U Testi uygulandığında timidilat sentetaz enzim düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Timidilat sentetaz

negatif olan 8 hastalık grupta ortalama progresyonsuz sağkalım 81.87 hafta ve standart hata 16.66 hafta, timidilat sentetaz pozitif olan 14 hastalık grupta ise ortalama progresyonsuz sağkalım 42.21 hafta ve standart hata 11.20 hafta bulundu. Yaş, cins, tümör yerleşim yeri ve timidilat sentetaz ekspresyonu dikkate alınarak yapılan Cox Regression multivariate analizde timidilat sentetaz enzim düzeyi ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p=0.036$ ). Timidilat sentetaz enzim düzeyi ile kemoterapi cevabı arasında Chi-Square testi uygulandığında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p=0.193$ ).

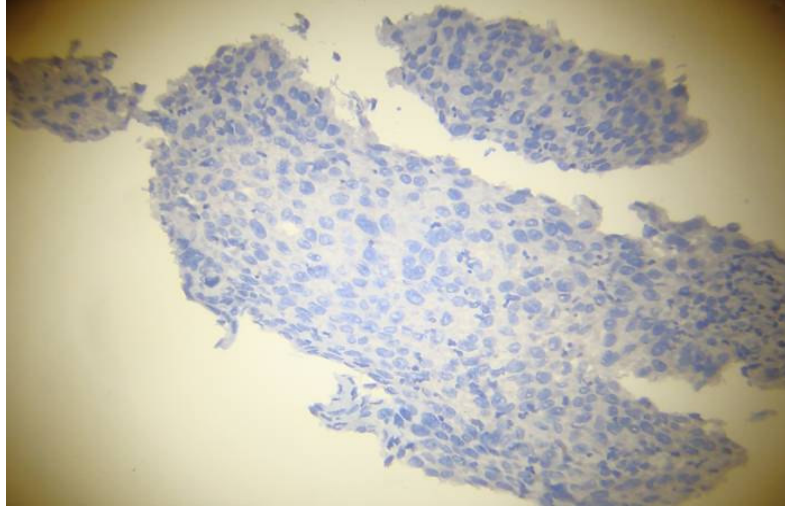
Alt birim analizleri yapıldığında timidilat sentetaz enzim düzeyi ile kemoterapi sonrası progresyon izlenen hastaların analizinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0.60$ ). Yine timidilat sentetaz enzim düzeyi ile kemoterapiye tam yanıt veren ve tedavi altında progresyon tesbit edilen hastalar karşılaştırıldığında kemoterapiye yanıt açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ).



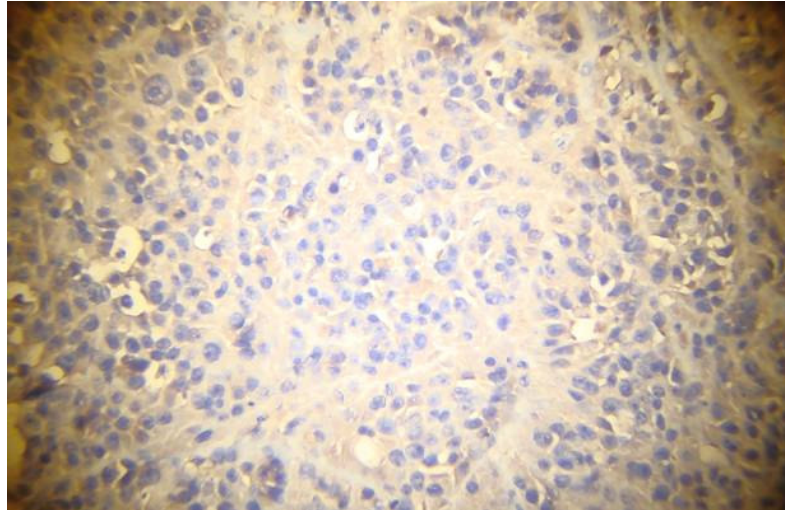
**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

Sıra	Cins	Yaş	Evre	Tümör yeri	Grade	Perinöral invazyon	Vasküler invazyon	TS düzeyi
1	Erkek	54	T3 N1 M0 E-III	Hipofarenks	3	-	-	-
2	Bayan	34	T3 N0 E-III	Hipofarenks	3	-	-	+
3	Erkek	62	T3 N1 M0 E-III	Larenks	3	-	-	+
4	Erkek	62	T3 N0 M0 E-III	Larenks	3	-	-	-
5	Erkek	60	T2 N0 M0 E-II	Hipofarenks	2	-	-	+
6	Erkek	55	T4 N0 M0 E-IV	Larenks	3	-	-	-
7	Erkek	56	T4 N2 E-IV	Larenks	2	-	-	+
8	Erkek	40	T1 N0 M0 E-I	Hipofarenks	1	-	-	-
9	Erkek	55	T1 N0 M0 E-I	Hipofarenks	3	-	-	+
10	Erkek	58	T2 N2 M0 E-IV	Larenks	3	+	+	-
11	Bayan	53	T3 N0 M0 E-III	Larenks	1	-	-	+
12	Erkek	57	T3 N2b M0 E-IV	Hipofarenks	2	-	-	+
13	Erkek	74	T4 Nx M0 E-IV	Larenks	2	-	-	-
14	Erkek	76	T3 N0 M0 E-III	Larenks	3	-	-	-
15	Bayan	28	T4 N0 M0 E-IV	Hipofarenks	3	-	-	+
16	Erkek	55	T2 N2b M0 E-IV	Larenks	3	-	-	+
17	Erkek	43	T3 N0 M0 E-III	Hipofarenks	2	-	-	+
18	Erkek	59	T2 N0 M0 E-II	Larenks	3	-	-	+
19	Erkek	65	T4 N2c M0 E-IV	Larenks	2	-	-	+
20	Bayan	60	T4 N2c M0 E-IV	Hipofarenks	2	-	-	+
21	Erkek	53	T3 N0 M0 E-III	Larenks	2	-	-	+
22	Bayan	50	T4 N1 M0 E-IV	Hipofarenks	2	-	-	-

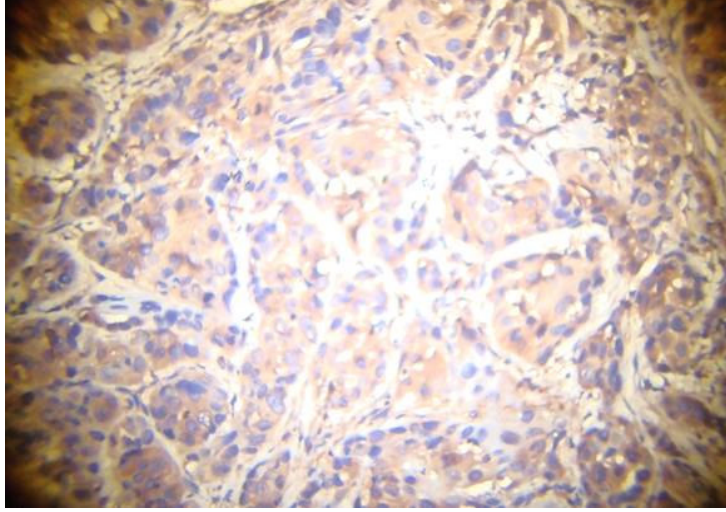
**Resim 1:** TS negatif boyanma (x200)



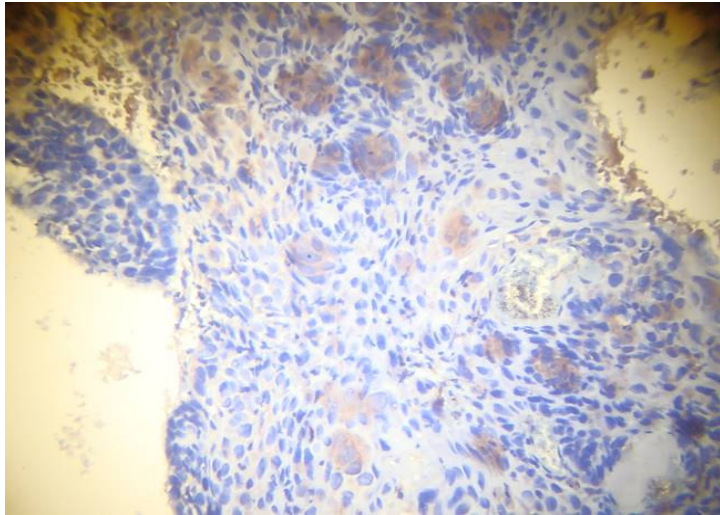
**Resim 2:** TS diffüz zayıf boyanma (x200)



**Resim 3:** TS diffüz güçlü boyanma (x200)



**Resim 4:** TS fokal güçlü boyanma (x200)



**Tablo 2:** TS ekspresyonu ile kemoterapi cevabı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişki

	<b>Test</b>	<b>P</b>	<b>Test</b>	<b>P</b>
Kemoterapi cevabı	Chi-Square testi	0,193	-	-
Progresyonsuz sağkalım	Mann-Whitney Testi	<0,05	Cox Regression	P=0.036
Genel sağkalım	Kaplan-Meier test	0,062	Cox Regression	P=0,089

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Timidilat sentetaz, DNA sentezi için bir anahtar enzimdir ve değişik kanser türlerinde artmış ekspresyonu görülür. 5-fluorourasil baş ve boyun kanserleri de dahil olmak üzere değişik kanser türlerinde yaygın olarak kullanılan bir antikanser ajandır ve timidilat sentetaza bağlanarak DNA sentezini inhibe eder. 5-fluorourasil başlıca etkisini intraselüler dönüşüm sonucu oluşan aktif metaboliti olan 5-fluoro-2'-deoksiüridin-5'-monofosfat (FdUMP) üzerinden yapmaktadır. 5-FU intraselüler olarak 5-fluoro-2'-deoksiüridin-5'-monofosfat (FdUMP) dönüşür. FdUMP timidilat sentetaz ile folat varlığında stabil kompleks oluşturarak DNA sentezini inhibe eder (95). FdUMP ile timidilat sentetazın inhibisyonu 2'-deoksitimidin-5'-monofosfat (dTMP) ve 2'-deoksitimidin-5'-trifosfat (dTTP) azalmasına yol açarak DNA sentezini inhibe eder, hücre siklusunu durdurur ve hücre ölümüne neden olur. (96). Timidilat sentetazın tümör hücrelerinde artmış ekspresyonu, yüksek proliferatif aktiviteyi gösterir (97). Birçok çalışmada değişik kanser türlerinde 5-fluorourasile cevap ve genel sonuçlar açısından timidilat sentetazın prediktif değeri olduğu gösterilmiştir (98,99). 5-fluorourasil direnci genellikle timidilat sentetazın değiştirilmiş kinetiğine bağlıdır. Artmış dUMP seviyesi, azalmış FdUMP konsantrasyonu, azalmış üçlü kompleks stabilitesi ve hücre içi folatta azalma timidilat sentetazın kinetiğini değiştirir (95,96). 5-fluorourasil dozunun %80-90'ı karaciğerde dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) tarafından yıkılır ve azalmış dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) seviyesi 5-fluorourasil toksisitesi için yüksek risk oluşturur (100).

Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) 5-FU katabolizmasında hız kısıtlayıcı enzim, timidilat sentetaz 5-FU için hedef enzimdir ve dolayısıyla 5-FU'in baş ve boyun kanserlerinde ki etkinlik derecelerindeki farklılıklar muhtemelen dihidropirimidin dehidrogenaz (DPD) ve timidilat sentetazın ekspresyon seviyelerine bağlıdır. Böylece timidilat sentetaz seviyeleri baş ve boyun kanserlerinde 5-fluorourasil bazlı kemoterapiye cevap, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için prediktif olabilir.

TNM evrelemesi ve histolojik grade baş ve boyun kanserleri için önemli prognostik faktörlerdir (101,102). Birçok çalışma moleküler markırların prognostik rolünün önemini araştırılmasını önermektedir.

Yongnan ve arkadaşları, neoadjuvan hormonoterapi almamış 52 radikal prostatektomili hastada yaptıkları retrospektif çalışmada, prostat kanser örneğinde normal prostat dokusuna oranla timidilat sentetaz ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Beş yıllık takiplerinde timidilat sentetaz ekspresyonu negatif olan grup, pozitif olan grupla karşılaştırılınca hastalısız sağkalım oranı anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Sonuç olarak, timidilat sentetaz seviyesinin prostat kanserli hastalarda prognostik ve prediktif markır olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır (103). Tatsuo ve arkadaşlarının 104 hastalık postoperatif Evre I akciğer adenokarsinomlu hastalarda retrospektif olarak yaptıkları çalışmada, düşük timidilat sentetaz ekspresyonu olan grupta yüksek olan gruba oranla beş yıllık sürvi oranı anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur (104). Pestalozzi ve arkadaşları 210 nod negatif ve 278 nod pozitif erken evre meme kanserli hastada timidilat sentetaz ekspresyonunun prognostik önemini araştırmışlardır. Ortalama 8,5 yıllık takipte, nod pozitif hastalarda yüksek timidilat sentetaz ekspresyonunun kötü prognoz ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur, fakat nod negatif hastalarda bu durum gösterilememiştir. Nod pozitif hastalarda, timidilat sentetaz ekspresyonu ile

hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım arasında diğer prognostik faktörlerden (tümör boyutu, grade, nod metastaz durumu, damar invazyonu, östrojen/progesteron resöpter durumu, c-erb B 2 ve Kİ-67) bağımsız ilişki bulunmuş (105). Literatüre bakıldığında timidilat sentetaz ekspresyonu ile ilgili en fazla çalışmanın kolorektal kanserlerde yapıldığını görmekteyiz ve timidilat sentetaz ekspresyonu bu kanserlerde lokal nüks, uzak metastaz, hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkili bir bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur (106). Yamachika kolorektal kanserli hastalarda timidilat sentetaz seviyesinin klinik evreden bağımsız prognostik bilgi sağladığını ve timidilat sentetaz ekspresyonu yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğunu bildirmiştir (86). Arao ve arkadaşları rektal kanserli hastalarda timidilat sentetaz seviyesinin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım süresi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (107). Timidilat sentetaz seviyesi özellikle kolorektal kanserlerde 5-FU etkinliği ve sürvi üzerine çok önemli bir belirleyicidir (108-110).

Kolorektal kanserler başta olmak üzere birçok kanser türünde timidilat sentetaz ekspresyonu ile kemoterapiye yanıt, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara sıklı rastlanmasına karşın literatürde baş ve boyun kanserlerinde yapılmış sınırlı sayıda yayına rastlanmaktadır. Kavona ve arkadaşlarının Tegafur/Urasil (UFT) alan 26 oral yassı epitel hücreli kanserli hasta ile yaptıkları çalışmada düşük timidilat sentetaz ekspresyonu olan hastalarda yüksek cevap oranı izlendi ve bu istatistiki olarak anlamlıydı (111) ve yine aynı araştırmacıların 140 yassı epitel hücreli dil kanserli hastada yapmış oldukları retrospektif bir diğer çalışmada, timidilat sentetaz enzim seviyesi düşük olan hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalımın timidilat sentetaz enzim seviyesi yüksek olan hastalara oranla univariate analizde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca Cox Regresyon modeli ile servikal lenf nodu durumu ve timidilat sentetaz ekspresyon seviyelerinin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız olarak etkili prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir

(112). Shiga ve arkadaşları radyoterapili veya radyoterapisiz sisplatin bazlı neoadjuvan kemoterapi alan ileri evre baş ve boyun yassı epitel hücreli kanserli hastalarda genel sağkalım ile timidilat sentetaz seviyeleri arasındaki ters ilişkiyi göstermişlerdir (113). Patrick ve arkadaşları ilerlemiş baş ve boyun kanserli 70 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tümör diferansiyasyonu ile timidilat sentetaz enzim seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu çalışmada timidilat sentetaz ekspresyonu kuvvetli pozitif olanların, timidilat sentetaz ekspresyonu negatif veya düşük pozitif olanlardan daha düşük komplet yanıt oranı vardı fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (114). Bu çalışma sonuçlarının aksine Etinne ve arkadaşları yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserlerinde 5-FU'in etkisinin intra tümöral timidilat sentetaz ekspresyonundan bağımsız olduğunu raporlamışlardı (115).

Çalışmamızda timidilat sentetaz ekspresyonu ile tümörün kemoterapiye cevabı, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım arasında ilişki bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Sonuçlarımıza göre timidilat sentetaz düzeyi ile kemoterapi cevabı arasında ilişki bulunamadı (Chi-Square testi,  $P=0.193$ ). Ancak timidilat sentetaz düzeyleri sağkalım verileri ile karşılaştırıldığında dikkat çekici sonuçlar tespit edildi. Univariate analizde timidilat sentetaz ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttu (Mann-Whitney U Testi,  $P=0.05$ ) ve bu ilişki multivariate cox regression analizinde de saptanmaktaydı ( $P=0.036$ ). Yine genel sağkalım için bu değerler sınırda anlamlı olarak tespit edildi (Univariate analizde  $P=0.062$ , multivariate analizde  $P=0.089$ ). Bu sonuçlara göre hasta sayımızın azlığı dolayısı ile kemoterapi cevabında belirlenmemiş bir korelasyonun olabileceği düşünülebilse de elde ettiğimiz veriler daha çok timidilat sentetazın kemoterapi cevabını belirleyici etkisinden ziyade baş ve boyun kanserlerinde prognostik bir önemi olan marker olabileceğini düşündürmektedir. Bunu doğrular şekilde vakalarımızın %64'ü (14/22)'sinde timidilat sentetaz ekspresyonu pozitif saptanması bu moleküler anomalinin, bu kanserlerde sıkça gelişen bir bozukluk olduğunu ve sağkalımı



olumsuz yönde etkileyen bir belirleyici olduğunu düşündürmektedir. Benzer şekilde timidilat sentetaz ekspresyonunun kötü prognostik özelliği, kolon kanserlerinde de yakın tarihli bir çalışma tarafından da vurgulanmıştır (91). Bu çalışmada da timidilat sentetaz ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım arasındaki ters korelasyon belirtilmiştir.

## SONUÇ

Neoadjuvan 5-fluorourasil bazlı kemoterapi alan yassı epitel hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda yaptığımız bu çalışmada timidilat sentetaz ekspresyonu ile progresyonsuz sağkalım arasında univariate ve multivariate analizde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Genel sağkalım için ise bu değerler sınırda anlamlı olarak tespit edildi ve kemoterapiye yanıt açısından sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatüre baktığımızda genellikle benzer sonuçların elde edildiğini görmekteyiz. Bu konuda kesin sonuçlara varmak için çok merkezli, uzun süreli, kapsamlı ve daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Sankaranarayanan, R, Masuyer, E, Swaminathan, R, et al. Head and neck cancer: A global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779.
2. Green tea and leukoplakia. The Indian-US Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Am J Surg* 1997; 174:552.
3. Jemal, A, Murray, T, Ward, W, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10.
4. Blot, WJ, McLaughlin, JK, Winn, DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282.
5. Spitz, MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
6. Tan, EH, Adelstein, DJ, Droughton, ML, et al. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997; 20:146.
7. Iribarren, C, Tekawa, IS, Sidney, S, Friedman, GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men [see comments]. *N Engl J Med* 1999; 340:1773.
8. Firth, NA. Marijuana use and oral cancer: A review. *Oral Oncol* 1997; 33:398.
9. Zhang, ZF, Morgenstern, H, Spitz, MR, et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8:1071.

10. Kato, I, Nomura, AM. Alcohol in the aetiology of upper aerodigestive tract cancer. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994; 30B:75.
11. Lewin, F, Norell, SE, Johansson, H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 1998; 82:1367.
12. De Stefani, E, Boffetta, P, Oreggia, F, et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998; 34:99
13. Andre, K, Schraub, S, Mercier, M, et al. 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:301.
14. Murata, M, Takayama K, Choi, BC, et al. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer. *Cancer Detect Prev* 1996; 20:557.
15. Flaitz, CM, Hicks, MJ. Molecular piracy: The viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol* 1998; 34:448.
16. Cattani, P, Hohaus, S, Bellacos, A, et al. Association between cyclin D1 (CCND1) gene amplification and human papillomavirus infection in human laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 1998; 4:28.
17. Atula, S, Auvinen, E, Grenman, R, et al. Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region. *Anticancer Res* 1997; 17:4427.
18. Pathmanathan, R, Prasad, U, Sadler, R, et al. Clonal proliferation of cells infected with Epstein-Barr virus in preinvasive lesions related to nasopharyngeal carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333:693.
19. Chien, YC, Chen, JY, Liu, MY, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *N Engl J Med* 2001; 345:1877.

20. Gillison, ML, Koch, WM, Capone, RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:709.
21. Mork, J, Lie, K, Glatte, E, et al. Human papilloma virus infection as a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001; 344:1125.
22. Fouret, P, Monceaux, G, Teman, S, et al. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:513.
23. McKaig, RG, Baric, RS, Olshan, AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: Epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998; 20:250.
24. Ringstrom, E, Peters, E, Hasegawa, M, et al. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3187.
25. Schwartz, SM, Daling, JR, Doody, DR, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1626.
26. Herrero, R, Castellsague, X, Pawlita, M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1772.
27. Smith, EM, Ritchie, JM, Summersgill, KF, et al. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:449.
28. Shillitoe, EJ, Greenspan, D, Greenspan, JS, Silverman, S Jr. Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus. *Cancer* 1986; 58:2256.
29. Larsson, PA, Edstrom, S, Westin, T, et al. Reactivity against herpes simplex virus in patients with head and neck cancer. *Int J Cancer* 1991; 49:14.

30. Finn, DG. Lymphoma of the head and neck and acquired immunodeficiency syndrome: clinical investigation and immunohistological study. *Laryngoscope* 1995; 105:1.
31. Langford, A, Langer, R, Lobeck, H, et al. Human immunodeficiency virus-associated squamous cell carcinomas of the head and neck presenting as oral and primary intraosseous squamous cell carcinomas. *Quintessence Int* 1995; 26:635.
32. Vaughan, TL, Stewart, PA, Davis, S, et al. Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 1997; 54:69249. Becher, H, Ramroth, H, Ahrens, W, et al. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 116:451.
33. Becher, H, Ramroth, H, Ahrens, W, et al. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer* 2005; 116:451.
34. Gordon, I, Boffetta, P, Demers, PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology* 1998; 9:518.
35. Dietz, A, Ramroth, H, Urban, T, et al. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer* 2004; 108:907.
36. Maier, H, DeVries, N, Snow, GB. Occupational factors in the aetiology of head and neck cancer. *Clin Otolaryngol* 1991; 16:406.
37. Vaughan, TL, Strader, C, Davis, S, Daling, JR. Formaldehyde and cancers of the pharynx, sinus and nasal cavity: I. Occupational exposures. *Int J Cancer* 1986; 38:677.
38. Hauptmann, M, Lubin, JH, Stewart, PA, et al. Mortality from Solid Cancers among Workers in Formaldehyde Industries. *Am J Epidemiol* 2004; 159:1117.

39. Vaughan, TL, Stewart, PA, Teschke, K, et al. Occupational exposure to formaldehyde and wood dust and nasopharyngeal carcinoma. *Occup Environ Med* 2000; 57:376.
40. Schneider, AB, Lubin, J, Ron, E, et al. Salivary gland tumors after childhood radiation treatment for benign conditions of the head and neck: Dose-response relationships. *Radiat Res* 1998; 149:625.
41. Miyahara, H, Sato, T, Yoshino, K. Radiation-induced cancers of the head and neck region. *Acta Otolaryngol Suppl* 1998; 533:60.
42. Van der, Laan BF, Baris, G, Gregor, RT, et al. Radiation-induced tumours of the head and neck. *J Laryngol Otol* 1995; 109:346.
43. Sale, KA, Wallace, DI, Girod, DA, Tsue, TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:643.
44. Farrow, DC, Vaughan, TL, Berwick, M, et al. Diet and nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Int J Cancer* 1998; 9:78.
45. Kang, HK. Feasibility of an epidemiologic study of submariners who received radium irradiation treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 115:433.
46. Garewal, HS, Schantz, S. Emerging role of beta-carotene and antioxidant nutrients in prevention of oral cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:141.
47. Block, G, Patterson, B, Subar, A. Fruits, vegetables and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18:1.
48. Levi, F, Pasche, C, La Vecchia, C, et al. Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer* 1998; 77:705.
49. La Vecchia, C, Lucchini, F, Negri, E, et al. Trends in cancer mortality, 1955-1989: Asia, Africa and Oceania. *Eur J Cancer* 1993; 29A:2168.
50. Parkin, DM, Pisani, P, Ferlay, J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:33.

51. Copper, MP, Jovanovic, A, Nauta, JP, et al. Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:157.
52. Foulkes, WD, Brunet, JS, Kowalski, LP, et al. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: A case-control Study. *Int J Cancer* 1995; 63:769.
53. Bongers, V, Braakhuis, BJ, Tobi, H, et al. The relation between cancer incidence among relatives and the occurrence of multiple primary carcinomas following head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5:595.
54. Schantz, SP, Zhang, ZF, Spitz, MS, et al. Genetic susceptibility to head and neck cancer: Interaction between nutrition and mutagen sensitivity. *Laryngoscope* 1997; 107:765.
55. Velly, AM, Franco, EL, Schlecht, N, et al. Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 1998; 34:284.
56. Goldstein, DJ, Williams, DL, Oz, MC, et al. De novo solid malignancies after cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:1783.
57. Harris, JP, Penn, I. Immunosuppression and the development of malignancies of the upper airway and related structures. *Laryngoscope* 1981; 91:520.
58. Penn, I. Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:603.
59. Campbell, BH, Mark, DH, Sonesson, EA, et al. The role of dental prostheses in alveolar ridge squamous carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:1112.
60. Morse, DE, Katz, RV, Pendry, DG, et al. Mouthwash use and dentures in relation to oral epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 1997; 33:338.
61. Lockhart, PB, Norris CM, Pulliam, C. Dental factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Oral Oncol* 1998; 34:133.

62. Schildt, EB, Eriksson, M, Hardell, L, Magnuson, A. Oral infections and dental factors in relation to oral cancer: A Swedish casecontrol study. *Eur J Cancer Prev* 1998; 7:201.
63. Salvan, D, Julieron, M, Marandas, P, et al. Combined transfacial and neurosurgical approach to malignant tumours of the ethmoid sinus. *J Laryngol Otol* 1998; 112:446.
64. Blanco, AI, Chao, KS, Ozyigit, G, et al. Carcinoma of paranasal sinuses: long-term outcomes with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:51.
65. Harbo, G, Grau, C, Bundgaard, T, et al. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses. A clinico-pathological study of 277 patients. *Acta Oncol* 1997; 36:45.
66. Cummings Otolaryngology-Head and Neck Surgery, 4th ed. Cummings, CW Jr, Haughey, BH, Thomas, JR, et al (Eds), Mosby, St Louis 2004.
67. Comprehensive Management of Head and Neck Tumors, 2nd ed, Thawley, SE, Panje, WR, Batsakis, JG, et al (Eds), WB Saunders, Philadelphia 1999.
68. Vokes, EE, Liebowitz, DN, Weichselbaum, RR. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 1997; 350:1087.
69. Altun, M, Fandi, A, Dupuis, O, et al. Undifferentiated nasopharyngeal cancer (UCNT): current diagnostic and therapeutic aspects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:859.
70. Hsu, MM, Tu, SM. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan. Clinical manifestations and results of therapy. *Cancer* 1983; 52:362.
71. Fandi, A, Altun M, Azli, N, et al. Nasopharyngeal cancer: Epidemiology, staging, and treatment. *Semin Oncol* 1994; 21:382.
72. Cvitkovic, E, Bachouchi, M, Boussen, H, et al. Leukemoid reaction, bone marrow invasion, fever of unknown origin, and metastatic pattern in the natural history of advanced undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: a review of 255 consecutive cases. *J Clin Oncol* 1993; 11:2434.



73. Allison, P, Franco, E, Black, M, et al. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. *Oral Oncol* 1998; 34:147.
74. Shin, DM, Kim, J, Ro, JY, et al. Activation of p53 gene expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 1994; 54:321.
75. Silverman, S Jr, Gorsky, M, Lozada, F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984; 53:563.
76. Cohen, EE Lingen,, MW, Vokes, EE. The expanding role of systemic therapy in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1743.
77. Laccourreye, O, Veivers, D, Bassot, V, et al. Analysis of local recurrence in patients with selected T1-3N0M0 squamous cell carcinoma of the true vocal cord managed with a platinum-based chemotherapy-alone regimen for cure. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:315.
78. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, Tjulandin S, Shin DM, Cullen K, Ervin TJ, Murphy BA, Racz LE, Cohen RB, Spaulding M, Tishler RB, Roth B, Viroglio Rdel C, Venkatesan V, Romanov I, Agarwala S, Harter KW, Dugan M, Cmelak A, Markoe AM, Read PW, Steinbrenner L, Colevas AD, Norris CM Jr, Haddad RI; TAX 324 Study Group Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.
79. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.
80. Shirai K, O'Brien PE. Department of Medicine, Division of Hematology/Oncology, Medical University of South Carolina, 96 Jonathan Lucas Street, 903 CSB, 250623, Charleston, SC, 29425, USA Molecular Targets in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

81. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1685.
82. Lefebvre, JL, Chevalier, D, Lubinski, B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:890.
83. Akçay T. Nükleik Asitler İnsan Biokimyası Anat T. Emerk K. Sözman E.Y. Pa1me Yayıncılık.
84. Chikawa D, Arima S, Futami K. Immunohistochemical Expression of Thymidylate Synthase as a Prognostic Factor and as a Chemotherapeutic Efficacy Index in Patients with Colorectal Carcinoma. *Anticancer Res* 2000;20:4103-4108.
85. Sanguedolce R, Vultaggio G, Sanguedolce F, Modica G, Volsi F, Diana G, Guereio G, Bellanca L, Rausa L. The Role of Thymidylate Synthase Levels in the Prognosis and the Treatment of Patients with Colorectal Cancer. *Anticancer Res* 1998; 18: 1515-1520.
86. Yamachika T, Nakanishi H, Inada K, Tsukamoto T, Kato T, Fukushima M, Inoue M, Tatematsu M. A New Prognostic Factor for Colorectal Carcinoma, Thymidylate Synthase, and Its Therapeutic Significance. *Anticancer Res* 1998; Vol 18: 70-77.
87. Edler D, Blomgren H, Allegra C.J, Johnson P.G, Agerstedt U, Magnusson I, Ragnhammar P. Immunohistochemical Determination of Thymidylate Synthase in Colorectal Cancer Methodological Studies. *European Journal of Cancer* 1997; Vol 33:13:2278-2281.
88. Fukushima M, Fujioka A, Uehida J, Nakagawa T, Takeuchi T. Thymidylate Synthase and Ribonucleotide reductase may be involved in acquired resistance to 5-fluorouracil in Human Cancer Xenografts in vivo. *European Journal of Cancer* 2001 ;37: 1681-1687.

89. Johnson P.G, Fisher E.R, Roekette H.E, Fisher B, Wolmark N, Drake J.C, Chapner RA, Allegra C.J. The Role of Thymidylate Synthase Expression in Prognosis and Aliteome of Adjuvant Chemotherapy in Patients with Rectal Cancer. *Journal of ClinicalOncology* 1994;Vo1.12 :12:2640-2647.
90. Yongnan Li, Yoichi Mizutani, Takumi Shiraishi, Koji Okihara, Osamu Ukimura, Akihiro Kawauchi, Norio Nonomura, Masakazu Fukushima, Toshiyuki Sakai and Tsuneharu Miki Prognostic Significance of Thymidylate Synthase Expression in Patients with Prostate Cancer Undergoing Radical Prostatectomy *Urology* Volume 69, Issue 5, May 2007, Pages 988-995.
91. Tsourouflis G, Theocharis SE, Sampani A, Giagini A, Kostakis A, Kouraklis G. Prognostic and Predictive Value of Thymidylate Synthase Expression in Colon Cancer. *Dig Dis Sci.* 2007.
92. Toi M, Ikeda T, Akiyama F, Kurosumi M, Tsuda H, Sakamoto G, Abe O Department of Surgery (Breast Surgery), Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto 606-8507, Japan. Predictive implications of nucleoside metabolizing enzymes in premenopausal women with node-positive primary breast cancer who were randomly assigned to receive tamoxifen alone or tamoxifen plus tegafur-uracil as adjuvant therapy.
93. Ciaparrone M, Quirino M, Schinzari G, Zannoni G, Corsi DC, Vecchio FM, Cassano A, La Torre G, Barone C Istituto di Medicina Interna, Cattedra di Oncologia Medica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia. Predictive role of thymidylate synthase, dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidine phosphorylase expression in colorectal cancer patients receiving adjuvant 5-fluorouracil.
94. Miyoshi T, Kondo K, Toba H, Yoshida M, Fujino H, Kenzaki K, Sakiyama S, Takehisa M, Tangoku A Department of Oncological and Regenerative Surgery, Institute of Health Bioscience, University of Tokushima Graduate School, Kuramoto-cho, Tokushima, Japan. Predictive value of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase expression

in tumor tissue, regarding the efficacy of postoperatively administered UFT (tegafur+uracil) in patients with non-small cell lung cancer.

95. Pinedo HM, Peters GF. Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1653–1664.
96. Aschele C, Lonardi S, Monfardini S. Thymidylate synthase expression as a predictor of clinical response to fluoropyrimidine-based chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Cancer Treat Rev* 2002; 28: 27–47.
97. P. Correale, M.T. Del Vecchio and G. Di Genova et al., 5-Fluorouracil-based chemotherapy enhances the antitumor activity of a thymidylate synthase-directed polyepitopic peptide vaccine, *J Natl Cancer Inst* 97 (2005), pp. 1437–1445.
98. H.J. Lenz, K.D. Danenberg and C.G. Leichman et al., p53 and thymidylate synthase expression in untreated stage II colon cancer: associations with recurrence, survival and site, *Clin Cancer Res* 4 (1998), pp. 1227–1234.
99. C.G. Leichman, H. Lenz and L. Leichman et al., Quantitation of intratumoral thymidylate synthase expression predicts for disseminated colorectal cancer response and resistance to protracted-infused fluorouracil and weekly leucovorin, *J Clin Oncol* 15 (1997), pp. 3223–229.
100. Lu ZH, Zhang R, Diasio RB. Purification and characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase from human liver. *J Biol Chem* 1992; 267: 17102–17109.
101. A.S. Jones, Prognosis in mouth cancer: tumour factors, *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B (1994), pp. 8–15.
102. J.P. Shah, R.A. Cendon, H.W. Farr and E.W. Strong, Carcinoma of the oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck, *Am J Surg* 132 (1976), pp. 504–507.
103. Li Y, Mizutani Y, Shiraishi T, Okihara K, Ukimura O, Kawauchi A, Nonomura N, Fukushima M, Sakai T, Miki T. Prognostic significance of

thymidylate synthase expression in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 2007 May;69(5):988-95

104. Tatsuo Nakagawa, Fumihiro Tanaka, Yosuke Otake, Kazuhiro Yanagihara, Ryo Miyahara, Katsunari Matsuoka, Tetsuya Takata, Tomoko Yamada, Masakazu Fukushima, Hiromi Wada Prognostic value of thymidylate synthase expression in patients with p-stage I adenocarcinoma of the lung *Lung Cancer* 35 (2002) 165–170.
105. Pestalozzi BC, Peterson HF, Gelber RD, Goldhirsch A, Gusterson BA, Trihia H, Lindtner J, Cortés-Funes H, Simmoncini E, Byrne MJ, Golouh R, Rudenstam CM, Castiglione-Gertsch M, Allegra CJ, Johnston PG. Prognostic importance of thymidylate synthase expression in early breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):1923-31.
106. Edler D, Ha1iström M, Johnson P.G, Magnusson I, Ragnhammar P, Blomgren H. Thymidylate Synthase Expression: An Independent Prognostic Factor for Local Recurrence, Distant Metastasis, Disease-free and Overall Survival in Rectal Cancer. *Clinical Cancer Research* 2000;Vo1.6:1378-1384.
107. Arao J, Sana Y, Fujii T, Kato S, Fu K.I, Yoshino T, Ochiai A, Fujimori T, Yoshida S. Cyclooxygenase-2 Overexpressed in Serrated Adenoma of the Colorectum. *Dis Calan Rectum* 2001;Vo1.44:9:1319-1323.
108. P.G. Johnston, E.R. Fisher, H.E. Rockette, B. Fisher, N. Wolmark, J.C. Drake, B.A. Chabner and C.J. Allegra, The role of thymidylate synthase expression in prognosis and outcome of adjuvant chemotherapy in patients with rectal cancer, *J Clin Oncol* 12 (1994), pp. 2640–2647.
109. P.G. Johnston, H.-J. Lenz, C.G. Leichman, K.D. Danenberg, C.J. Allegra, P.V. Danenberg and L. Leichman, Thymidylate synthase gene and protein expression correlate and are associated with response to 5-fluorouracil in human colorectal and gastric tumours, *Cancer Res* 55 (1995), pp. 1407–1412.

110. T. Yamachika, H. Nakanishi, K. Inada, T. Tsukamoto, T. Kato, M. Fukushima, M. Inoue and M. Tatematsu, A new prognostic factor for colorectal carcinoma, thymidylate synthase, and its therapeutic significance, *Cancer* 82 (1998), pp. 70–77.
111. K. Kawano, H. Goto, T. Kanda and S. Yanagisawa Predictive value of immunohistochemical thymidylate synthase expression for histological response to Tegafur/Uracil (UFT) in oral squamous cell carcinoma *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* Volume 32, Issue 6, December 2003, Pages 633-637
112. K. Kawano, S. Yanagisawa, J. Kusukawa, H. Sunagawa, R. Shiba, M. Goto, M. Shinohara, J. Fukuda, M. Oishi, K. Ikemura, T. Takahashi, K. Sugihara, T. Inokuchi, T. Mimura and H. Goto Intratumoural expression of thymidylate synthase is an independent predictor of prognosis in patients with squamous cell carcinoma of the tongue: results from a retrospective study *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005.
113. H. Shiga, E.I. Heath, A.A. Rasmussen, B. Trock, P.G. Johnston, A.A. Forastiere, M. Langmacher, A. Baylor, M. Lee and K.J. Cullen, Prognostic value of p53, glutathione S-transferase  $\pi$ , and thymidylate synthase for neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy in head and neck cancer, *Clin Cancer Res* 5 (1999), pp. 4097–4104.
114. Johnston PG, Mick R, Recant W, Behan KA, Dolan ME, Ratain MJ, Beckmann E, Weichselbaum RR, Allegra CJ, Vokes EE. Thymidylate synthase expression and response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997 Feb 19;89(4):308-13.
115. C. Etinne, S. Cheadame, J.L. Fischel, P. Formento, O. Dassaonville, N. Renee, M. Scheider, A. Thyss, F. Demard and G. Milano, Response of fluorouracil therapy in cancer patients: the role of tumoral dihydropyrimidine dehydrogenase activity, *J Clin Oncol* 13 (1995), pp. 1663–1670.

## ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Trabzon'un Yomra ilçesinde doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Trabzon'da tamamladım.

1989 yılında başladığım Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 1995 yılında mezun oldum. 7 yıllık pratisyenlik deneyiminden sonra 2002 yılında tıpta uzmanlık sınavını kazandım.

Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi borçlu olduğum İç hastalıkları ABD, Kardiyoloji ABD, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz ABD ve Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları ABD öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tezime olan katkılarından dolayı Prof. Dr. Ömer Yerci'ye, Uzm. Dr. Özlem Saraydaroğlu'na, Selahattin Alan'a ve Mehmet Kovacıoğlu'na teşekkür ederim.

Tez danışmanım Prof. Dr. Osman Manavoğlu'na, tezin her aşamasında aktif katkılarını esirgemeyen Doç. Dr. Ender Kurt'a Onkoloji Bilim Dalı Öğretim üyeleri Prof. Dr. Turkkın Evrensel ve Yar. Doç. Dr. Özkan Kanat'a uzmanlık eğitimim ve tez sürecimdeki katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Bana her zaman koşulsuz destek olan aileme, eşime ve oğluma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hoşgörü ve desteklerini esirgemiyen bütün asistan, hemşire ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.



