



T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ

**Küratif veya Adjuvan Radyoterapi Uygulanan Orofarinks Kanserli  
Hastalarda P16 / P53 Durumunun ve  
Sigara/Alkol Tüketiminin Prognosa Etkisi  
Proje No: 20866**

Genel Araştırma Projesi

**SONUÇ RAPORU**

**Proje Yürütücüsü:**

Doç. Dr. ÖZLEM ÖZKAYA AKAGÜNDÜZ  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi A.D.

Temmuz 2021

İZMİR

## **Araştırmacıların Adı Soyadı Birimi/Bölümü**

Doç.Dr. DEMET ETİT (Atatürk Eğitim Araştırma Hst Patoloji Bl.)  
Doç.Dr. GÖZDE YAZICI (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Prof.Dr. ENİS ÖZYAR (Acıbdem Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Uzman TEUTA ZOTO MUSTAFAYEV (Acıbdem Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Prof.Dr. GÜLAY ÖZBİLİM (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Prof.Dr. MİNE GENÇ (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. GÜLŞEN KARA (Atatürk Eğitim Araştırma Hst Radyasyon Onkolojisi Bl.)  
Uzman Dr. YURDAY ÖZDEMİR (Bařkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi)  
Uzman Dr. EMİNE TUBA CANPOLAT (Bařkent Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. BEYHAN CEYLANER BIÇAKCI (Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bl.)  
Doç.Dr. EDA YİRMİBEŞOĞLU ERKAL (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Uzman Dr. AHMET TUĞRUL ERUYAR (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Doç.Dr. GÜLER YAVAŞ (Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Doç. Dr. CANDAN DEMİRÖZ ABAKAY (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Doç. Dr. METE GÜNDOĞ (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Prof.Dr. Z. LEYLA CİNEL (Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Prof.Dr. BESTE ATASOY (Marmara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Doç.Dr. ÖZLEM SARAYDAROĞLU (Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. SEHER YÜKSEL (Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. SÜMERYA DURU BİRGİ (Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Uzman Dr. MURTAZA PARVİZİ (, Manisa Kent Hst Radyasyon Onkolojisi Bl.)  
Uzman Dr. AYÇA TAN (Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Prof.Dr. NİL ÜSTÜNDAĞ ÇOMUNOĞLU (İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. HALİL CUMHUR YILDIRIM (İ.Ü. Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Prof.Dr. SÜLEN SARIOĞLU (Dokuz Eylül Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. OĞUZ ÇETİNAYAK (Dokuz Eylül Tıp Fakóltesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Uzman Dr. ÖZLEM CANÖZ (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Doç.Dr. KAYHAN BAŞAK (, Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bl.)  
Doç.Dr. PINAR KARABAĞLI (Konya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)  
Prof.Dr. ÜMİT ÇOBANOĞLU (Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Patoloji A.D.)  
Doç.Dr. EMİNE CANYILMAZ (Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Radyasyon Onkolojisi A.D.)  
Doç.Dr. SERDAR ALTINAY (Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk SUAM Hastanesi Patoloji A.D.)  
Uzman Dr. METİN FİGEN (Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bl.)  
Uzman Dr. SEYHAN ÖZAKKOYUNLU HASÇİÇEK (Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Patoloji Bl.)  
Uzman FATMA TOKAT (Acıbdem Üniversitesi Tıp Fakóltesi Patoloji A.D.)



## İÇİNDEKİLER

|                       |    |
|-----------------------|----|
| ÖNSÖZ .....           | 5  |
| ÖZET .....            | 6  |
| ABSTRACT .....        | 7  |
| 1. GİRİŞ .....        | 8  |
| 2. GEREÇ-YÖNTEM ..... | 8  |
| 3. BULGULAR .....     | 10 |
| 4. TARTIŞMA .....     | 16 |
| 5. SONUÇ .....        | 17 |
| 5. KAYNAKLAR .....    | 18 |

**Tablo 1.** Hasta ve hastalık özellikleri: tüm prognostik değişkenler P16 (+) / (-)'de ve P53 (+)/(-)' de karşılaştırılması

**Tablo 2.** Hasta ve hastalığa ait değişkenlerin lokal/bölgesel kontrol, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım açısından değerlendirilmesi

**Tablo 3.** Gruplar arasındaki lokal/bölgesel kontrol ve sağkalım farkları

**Resim 1.** P16 (+) ve (-) hastalarda risk gruplaması

**Resim 2.** Düşük riskli grup, düşük-orta riskli grup, yüksek orta riskli grup, yüksek riskli grubun lokal/bölgesel kontrol, hastalıksız ve genel sağkalım grafiği.

## ÖNSÖZ

Orofarinks karsinomları (OFK)'nda iyi tanımlanmış olan Human Papilloma Virüs (HPV) ile iliş

kili kanserlerin, batı ülkelerinde son 20 yılda, ülkemizde de son yıllarda epidemik olarak hızla artış gösterdiği izlenmiştir. Bu tümörün en önemli özelliği, etiolojisinde yer alan yoğun alkol ve sigara tüketiminin olduğu diğer skuamöz hücreli baş-boyun kanserlerinden prognozunun iyi olması ve hatta ölüm riskinin yarı yarıya daha düşük olması nedeniyle fark yaratır. Bu gruptaki hastalar radyoterapiye ve/veya kemoterapiye P16 (-) ve P53 (+)'liği olan tümörlere göre çok daha iyi yanıt vermektedir. Sigara ve alkol tüketimi skuamöz hücreli baş-boyun kanserlerinde HPV durumu ne olursa olsun tedavi yanıtında ve sağkalımda olumsuz prognostik faktördür. P16 (+) ve sigara hiç kullanmayan hastalarda prognoz çok iyi iken p16 ile ilişkili OFK'larda sigara/alkol tüketiminin prognoza olumsuz etkisi bilinmekle birlikte tüketim miktarı, süresinin ve tedavi sonrası devamının prognozla ilişkisi açık değildir.

Bu çalışma kapsamında Türkiye'deki belli Radyasyon Onkolojisi Kliniklerinde küratif veya adjuvan RT uygulanmış OFK'li hastalarda ilgili Tıbbi Patoloji Kliniklerinde tümör parafin bloklarında P16 immun biyo belirteçlerinin durumunun retrospektif olarak araştırılması, P16 ile ilişkili olan ve olmayan OFK'lu hastalarda, lokal kontrol ve genel sağkalım sonuçları ile hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolü etkileyen prognostik faktörlerin belirlenmesi, özellikle P53 (+) ve sigara/alkol tüketim sıklığının lokal kontrol ve sağkalım sonuçlarına nasıl yansıdığı ve P16 ile ilişkili olan ve ilişkili olmayan OFK'da lokal/bölgesel kontrol ve sağkalım için risk gruplarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu projeye tüm Türkiye'den 20 merkez; radyasyon onkolojisi ve patoloji birimlerinden konusunda deneyimli araştırmacılar çalışmaya dahil olmuştur. Bu projenin gerçekleştirilmesi için gerekli desteği sağlayan Ege Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonuna teşekkür ederiz.

## ÖZET:

**Amaç:** İnsan papilloma virüs (HPV), orofarinks kanseri (OFK)'inde iyi tanımlanmış etiyolojik faktördür. Bu çalışmada OFK'lu hastaların P16(+)/(-)'liğinde , P53 salınımı ve sigara/alkol tüketimi ve diğer prognostik faktörlerle birlikte değerlendirilerek sağkalım için risk sınıflaması amaçlanmıştır.

**Gereç-Yöntem:** Bu çok merkezli çalışmada geriye dönük olarak 290 hastanın P16/P53 durumu değerlendirilmiş, prognostik faktörler ile risk analizi oluşturulmuş. Bu risk gruplamasına göre düşük risk grubunda: P16(+) hastalarda P53(-),  $\leq 10$  py sigara ve düşük alkol tüketimi, düşük-orta risk: P16(+) hastalarda, P53(+) ve/veya  $> 10$  py sigara veya yoğun alkol tüketimi veya P16(-) hastalarda, P53(-) ve T2/3 ve N0/2a, yüksek-orta risk: P16(-) hastalarda, P53(+) veya T4 veya N2b/3, yüksek risk: P16(-) hastalarda, P53(+) ve T4 ve/veya N2b/3 ve/veya  $> 10$  py sigara veya yoğun alkol tüketimi veya tedavi sonrası devam edilmesi yer almaktadır.

**Bulgular:** Hastaların %73'ü  $>55$  yaş, %81'i erkek cinsiyettir. Tümör yerleşimi %47 sıklıkla tonsil bölgesine olmuştur. Hastaların %33.8'inde P16(+)'liği saptanmıştır. Bu hastaların %54'ü  $>10$  py sigara, %18'i yoğun alkol tüketmiştir. Genel olarak hastaların %54'ünde P53 (+)'liği vardır. Hastaların %59'u kemoradyoterapi ile tedavi edilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım P16(+) ve (-)'de sırasıyla %82.6 ve %36.9'dur. Prognostik faktörler değerlendirildiğinde P16(-), P53(+), sigara/alkol yoğun tüketimi, performans durumu, keratinize morfolojik tipi, P16(-)'de ileri T ve N evresi, tedavi sonrası sigara/alkol olumsuz faktörlerdir ( $p < 0.05$ ). Yapılan risk gruplamasına göre 5 yıllık genel sağkalım sonuçları düşük, düşük-orta, yüksek-orta, yüksek sırasıyla %96.3, %85.1, %70, %35.9 olmuştur.

**Sonuç:** P16(+) ve (-) OFK'da yapılan risk gruplaması sağkalım verileri ile değerlendirildiğinde uygun sonuçlar bize sunmaktadır. Hastayı en uygun risk grubunda değerlendirilerek tedavi seçeneği sunmak bu hasta grubunda yapılacak de-eskalasyon (doz düşürücü) çalışmalarına yön verecektir.

## **ABSTRACT:**

**Purpose:** Human papillomavirus (HPV) is a well-defined etiological factor in oropharyngeal cancer (OPC). This study aimed to categorize the risk of OPC patients with P16 (+)/(-) and P53 release, smoking/alcohol, and other prognostic factors.

**Material-Method:** In this multicenter study, the P16/P53 status of 290 patients was evaluated retrospectively, and risk analysis was created with prognostic factors. According to this risk grouping, in the low-risk group: in P16(+) patients, P53(-),  $\leq 10$  py cigarettes and low alcohol consumption, low-intermediate risk: in P16(+) patients, P53(+) and/or  $> 10$  py of cigarette or heavy alcohol consumption or in P16(-) patients, P53(-) and T2/3 and N0/2a, high-intermediate risk: in P16(-) patients, P53(+) or T4 or N2b/3, high risk: in P16(-) patients, P53(+) and T4 and/or N2b/3 and/or  $> 10$  py of cigarette or heavy alcohol consumption or continued after treatment.

**Results:** Seventy-three% of the patients were  $>55$  years old, 81% were male. Tumor localization was in the tonsil region with a frequency of 47%. P16(+) was found in 33.8% of the patients. Of these patients, 54% consumed  $>10$  py of cigarettes and 18% consumed heavy alcohol. In general, 54% of patients have P53 (+). Fifty nine% of the patients were treated with chemoradiotherapy. Five-year overall survival was 82.6% and 36.9% at P16(+) and (-), respectively. When the prognostic factors are evaluated, P16(-), P53(+), heavy smoking/alcohol consumption, performance status, keratinized morphological type, advanced T and N stages in P16(-), and smoking/alcohol after treatment are unfavorable factors. According to the risk grouping, the 5-year overall survival results were low, low-moderate, high-moderate, high, respectively, 96.3%, 85.1%, 70%, 35.9%.

**Conclusion:** When risk grouping in P16(+) and (-) OFC is evaluated with survival data, it provides us with appropriate results. Evaluating the patient in the most appropriate risk group and offering a treatment option will guide the de-escalation studies to be carried out in this patient group.

## GİRİŞ

İnsan pailloma virüs (HPV), orofarinks kanseri (OFK)'inde iyi tanımlanmış etiyolojik faktördür ve coğrafi farklılık gösterir (1). HPV ile enfekte olmayan ile karşılaştırıldığında, HPV (+) OFK'u epidemiyolojik, klinik ve moleküler açıdan oldukça farklıdır. Radyoterapi (RT) ile tedavide tümörün HPV (+) olması önemli bir prediktif faktördür, tedaviye oldukça iyi yanıt verir (1-3).

Sigara ve alkol tüketimi baş-boyun kanserlerinde tüm dünyada hala en önemli etiyolojik faktördür ve tedavi yanıtında ve sağkalım beklentilerinde olumsuz katkı sağlamaktadır ve sıklıkla HPV (-) OFK ile ilişkilidir. Ancak HPV (+) tümörler her ne kadar genç, sağlıklı, sigara/alkol tüketimi olmayan kişilerde beklense de hastaların bir kısmında hikayelerinde yoğun sigara/alkol tüketimi vardır ve bu da hastalığa bağlı prognozu kötüleştirir (4).

Sırasıyla tümör baskılayıcı proteinler p53 ve retinoblastoma proteinini (pRb) inaktive eden viral E6 ve E7 onkoproteinlerinin ekspresyonu, HPV (+) tümörlerin malign davranışı için gereklidir (5) ve diğer taraftan baş-boyun tümörlerinde p53 ekspresyonun olması olumsuz prognostik faktördür (6, 7)

HPV (+) ve (-) OFK'de, sigara/alkol tüketimi ve P53 (+) / (-) durumu, lokal/bölgesel kontrol ve sağkalımda prognozu farklı etkileyecektir. Bu durumda; HPV durumu, sigara/alkol tüketimi, P53 salınımı ve diğer prognostik önemi olabilecek hasta ve hastalık özellikleri ile birlikte oluşturulabilecek risk gruplaması hasta için uygun tedaviyi belirleyebilmekte gerekli olacaktır. Bu çalışma kapsamında Türkiye'deki belli Radyasyon Onkolojisi Kliniklerinde küratif veya adjuvan RT uygulanmış OFK'li hastalarda ilgili Tıbbi Patoloji Kliniklerinde p16 ve p53 durumunun retrospektif olarak araştırılması; p16 ile ilişkili olan ve olmayan OFK'lu hastalarda p53 durumu ile birlikte, yoğun sigara / alkol tüketimi ile hastalıksız sağkalım ve lokal kontrolü etkileyen diğer prognostik faktörlerin belirlenmesi, bu sonuçlarla uygun risk sınıflaması oluşturmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Türk Radyasyon Onkolojisi Derneği Baş-Boyun Çalışma Grubu ve Türk Patoloji Derneği Baş-Boyun Çalışma Grubunun ortak çalışması olarak orofarinks karsinomlu evre I-IVB nedeniyle 2001-2020 yılları arasında cerrahi sonrası adjuvan veya küratif (kemo) radyoterapi gören 290 hasta geriye dönük olarak değerlendirmeye alınmış; çalışma için, Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulundan 99166796-050.06.04 sayısı ile onay alınarak başlanmıştır. Tanı anında metastatik olan, tedavisini tamamlamayan, tedavi sonrası takipsiz kalan, skuamöz

hücreli karsinom (SCC) histopatolojisi dışındakiler, patoloji preparatlarında P16 ve P53 belirteçleri doku yetersizliği nedeniyle değerlendirilemeyen hastalar çalışma dışı kalmıştır.

#### ***P16 – P53 değerlendirilmesi:***

Tüm merkezlerden gelen hasta biyopsileri %10 nötr tamponlu formalin içinde fikse edilerek standart yöntemlerle işleminden geçirildi ve hematoksilin ve eozin (H&E) boyası ile boyandı. H&E slaytları iki uzman tarafından histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi.

Her merkez tarafından gönderilen boyanmamış kesit slaytları (2-4 mikrometre), P16 (P16INK4A. Klon: IHC016 Applied Biological Materials Inc.) ve P53 (Klon DO-7, DAKO) ile otomatik boyama cihazında (Dako Autostainer Link 48) boyandı. Her belirteç için boyama yoğunluğu üç kısma ayrıldı: %1-10: 1, %11-50: 2, %51-100: 3.

#### ***Hasta ve Tedavi ayrıntıları:***

Histopatolojileri değerlendirilebilen 370 hasta, radyasyon onkolojisi kliniklerinde geriye dönük olarak değerlendirilmiştir: hasta dosyalarından elde edilen bilgiler dahilinde sigara/alkol durumu, tümör yerleşimi, tümör morfolojisi, evresi (TNM 8.baskıya göre (HPV (+) ve HPV (-) ayrılmıştır), tümöre yönelik uygulanan tedaviler, tedavi sonrası sigara/alkol tüketimi değerlendirilmiştir. Hastaların takibindeki lokal/ bölgesel/uzak hastalık, sağkalım süreleri hasta takipli ise dosyalarından, değil ise telefonla görüşülerek öğrenilmiştir. Dosya bilgileri eksik, takipsiz, tanıda metastatik olan, tümör yerleşimi orofarinks olmayan hastalar çıkartılmış ve 290 hasta çalışmada değerlendirilmiştir.

Hastaların tedavilerinde cerrahi ve adjuvan RT +/- kemoterapi (KT), küratif RT +/- KT uygulanmıştır. Adjuvan RT 60-66 Gy fraksiyon dozu 2 Gy, küratif dozlar 66-72 Gy'lerde fraksiyon dozu 2-2.12 Gy'den konvansiyonel olarak uygulanmıştır. Hastaların %59'u küratif KemoRT (KRT) ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların %12'sine indüksiyon KT (sisplatin/doksetel veya sisplatin/5FU) ile başlanmış ve eşzamanlı KRT ile devam edilmiş olsa da çoğunluğu RT ile eşzamanlı (%64) haftalık sisplatin ile tedavi edilmiştir.

#### ***İstatistik:***

İstatistik analizinde IBM istatistik 25 kullanılmıştır. Tip I hata için  $\alpha$ 'nın anlamlılık düzeyi, 0.05 olarak kabul edilmiştir. P16 (+) ve (-) ile P53 (+) ve (-) için tüm bağımsız faktörler: yaş, cinsiyet, performans, sigara, alkol tüketimi, tümör yerleşimi, tümör morfolojisi, P16 ve P53 durumu, tedavi yöntemi, tedavi sonrası sigara ve alkol tüketimi ile ilişki ve farklılığı tanımlamak için Pearson'ın ki kare testi, beklenen değişken sıklığı (frekans) 5'ten az olduğunda Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Tüm bu değişkenler için lokal/bölgesel kontrol

ve sağkalım analizleri Kaplan–Meier yöntemi ile yapılmış, değişkenler arasındaki farkı değerlendirmek için log rang testi uygulanmıştır. Sağkalım analizlerinde fark yaratanlar için risk gruplaması yapılmış, 4 risk grubu tanımlanmış: düşük risk, düşük-orta risk, yüksek-orta risk, yüksek risk. Bu gruplamanın doğruluğunu tespit etmek için, gruplar arası sağkalım farkları tersine- log rang testi ile yapılmıştır.

## BULGULAR:

Orofarinks karsinomlu hastaların %34’ünde P16 (+)’liği, %41’inde P53 (+)’liği saptanmıştır. Hastaların %73’i 55 yaş üstü, %81’si erkektir. P16 (+) hastaların %54’ü 10 paket yılı üzerinde sigara tüketirken, bu oran P53 (+) hastalarda %65’dir. Tümör yerleşimi sıklıkla hem P16 (+) hem de P16 (-) hastalarda tonsil lojunda olmuştur (Sırasıyla %57 ve %65’dir). P16 (+) OFK’da non-keratinize SCC morfolojisi (%78) sıklıkla izlenmiştir, yine aynı grup hastalar sıklıkla evre 2’de (%42), P16 (-) olanlarda sıklıkla evre 4’de tanı konulmuştur (%75). Ayrıntılar tablo 1’dedir.

| Hasta özellikleri      | Total n= 290 (%) | P16 (+) n= 98 (%33.7) | P16 (-) n= 192 (%66.2) | p değeri | P53 (+) n=116 (%41.4) | P53 (-) n=164 (%58.5) | p değeri |
|------------------------|------------------|-----------------------|------------------------|----------|-----------------------|-----------------------|----------|
| <b>Yaş</b>             |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| ≤ 55                   | 79 (27.2)        | 35 (35.7)             | 44 (22.9)              | 0.016    | 32 (27.6)             | 41 (25.0)             | 0.363    |
| > 55                   | 211 (72.8)       | 63 (64.3)             | 148 (77.1)             |          | 84 (72.4)             | 123 (75.0)            |          |
| <b>Cinsiyet</b>        |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| Erkek                  | 234 (80.7)       | 80 (81.6)             | 154 (80.2)             | 0.451    | 91 (78.4)             | 134 (81.7)            | 0.299    |
| Kadın                  | 56 (19.3)        | 18 (18.4)             | 38 (19.8)              |          | 25 (21.6)             | 30 (18.3)             |          |
| <b>ECOG</b>            |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| 0                      | 229 (78.9)       | 79 (80.6)             | 150 (78.1)             | 0.657    | 94 (81.0)             | 126 (76.8)            | 0.36     |
| ≥1                     | 61 (21.0)        | 19 (19.4)             | 42 (21.9)              |          | 22 (19.0)             | 38 (23.2)             |          |
| <b>Sigara</b>          |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| ≤ 10 py                | 87 (30.0)        | 41 (41.8)             | 46 (24.0)              | 0.003    | 33 (28.4)             | 48 (29.3)             | 0.485    |
| > 10 py                | 183 (63.1)       | 53 (54.1)             | 130 (67.7)             |          | 75 (64.7)             | 104 (63.4)            |          |
| Bilinmeyen             | 20 (6.9)         | 4 (4.1)               | 16 (8.3)               |          | 8 (6.9)               | 12 (7.3)              |          |
| <b>Alkol</b>           |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| İçmeyen/sosyal         | 202 (69.7)       | 78 (79.6)             | 124 (64.6)             | 0.020    | 79 (68.1)             | 115 (70.1)            | 0.466    |
| Yoğun                  | 76 (26.2)        | 18 (18.4)             | 58 (30.2)              |          | 29 (25.0)             | 45 (27.4)             |          |
| Bilinmeyen             | 12 (4.1)         | 2 (2.0)               | 10 (5.2)               |          | 8 (6.9)               | 4 (2.4)               |          |
| <b>Tümör yerleşimi</b> |                  |                       |                        |          |                       |                       |          |
| Tonsil                 | 137 (47.2)       | 56 (57.1)             | 81 (42.2)              | 0.094    | 53 (45.7)             | 79 (48.2)             | 0.436    |
| Dil kökü               | 109 (37.6)       | 32 (32.7)             | 77 (40.1)              |          | 49 (42.2)             | 55 (33.5)             |          |
| Yumuşak damak          | 10 (3.4)         | 1 (1.0)               | 9 (4.7)                |          | 3 (2.6)               | 7 (4.3)               |          |

|                                  |            |           |            |         |           |            |         |
|----------------------------------|------------|-----------|------------|---------|-----------|------------|---------|
| Farinks duvarı                   | 16 (5.5)   | 4 (4.1)   | 12 (6.3)   |         | 4 (3.4)   | 12 (7.3)   |         |
| Belirsiz                         | 18 (6.2)   | 1 (1.0)   | 13 (6.8)   |         | 7 (6.0)   | 10 (6.1)   |         |
| <b>Morfoloji</b>                 |            |           |            |         |           |            |         |
| Keratinize                       | 97 (33.4)  | 14 (14.3) | 84 (43.7)  | <0.0001 | 44 (37.9) | 54 (32.9)  | 0.612   |
| Non-keratinize                   | 169 (58.2) | 76 (77.5) | 95 (49.4)  |         | 64 (55.1) | 101 (61.5) |         |
| Fokal keratinize                 | 21 (7.2)   | 8 (8.2)   | 13 (6.8)   |         | 8 (6.9)   | 9 (5.5)    |         |
| <b>p16</b>                       |            |           |            |         |           |            |         |
| Pozitif                          | 98 (33.8)  |           |            |         | 20 (12.7) | 69 (42.1)  | <0.0001 |
| Negatif                          | 192 (66.2) |           |            |         | 96 (82.2) | 95 (57.9)  |         |
| <b>p53</b>                       |            |           |            |         |           |            |         |
| Negatif                          | 164 (56.6) | 69 (70.4) | 95 (49.5)  | <0.0001 |           |            |         |
| Pozitif                          | 116 (40.0) | 20 (20.4) | 96 (50.0)  |         |           |            |         |
| Belirsiz                         |            | 9 (9.2)   | 1 (0.5)    |         |           |            |         |
| <b>P16(+) evre</b>               |            |           |            |         |           |            |         |
| Evre 1                           |            | 36 (36.7) |            |         |           |            |         |
| Evre 2                           |            | 41 (41.8) |            |         |           |            |         |
| Evre 3                           |            | 21 (21.4) |            |         |           |            |         |
| <b>P16 (-) evre</b>              |            |           |            |         |           |            |         |
| Evre 1                           |            |           | 5 (2.6)    |         |           |            |         |
| Evre 2                           |            |           | 18 (9.4)   |         |           |            |         |
| Evre 3                           |            |           | 25 (13.0)  |         |           |            |         |
| Evre 4                           |            |           | 144 (75.0) |         |           |            |         |
| <b>Primer tedavi</b>             |            |           |            |         |           |            |         |
| Cerrahi+ KRT                     | 73 (25.2)  | 23 (23.5) | 50 (26.0)  |         |           |            |         |
| Cerrahi+ RT                      | 32 (11.0)  | 14 (14.3) | 18 (9.4)   |         |           |            |         |
| RT                               | 14 (4.8)   | 4 (4.1)   | 10 (5.2)   |         |           |            |         |
| KRT                              | 171 (59.0) | 57 (58.2) | 114 (59.4) |         |           |            |         |
| <b>KT rejimi</b>                 |            |           |            |         |           |            |         |
| Sisplatin (hf)                   | 155 (63.5) |           |            |         |           |            |         |
| Sisplatin (3 hf)                 | 46 (18.8)  |           |            |         |           |            |         |
| İnd. KT+ eşzamanlı<br>KT         | 30 (12.2)  |           |            |         |           |            |         |
| Setixumab                        | 13 (5.3)   |           |            |         |           |            |         |
| <b>RT</b>                        |            |           |            |         |           |            |         |
| IMRT                             | 220 (75.8) |           |            |         |           |            |         |
| 3D-CRT                           | 70 (24.2)  |           |            |         |           |            |         |
| <b>Tedavi sonrası<br/>sigara</b> |            |           |            |         |           |            |         |
| Devam eden                       | 48 (16.6)  | 6 (6.1)   | 42 (21.9)  | <0.0001 | 22 (19.0) | 26 (15.9)  | 0.222   |
| Bırakan                          | 192 (66.2) | 79 (80.6) | 113 (53.9) |         | 70 (60.3) | 112 (68.3) |         |
| Bilinmeyen                       | 50 (17.2)  | 13 (13.3) | 37 (19.3)  |         | 24 (20.7) | 26 (15.9)  |         |
| <b>Tedavi sonrası<br/>alkol</b>  |            |           |            |         |           |            |         |
| Devam eden                       | 37 (12.8)  | 5 (5.1)   | 32 (16.7)  | 0.003   | 15 (12.9) | 21 (12.8)  | 0.527   |
| Bırakan                          | 186 (64.1) | 72 (73.5) | 114 (59.4) |         | 72 (62.1) | 105 (64.0) |         |
| Bilinmeyen                       | 67 (23.1)  | 21 (21.4) | 46 (24.0)  |         | 29 (25.0) | 38 (23.2)  |         |

**Tablo 1.** Hasta ve hastalık özellikleri: tüm prognostik değişkenler P16 (+) / (-)'de ve P53 (+) / (-)'de karşılaştırılmıştır.

**Kısaltmalar:** ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası, 0: aktif, 1 ve üzeri fiziki zorlukları var. hf: haftalık. İnd: indüksiyon. IMRT: Yoğunluk ayarlı RT. 3D CRT: 3 boyutlu konformal RT.

Ortalama takip süresi 47 ay (6-240 ay)'dır. Çalışmada lokal/bölgesel kontrol ve sağkalım sonuçları değerlendirildiğinde: P16 (+) hastalarda lokal/bölgesel kontrol %87 iken P16 (-)'de %65'dir ( $p < 0.0001$ , 5 yıllık), hastalıksız sağkalım sırasıyla %79 ve %50 ( $p < 0.0001$ , 5 yıllık), genel sağkalım %87 ve %52'dir ( $p < 0.0001$ , 5 yıllık). Hasta/hastalık özelliklerine göre değerlendirildiğinde: yaş gruplarının, cinsiyetin sağkalım sonuçlarına etkisinin olmadığı, sigara tüketiminin  $> 10$  py üzerinde olması ve yoğun alkol tüketiminin sağkalım sonuçlarını daha kötüleştirdiği izlenmiştir (genel sağkalım sonuçları sırasıyla  $p = 0.004$ ,  $p < 0.0001$ ). P16 (+) OFK'da T evresinde T2/3 ve T4, N evresinde N0/1 ve N2/3 karşılaştırılmış ve evrenin lokal/bölgesel ve hastalıksız sağkalım sonuçlarına etki etmediği görülmüştür (sırasıyla T evresi için  $p =$  spesifik değil (NS), N evresi için  $p =$  NS). P16 (-)'de T2/3 ve T4 karşılaştırıldığında sırasıyla  $p < 0.0001$  ve  $p = 0.001$ , N0/2a ve N2b/3 karşılaştırıldığında lokal/bölgesel kontrolde fark yokken ( $p =$  NS), hastalıksız sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark çıkmıştır ( $p = 0.038$ ). Tedavi sonrası sigara ve alkol tüketiminin devam etmesi lokal/bölgesel kontrol ve sağkalım sonuçlarına istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olumsuz katkı sağlamıştır (sırasıyla  $p = 0.015$ ,  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.001$ ). Ayrıntılar tablo 2'dedir.

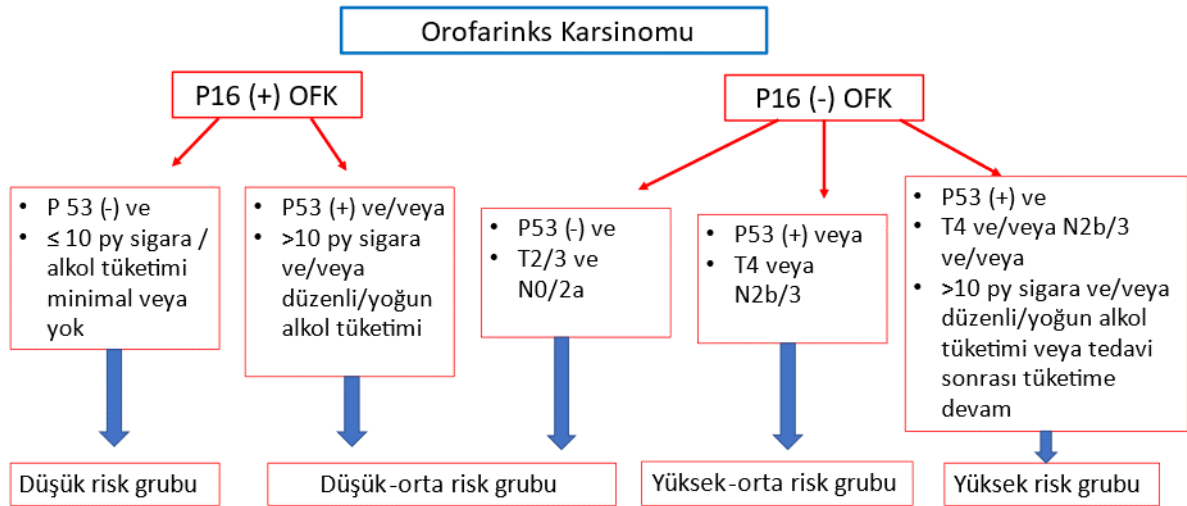
| Hasta özellikleri | Lokal/bölgesel rekürrens | p değeri | Hastalıksız sağkalım | p değeri | Genel sağkalım | p değeri   |
|-------------------|--------------------------|----------|----------------------|----------|----------------|------------|
| <b>Yaş</b>        |                          |          |                      |          |                |            |
| $\leq 55$         | 70.7                     | 0.820    | 61.6                 | 0.949    | 67.7           | 0.227      |
| $> 55$            | 72.1                     |          | 58.8                 |          | 61.5           |            |
| <b>Cinsiyet</b>   |                          |          |                      |          |                |            |
| Erkek             | 72.9                     | 0.757    | 59.1                 | 0.948    | 62.2           | 0.404      |
| Kadın             | 71.1                     |          | 61.3                 |          | 66.6           |            |
| <b>ECOG</b>       |                          |          |                      |          |                |            |
| 0                 | 75.2                     | 0.097    | 63.5                 | 0.003    | 67.6           | 0.001      |
| $\geq 1$          | 57                       |          | 39.6                 |          | 39.6           |            |
| <b>Sigara</b>     |                          |          |                      |          |                |            |
| $\leq 10$ py      | 80.1                     | 0.051    | 73.7                 | 0.02     | 76.3           | 0.004      |
| $> 10$ py         | 62.3                     |          | 51.4                 |          | 56.2           |            |
| <b>Alkol</b>      |                          |          |                      |          |                |            |
| Hiç/sosyal        | 75.7                     | 0.054    | 65.3                 | 0.003    | 68.9           | $< 0.0001$ |

|                              |      |         |      |          |      |          |
|------------------------------|------|---------|------|----------|------|----------|
| Yoğun                        | 60.8 |         | 42   |          | 45.6 |          |
| <b>Tümör yerleşimi</b>       |      |         |      |          |      |          |
| Tonsil                       | 76.4 | 0.307   | 66.8 | 0.057    | 68.7 | 0.075    |
| Dil kökü                     | 65.5 |         | 50   |          | 55.2 |          |
| Yumuşak damak                | 52.5 |         | 37.5 |          | 62.5 |          |
| Farinks duvarı               | 70.3 |         | 73.7 |          | 72.5 |          |
| <b>Morfoloji</b>             |      |         |      |          |      |          |
| Keratinize                   | 66.5 | 0.028   | 53.8 | 0.016    | 49.5 | 0.021    |
| Non-keratinize               | 77.4 |         | 65.5 |          | 70.1 |          |
| Fokal keratinize             | 61.8 |         | 36.1 |          | 58   |          |
| <b>ECE</b>                   |      |         |      |          |      |          |
| Yok                          | 72.7 | 0.817   | 60   | 0.882    | 64.4 | 0.369    |
| Var                          | 72.9 |         | 58   |          | 54.7 |          |
| <b>RFN</b>                   |      |         |      |          |      |          |
| Yok                          | 74.4 | 0.030   | 60.7 | 0.111    | 64.4 | 0.132    |
| Var                          | 50.2 |         | 48.2 |          | 47   |          |
| <b>PNI/LVI</b>               |      |         |      |          |      |          |
| yok                          | 71.4 | 0.690   | 60.4 | 0.614    | 63.4 | 0.432    |
| var                          | 79.9 |         | 48.4 |          | 60.2 |          |
| <b>P16</b>                   |      |         |      |          |      |          |
| pozitif                      | 81.4 | <0.0001 | 76.3 | < 0.0001 | 82.6 | < 0.0001 |
| negatif                      | 54.7 |         | 36.3 |          | 39.6 |          |
| <b>P53</b>                   |      |         |      |          |      |          |
| negatif                      | 78.1 | 0.036   | 66.8 | 0.007    | 66.1 | 0.020    |
| pozitif                      | 62.3 |         | 49.6 |          | 56.7 |          |
| <b>P16 (+) evre</b>          |      |         |      |          |      |          |
| T2/3                         | 85.2 | 0.665   | 76.1 | 0.769    | 87.6 | 0.534    |
| T4                           | 74.1 |         | 72.9 |          | 75   |          |
| N0/1                         | 87   | 0.490   | 79.5 | 0.923    | 87.1 | 0.669    |
| N2/3                         | 86.9 |         | 77.6 |          | 84.8 |          |
| <b>P16 (-) evre</b>          |      |         |      |          |      |          |
| T2/3                         | 71.1 | <0.0001 | 54.6 | 0.001    | 60.3 | 0.002    |
| T4                           | 45.2 |         | 33.7 |          | 33   |          |
| N0/2a                        | 67.9 | 0.751   | 59.8 | 0.058    | 62.4 | 0.007    |
| N2b/3                        | 61.7 |         | 41.8 |          | 37.9 |          |
| <b>Tedavi sonrası sigara</b> |      |         |      |          |      |          |
| Devam eden                   | 81.3 | 0.002   | 69.3 | < 0.0001 | 70.6 | < 0.0001 |
| Bırakan                      | 49.3 |         | 28   |          | 40.9 |          |
| <b>Tedavi sonrası alkol</b>  |      |         |      |          |      |          |
| Devam eden                   | 78.7 | 0.015   | 65.9 | < 0.0001 | 69.7 | 0.001    |
| Bırakan                      | 56.7 |         | 33.6 |          | 38.7 |          |

**Tablo 2.** Hasta ve hastalığa ait değişkenlerin lokal/bölgesel kontrol, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım (5 yıllık) açısından değerlendirilmesi.

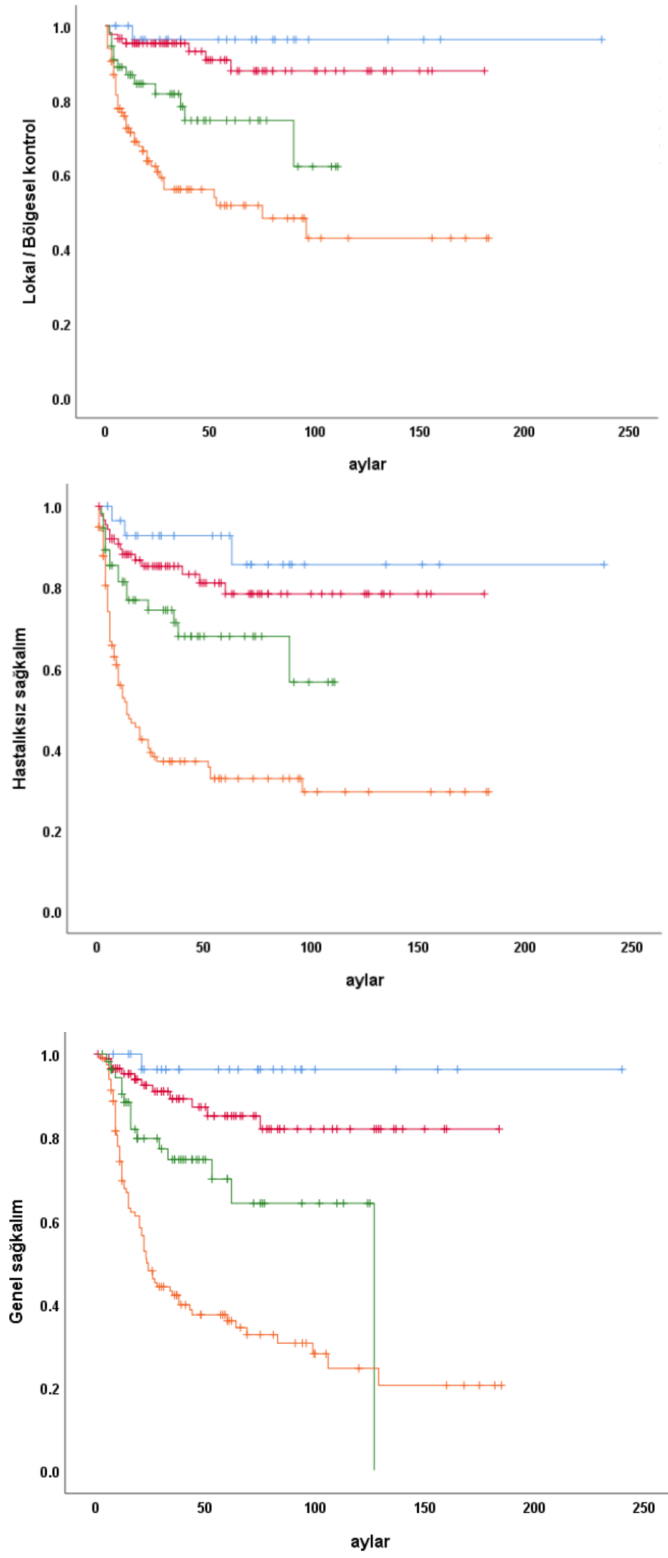
**Kısaltmalar:** ECOG: (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skalası, 0: aktif, 1 ve üzeri fiziki zorlukları var. ECE: ekstra kapsüler yayılım. RFN: retrofaringeal lenf nodu. PNI: perinöral invazyon. LVI: lenfovasküler invazyon.

Hasta ve hastalık özelliklerine göre tüm orofarinks kanserlerinde prognostik risk gruplaması oluşturulmuştur. Buna göre düşük risk grubu: p16 (+) hastalıkta p53 (-) ve  $\leq 10$  py sigara / alkol tüketiminin olmaması/sosyal içiciler, orta-düşük risk grubu: P16 (+) hastalıkta P53 (+) ve/veya  $> 10$  py sigara ve/veya yoğun/düzenli alkol tüketimi ve P16 (-) hastalıkta p53 (-) ve T2/3 ve N0/2a hastalar, yüksek-orta risk grubu: P16 (-) hastalıkta P 53(+) veya T4 veya N2b/3, yüksek risk grubu: P16 (-) hastada P53 (+) ve T4 ve/veya N2b/3 hastalık veya  $> 10$  py sigara ve/veya yoğun/düzenli alkol tüketimi ve/veya tedavi sonrası devam eden sigara/alkol tüketimidir (resim 1).



**Resim 1.** P16 (+) ve (-) hastalarda risk gruplaması

Bu risk gruplamasına göre lokal/bölgesel kontrol, hastalıksız sağkalım, genel sağkalım analizleri gruplamayı doğrulama için yapılmıştır. Buna göre grup 1 v& 2. risk grubu arasında lokal/bölgesel kontrol, hastalıksız ve genel sağkalım verilerinde istatistiksel olarak fark saptanmamış ( $p=NS$ ), 2 & 3. risk grubu arasında (sırasıyla  $p= 0.008$ ,  $p= 0.055$ ,  $p= 0.011$ ) ve 3 & 4. risk grubu arasında fark saptanmıştır (sırasıyla  $p= 0.016$ ,  $p< 0.0001$ ,  $p< 0.0001$ ). Ayrıntılar resim 2’de ve tablo 3’dir.



**Resim 2.** Düşük riskli grup (mavi), düşük-orta riskli grup (kırmızı), yüksek orta riskli grup (yeşil), yüksek riskli grup (turuncu)'un lokal/bölgesel kontrol, hastaliksız ve genel sağkalım grafiği.

| Gruplar         | Lokal/bölgesel kontrol | p değeri     | Hastaliksız sağkalım | p değeri       | Genel sağkalım | p değeri       |
|-----------------|------------------------|--------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1. düşük        | 96.3                   | 1 & 2= 0.353 | 92.7                 | 1 & 2= 0.307   | 96.3           | 1 & 2=0.139    |
| 2. düşük-orta   | 87.9                   | 2 & 3= 0.008 | 78.3                 | 2 & 3= 0.055   | 85.1           | 2 & 3= 0.011   |
| 3. yüksek -orta | 74.5                   | 3 & 4= 0.016 | 67.8                 | 3 & 4= <0.0001 | 70             | 3 & 4= <0.0001 |
| 4. yüksek       | 51.6                   |              | 32.7                 |                | 35.9           |                |

**Tablo 3.** Gruplar arasındaki lokal/bölgesel kontrol ve sağkalım farkları (5 yıllık).

### TARTIŞMA:

İnsan papilloma virüsü (HPV) P16 varyantı orofaringeal bölgede doğal yerleşme eğilimi göstererek bu bölgede karsinogenezden sorumlu mekanizmayı başlatması son 20 yıldır bilinmektedir (1). HPV (+) tümör coğrafik açıdan yerleşimi değişmekte ve batı ülkelerinde daha sık gelişmektedir (8). Bu tümörün çok daha iyi klinik sonuçlarının olduğu bilinmekle birlikte, tümör supresör geni P53'ün mutasyonu ile birlikte olması, yoğun sigara/alkol tüketimi ve tedavi devamında alışkanlıkların devam etmesi durumundaki belirsizlikler devam etmektedir. Bu çok merkezli çalışmada orofarinks karsinomunda HPV (+) sıklığı; P16 (+) ve (-)'liğinde, P53 durumu, sigara/alkol tüketimi ile diğer prognostik faktörlerin klinik sonuçlara etkisi ile risk grupları geliştirilmiştir. OFK'li hastaların %34'ünde P16 (+)'liği saptanmıştır. 5 yıllık genel sağkalım sonuçları P16 (+)'liğinde %82.6'dır. Risk sınıflamasının yapıldığı RTOG 0129 ve RTOG 0522 randomize çalışmalarında sırasıyla 3 yıllık verilerinde %82.4 ve %85.6'dır (9, 10, 11).

Çalışmamızda sigara/alkol tüketimi ile birlikte P53 salınımı ve diğer prognostik faktörler de sağkalım analizlerinde değerlendirilmiştir. Buna göre hastanın performansı, sigaranın <10 py tüketilmesi, keratinize tip morfoloji, P16 (-), P53 (+)'liği, tedavi sonrası sigara ve alkol tüketiminin devam etmesi sağkalıma olumsuz prognostik faktörler olmuştur. P16 (+) OFK'da ileri evre olumsuz katkı sağlamazken, P16 (-) OFK'da T4 tümör ve N2b/3 hastalık erken T ve N evresine göre olumsuz prognostik faktördür. Prognostik nomogramın geliştirildiği Velazquez ve ark. çalışmasında erkek cinsiyet, sigara, alkol, komorbidite, ileri T ve N evresi sağkalıma olumsuz prognostik faktör olmuştur (12). Aynı çalışmanın yayınlandığı dönemde TNM 7.baskıya göre evrelendirilmiştir ve artık TNM 8.baskıya göre evrelendirilmektedir ve P16 (+) OFK'de majör değişiklikler vardır (12).

Özellikle baş-boyun kanserlerinde hastalığa bağlı sağkalımda P53 mutasyonunun olması prognoza başlıca olumsuzluk sağlayacak faktördür (14, 15, 16). Yalnızca sigara tüketimi değil alkol tüketiminin ve tedavi sonrası devam eden alışkanlıkların yine baş-boyun kanserlerinin en önemli olumsuz faktörleridir. Çalışmamızın en önemli etkisi daha önceki çalışmalarda (8, 9, 10, 11) değerlendirilmeyen bu faktörlerin hem P16(+)'linde ve P16(-)'liğindeki etkileri araştırılmış olmasıdır. Buna göre yapılan risk analizinde P16 (+) OFK'da, P53 (+)'liğine göre risk grubu düzenlenmesi uygun olmuştur. P16 (-) olgularda ise P53 (+)'liği, sigara tüketimi >10 py, yoğun alkol tüketimi ile T2/3-T4ve N0/2a – N2b/3 Tve N evrelerinin karşılaştırılması da risk grubunda belirleyici olmuştur. Buna göre düşük, düşük-orta, yüksek orta, yüksek risk grubundakilerde 5 yıllık genel sağkalım sırasıyla %96, %85, %70, %36'dır. Daha önce risk gruplaması yapan 2 önemli prospektif randomize çalışmanın birincisi RTOG 0129 çalışmasında (9) P16 (+)'lik, (-)'lik, sigara tüketimi > 10 py, TNM 7. baskıya göre T ve N evrelemesi yer almıştır. 3 risk grubuna ayrılmış ve düşük, orta ve yüksek risk grubunda genel sağkalım: %87.6, %81.7, %61.3 olmuştur. Diğer önemli çalışma RTOG 0522'dir (10): P16 (+)'liği düşük risk grubunda lenf nodu < 6cm, <10 py ve orta risk grubunda ileri lenf nodu tutulumu (multipl aynı taraf, ≥1 karşı taraf veya >6 cm üzerinde lap olması) ve >10 py sigara ve P16 (-) 'de < 10 py sigara ve < T4 tm, yüksek risk grubunda >10 py sigara ve T4 tümör olmuştur. Yine aynı şekilde genel sağkalım sonuçları karşılaştırıldığında sırasıyla %88.1, %69.9, %45.1'dir.

Daha önce risk gruplamalarında değerlendirilmemiş, baş-boyun kanserlerinde olumsuz prognostik faktör olan P53 salınımı ve yoğun sigara tüketimi yanında yoğun alkol tüketimi ve tedavi sonrası bu alışkanlıkların devam etmesi bu çalışmanın en güçlü yanındır. Çalışmada aslında çok daha fazla hasta sayısına ulaşılabilecekken hasta verilerinin yetersiz olması, yetersiz hasta takibi, geriye dönük yapılan P16 ve P53 değerlendirilmelerinin doku yetersizliği nedeniyle bir kısmında sonuçlanamaması çalışmanın zayıf yönü olsa da literatürdeki diğer çalışmalar (9, 10, 12, 14) ile karşılaştırıldığında hasta sayısının benzer olduğu izlenmiştir.

## **SONUÇ:**

Orofarinks karsinomu nedeniyle tedavi uygulanan hastaların P16 ve P53 ve sigara/alkol durumunun değerlendirildiği ve risk sınıflamalarının yapıldığı bu çalışmada daha önceki çalışmalar gibi hastaya tedavi modeli önerirken ve kemoradyoterapi planlarken tedavi dozu planlamasının tamamiyle hasta risklerine göre düzenlemenin önemi ortaya konulmaya çalışılmıştır. Düşük riskli hastalara tedavi toksisitesini de azaltıcı tedavi modeliteleri

geliştirilmesine yönelik yürüten çalışmalar vardır. Bu çalışma ve buna benzer geliştirilecek çalışmalar ile risk sınıflamaları daha iyi ortaya konularak hastaya yönelik en uygun tedavi planı oluşturulabilecektir.

#### **KAYNAKLAR:**

- 1- D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, ve ark. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- 2- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, ve ark. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-20.
- 3- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, ve ark. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-75.
- 4- Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, Xiao W, Westra WH, Trotti A, ve ark. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16- positive and p16-negative oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2012;30: 2102-11.
- 5- Rampias T, Sasaki C, Weinberger P, Psyrri A. E6 and E7 gene silencing and transformed phenotype of human papillomavirus 16-positive oropharyngeal cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:412-23.
- 6- Smith EM, Wang D, Kim Y, Rubenstein LM, Lee JH, Haugen TH, Turek LP. P16(INK4a) Expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2008, 44:133-142.
- 7- Geisler SA, Olshan AF, Weissler MC, Cai J, Funkhouser WK, Smith J, Vick K: p16 and p53 Protein expression as prognostic indicators of survival and disease recurrence from head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2002, 8:3445-53.
- 8- Lassen P. The role of Human papillomavirus in head and neck cancer and the impact on radiotherapy outcome. *Radiother Oncol* 2010;95:371-80.
- 9- Ang KK, Harris J, Wheeler R, ve ark. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:24-35.
- 10- Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol*. 2014;32:2940-2950.
- 11- Fakhry C, Zhang Q, Gillison ML, ve ark. Validation of NRG Oncology/RTOG-0129 Risk Groups for HPV-Positive and HPV-Negative Oropharyngeal Squamous Cell Cancer:

Implications for Risk-Based Therapeutic Intensity Trials. *Cancer* . 2019 Jun 15;125(12):2027-2038.

12- Velazquez RE, Hoebers F, Aerts HJ ve ark. Externally validated HPV-based prognostic nomogram for oropharyngeal carcinoma patients yields more accurate predictions than TNM staging. *Radiother Oncol*. 2014 Dec;113(3):324-30.

13- Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B ve ark. Head and Neck Cancers—Major Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67:122–137.

14- Smith EM, Wang D, Kim Y, ve ark. P16(INK4a) Expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2008, 44:133-142.

15- Geisler SA, Olshan AF, Weissler MC ve ark. P16 and p53 Protein expression as prognostic indicators of survival and disease recurrence from head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2002, 8:3445-53.

16- Smith EM, Wang D, Rubenstein LM, ve ark. Association between p53 and human papillomavirus in head and neck cancer survival. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008, 17:421-7.