

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**2000-2013 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN DİL KANSERLİ
HASTALARDAN ELDE EDİLEN SONUÇLAR**

Dr. Gözde KUBAT

**KBB ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Muharrem GERÇEKER**

**ANKARA
2013**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Gözde KUBAT	Tarih: ...09.. / ..10... / 2013...
Anabilim/Bilim Dalı	: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Muharrem GERÇEKER	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: 2000-2013 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen dil kanserli hastalardan elde edilen sonuçlar	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

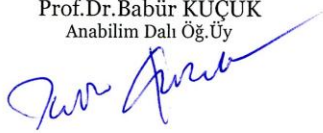
IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	


Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Muharrem GERÇEKER
Anabilim Dalı Başkanı

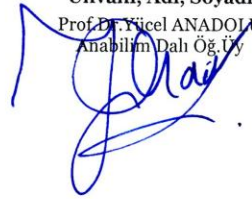
Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Babür KÜÇÜK
Anabilim Dalı Öğ.Üy



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı
Prof.Dr.Yücel ANADOLU
Anabilim Dalı Öğ.Üy



ÖNSÖZ

Dil kanserleri, erken evrede tanı alabilme ve buna bağlı olarak da tedavi edilebilme şansına sahip olmalarına rağmen, gerek yerleşim yeri ve gerekse hastaların yeterli önemi vermemesi sebebiyle genellikle geç dönemlerde farkedilmekte ve ilk teşhis anında çok defa metastazlarla karşımıza gelmektedirler.

Onkolojik açıdan ileri evre tümörlerinin prognozunun kötü olması, sağkalım oranının düşük bulunması ve uygulanan tedavi sırasında konuşma gibi çok önemli bir fonksiyonda bozulma görülmesi, dil kanserli hastaların psiko-sosyal yapılarında da olumsuz etkilere yol açmaktadır. Bu sebeple dil kanserleri, KBB uzmanları başta olmak üzere tüm doktorların özel önem göstermesi gereken bir hastalık grubunu oluşturmaktadır.

Böyle önemli bir konuda bana çalışma imkanı sağlayan ve gerek asistanlığım süresince yetişmemde ve gerekse tezimin hazırlanmasında her türlü desteğini gördüğüm başta anabilim dalı başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Muharrem Gerçeker ile Doç. Dr. K.Gökcan olmak üzere kliniğimizin bütün öğretim üyelerine şükranlarımı sunuyorum. Çok değerli ilgi, yardım ve deteklerinden dolayı uzmanımlarımız Op. Dr. S. Beton'a ve Op. Dr. H. Mehdiyev'e, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personelimize teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. FİZYOLOJİ	3
2.1.1. Yutma Fizyolojisi	3
2.1.2. Konuşma Fizyolojisi.....	3
2.1.3. Tad Alma Fizyolojisi.....	4
2.1.4. Çiğneme Fizyolojisi.....	4
2.2. EMBRİYOLOJİ.....	5
2.3. HİSTOLOJİ	5
2.4. ANATOMİ	5
2.4.1. Dilin Kasları	9
2.4.2. Oral Kavite ve Dilin İnnervasyonu	11
2.4.3. Oral Kavite ve Dilin Arteriyel Damarlanması.....	14
2.4.4. Dilin Venöz Damarlanması	14
2.4.5. Dilin Lenfatik Drenajı	16
2.5. EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS, PREVALANS VE MORTALİTE.....	18
2.6. ETYOLOJİ	19
2.6.1. Sigara ve Alkol	19
2.6.2. Genetik Yatkınlık	20
2.6.3. Enfeksiyon.....	21
2.6.4. Beslenme Alışkanlıkları	21
2.6.5. İmmün Yetmezlik.....	22

2.6.6. Meslek	22
2.6.7. Radyasyon Maruziyeti	22
2.6.8. Premalign Lezyonlar	22
2.7. KLİNİK	23
2.8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ.....	24
2.9. ÇOKLU PRİMER TÜMÖR (SEKONDER PRİMER TÜMÖR).....	25
2.10. EVRELEME	26
2.11. PATOLOJİ	28
2.11.1. Yassı Epitel Hücreli Karsinom-Skuamöz Hücreli Karsinom	28
2.11.2. Yassı Epitel (Skuamöz) Hücre Karsinom Varyantları	30
2.11.2.1. Verrüköz Karsinoma.....	30
2.11.2.2. Spindl Hücreli Karsinom (Sarkomatoid).....	30
2.11.2.3. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinoma	31
2.12. TEDAVİ.....	31
2.12.1. Cerrahi Tedavi	31
2.12.1.1. Dile Yaklaşım	31
2.12.1.2. Boyuna Yaklaşım	32
2.12.2. Lazer Tedavisi	33
2.12.3. Radyoterapi	34
2.12.4. Kemoterapi	35
2.12.5. Yeni Geliştirilen Terapötikler.....	35
2.12.5.1. Epidermal growth faktör reseptörleri.....	35
2.12.5.2. Vasküler endotelyal growth faktör	36
2.12.5.3. Gen replasman tedavisi.....	36
2.12.5.4. Farnesyl transferaz inhibitörler	36
2.12.5.5. Transforming Growth faktör α antisense gen terapi	37
2.12.6. Rekonstrüksiyon	37
2.13. PROGNOZ	38
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR	79

ÖZET	82
SUMMARY	84
KAYNAKLAR	85

KISALTMALAR

AJCC	:	Amerikan Joint Committee On Cancer
HPV	:	Humman Papilloma Virüs
YEHK	:	Yassı Epitel Hücreli Karsinoma
EBV	:	Ebstein Bar Virüsü
HSV	:	Herpes Simplex Virüsü
HIV	:	Human Immunodeficiency Virus
BT	:	Bigisayarlı Tomografi
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET BT	:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PNİ	:	Perinöral invazyon
PCNA	:	Proliferatif Hücre Nükleer Antijeni
RT	:	Radyoterapi
KT	:	Kemoterapi
KRT	:	Kemoradyoterapi
CHART	:	Continuous, Hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy
EGFR	:	Epidermal Growth Faktör Reseptörlerinin
VLS	:	Videolarengoskopik
USG	:	Ultrason
LAP	:	Lenfadenopati
OED	:	Oral Epitelyal Displazi
HE	:	Hemotoksilen eozin

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	Amerikan Kanser Ortak Komitesi TNM Evreleme Sistemi	27
Tablo 4.1.	Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	42
Tablo 4.2.	Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	42
Tablo 4.3.	40 Yaşa Göre Cinsiyet Dağılım Tablosu	43
Tablo 4.4.	Sigara Kullanan Hastaların Sayı Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	43
Tablo 4.5.	Tümör Özgeçmiş Olan Hastaların Dağılımı	44
Tablo 4.6.	Biyopsilerin Histopatolojik Sonuç Dağılımı	50
Tablo 4.7.	Opere Edilen Hastaların Histopatolojik Sonuçlarının Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	51
Tablo 4.8.	Survisi Bilinen Hastaların Histopatolojik Tanıya Göre Sağkalım Yüzdeleri	51
Tablo 4.9.	Histopatolojik Tiplerin Yaşa Göre Dağılımı	52
Tablo 4.10.	Boyun Diseksiyonu Histopatolojik Sonuç Dağılımı	53
Tablo 4.11.	T Evrelemesine Göre Hastaların Sayısal Dağılımı	54
Tablo 4.12.	N Evrelemesine Göre Hastaların Sayısal Dağılımı	54
Tablo 4.13.	Klinik N Evresi ile Patolojik N Evresinin Karşılaştırılması	55
Tablo 4.14.	Hastaların Evrelere Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	55
Tablo 4.15.	Rekkürenslerin Lokalizasyonu	56
Tablo 4.16.	Boyun Diseksiyonu Yapılan Vakaların RT ve Boyun Metastazlarına Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	57
Tablo 4.17.	Boyun Diseksiyonu Yapılmayan Vakaların RT ve Boyun Metastazlarına Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	57
Tablo 4.18.	Tüm Vakaların RT ve Boyun Diseksiyonuna Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1.	Ağız boşluğu	7
Şekil 2.2.	Dil mukozasının yüzey anatomisi	8
Şekil 2.3.	Ağız boşluğunun sınırları ve organizasyonu	9
Şekil 2.4.	Dil kasları koronal kesit önden görünüm	10
Şekil 2.5.	Dil kasları dış yandan görünüm	11
Şekil 2.6.	N.glossofarengeus dalları	12
Şekil 2.7.	Dilin tad ve somatosensorial innervasyonu	13
Şekil 2.8.	N.fasyalis lifleri	13
Şekil 2.9.	Dilin arteriyel beslenmesi	14
Şekil 2.10.	Dilin damar ve sinirleri, dış yandan görünüm	15
Şekil 2.11.	Dilin damar ve sinirleri, alt yüzden görünüm	16
Şekil 2.12.	Dil ve ağız tabanı lenfatikleri	17
Şekil 2.13.	Lenf nodu istasyonları	18
Şekil 4.1.	Dil sağ lateralde T2 tümör	45
Şekil 4.2.	Tümörün intraoperatif cerrahi sınırlarının işaretlenmesi	45
Şekil 4.3.	Dil sol lateralde T2 tümör, hemiglossektomi sınırı	46
Şekil 4.5.	Sol supraomohyoid boyun diseksiyonu	47
Şekil 4.6.	Dil sağ lateralde T2 tümör	48
Şekil 4.7.	Dil defektinin split thickness deri grefti ile onarılması	48
Şekil 4.8.	Sağ seviye 3'te metastatik lenf nodu varlığı	49

1. GİRİŞ

İnsan, çevresi ile konuşarak ilişki kuran sosyal ve kültürel bir varlıktır. Konuşmada hayati organ olarak rol oynayan dil aynı zamanda yutma ve tad almada da çok önemli fonksiyonlara sahiptir.

Son yıllarda sigara ve alkol gibi zararlı maddelerin kullanımının artması, alışkanlık boyutunda yükselmesi, çevresel faktörlerin etkisi, besin zincirinde genetiği değiştirilmiş gıdaların bolca alınması ile ağız ve diş sağlığında kullanılan çeşitli materyal ve protezlerin yan etkileri sebebiyle oral kavite ve dil malign tümörleri riski artmaktadır. Bu sebeple daha çok ileri yaş hastalığı gibi düşünülen dil kanseri genç yaşlarda sık görülmeye başlamıştır. Mikrobiyolojik ajanlardan Human Papilloma Virüs (HPV) tip 16, 18'de bu artışa önemli bir destek sağlamaktadır.

Oral kavitede benign lezyonların malign lezyonlardan daha çok görülmesi nedeniyle, oral kavite tümörleri çoğunlukla geç tanı almaktadırlar. Bu sebeple, lezyon farkedilip doktora başvurulup tanı konulduğunda vakaların çoğunun ileri evrede olduğu ve metastaz yaptığı görülmektedir.

Dil kanserlerinin tedavisinde başarı öncelikle tümörün yerine ve bölgesel lenf nodu metastazlarına bağlıdır. Ayrıca tümörün büyüklüğü, lenf nodu metastazı, ekstrasüper yayılım ve perinöral invazyon gibi faktörler tedaviyi olumsuz etkilemektedir. Kardiyopulmoner hastalık gibi komorbid patolojinin varlığı da hasta için kötü prognostik faktör olarak kabul edilir. Konkomitan olarak oral kavite tümörlerinde sekonder primer tümörlerin sıklığı da bu hastaların ömür boyu takip edilmeleri gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Hastaların %60'tan fazlası ileri evrede yakalanmaktadır. Geç dönemde fark edildiğinde 5 yıllık yaşam süresi %20'e kadar düşmektedir (1). İleri evrede daha agresif tedavi uygulamak gerekir. Bundan dolayı kanseri lokalize formda yakalamak ve tedavi etmek, oral kanseri kontrol etmede en etkili yol olarak görünmektedir. Tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi olmakla birlikte; cerrahi tedavi ön plandadır.

Dil kanseri tedavisi sırasında görünümdeki estetik kusur, konuşma sırasında duygu durum bozukluğu, çiğneme, yutma ve tükürük ile ilgili olumsuz değişikliklere bağlı olarak ağız ve diş hijyeninde istenmeyen yan etkilerin ortaya çıkabilmesi sebebiyle, malignitenin küratif cerrahi tedavisi kadar postoperatif rehabilitasyonu da göz önünde tutularak hareket edilmelidir.

Bu çalışmadaki amacımız, morbitidesi ve mortalitesi yüksek olan bu hastalık için, baş boyun cerrahisinde başarısı yüksek olan kliniğimizdeki verileri kullanarak, dünya literatürü ile kıyaslamak ve bu alanda yapılacak yeni çalışmalar için veri bazında katkıda bulunmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. FİZYOLOJİ

Dil; yutma, konuşma, tad alma ve çiğnemede önemli görevler üstlenir.

2.1.1. Yutma Fizyolojisi

Yutma, kompleks bir olay olup istemli ve istemsiz fazları vardır. Oral kavite yapıları, farenks, larenks, özefagus ve solunum kaslarının aktivasyonu ile oluşan şu fazlardan ibarettir;

Oral Hazırlık Safhası: Gıdalar çiğnenerek yutmaya hazır hale getirilir. Dil fonksiyonları bu evrede çok önemlidir.

Oral Safha: Yutmanın başlangıç safhasıdır. İstemli bir eylemdir. Bu dönemde dil hazırlanmış lokmayı uç kısmından toplayıp dil üzerinden ağız boşluğunun arkasına gönderir. Suprahyoid, submental kaslar dili yukarı kaldırır. Dil ve dil tabanı yükselerek lokmayı dil ve sert damak arasında sıkıştırır. Dilin posterior 1/3 kısmı hareketsiz olmasına rağmen ağız tabanının yükselmesiyle dil kökü yumuşak damağa temas eder ve lokma orofarenkse yönlendirilmiş olur.

Farengal Safha: Oral ve farengal dönemler birbirleriyle yakın ilişki içerisindeyler. Lokmanın oral kaviteden farenkse geçmesiyle refleks arka istemsiz başlar. Yumuşak damak geri ve yukarı yükselerek nazofarenksi kapatır. Velofarengal istmus kapanır. Farengal konstrüktör kasların kasılmasıyla peristaltik hareketler başlar, lokma özefagusa itilir.

Özefageal Safha: Yutmanın en yavaş olduğu safhadır. Tamamen istem dışıdır.

2.1.2. Konuşma Fizyolojisi

Oral kavite konuşmada büyük önem taşır. Damak, dil, dudak hareketlerinin faaliyetleri sonucunda ses artikülasyonu tamamlanarak

konusma elde edilir (2). Konuşma, yüksek serebral merkezler ile solunum fonksiyonu, çene eklemi ve yüzdeki bazı anatomik yapıların işbirliği sonucu ortaya çıkan nöromüsküler bir işlem olarak tanımlanabilir (3).

2.1.3. Tad Alma Fizyolojisi

İnsanda tat duyusu reseptörleri, dil yüzeyi ve yanlarında yer alan papillaların girintileri içine yerleşmiş tat tomurcuklarında bulunurlar. Sayıları 9000-10000 kadar olan bu tomurcuklar (çocuklarda sayıları daha fazladır), oval şekilli ve dil epiteli içine gömülmüş durumdadır. Tat tomurcuğu dıştan örtü epiteli ile örtülüdür ve bunların içlerinde tat alma hücreleri yer alır. Bu reseptör hücrelerin arasında destek hücreler de bulunur. Tat alma hücreleri özel duyu tüycüklerine sahiptirler. İnce sinirler bu hücrelerin çok yakınlarından girerler.

Reseptör hücreler, yaklaşık haftada bir yaşlanarak tat tomurcuğunun ortasına itilir, giderek dejenere olur ve atılırlar. Kaybolan reseptör hücrelerin yerlerini, tat tomurcuğunun yanlarında bulunan hücrelerin çoğalmaları sonucu oluşan yeni hücreler alır. Tat tomurcukları özellikle dilin uç, yan ve arka bölgelerine yerleşmişlerdir.

Tat alma olayının gerçekleşmesi için tadı alınacak maddenin bu yapıya değmesi, maddenin erimiş halde bulunması, tadılan cismin en uygun ısıda (10°C-35°C) bulunması gerekmektedir. Soğuk olarak yenilen besinlerin tatlarının algılanması daha az olmaktadır.

2.1.4. Çiğneme Fizyolojisi

Çiğneme hareketinin yapılması daha çok çene kaslarına bağlı olsa da, mandibula, hyoid kemik ve dilin koordineli hareketlerine ihtiyaç duyulur.

2.2. EMBRİYOLOJİ

Dil embriyolojik olarak, kas haricindeki ön üçte iki kısmı birinci arktan, arka üçte bir kısmı üçüncü arktan gelişir. Dilin kasları ise mezodermden gelişir.

2.3. HİSTOLOJİ

Oral mukoza stratifiye skuamöz epitelle döşelidir. Bukkal mukoza, dil ve sert damak; yağ, damar ve sinir yapıları içeren konnektif bağ dokusu içeren submukozal tabaka içerir. Submukoza, oral mukozayı kemik ve kastan ayırır. Epitelde; keratinosit hücreleri, langerhans hücreleri, merkel hücreleri, inflamatuvar hücreler, lenfosit ve melanosit bulunur. Lamina propriada minör tükrük bezleri bulunur.

2.4. ANATOMİ

Amerikan Kanser Ortak Komitesine (Amerikan Joint Committee On Cancer) (AJCC) göre oral kavite; dudak cilt vermillion bileşkesinden başlayarak sert ve yumuşak damak bileşkesine, aşağıda sirkumvallate papillaya kadar olan bölgedir. AJCC oral kavite mukozasını 8 alt bölgeye ayırmaktadır;

Dudak mukozası: Dudak cilt ve vermillion bileşkesinden başlar, alt ve üst dudakla komissür ile birleşirler.

Bukkal mukoza: Yanak, dudak içi, alveolar ridge, pterigomandibuler raphe mukozasına uzanır. Oral vestibülün lateral duvarını döşer. Periparotid, submental, submandibuler lenf nodlarına drene olur.

Alt alveolar bölge: Mandibulanın alveolar proçesini örter. Posterioriorda assendan ramus mandibulaya uzanır. Ağız tabanı mukozası ile birleşir.

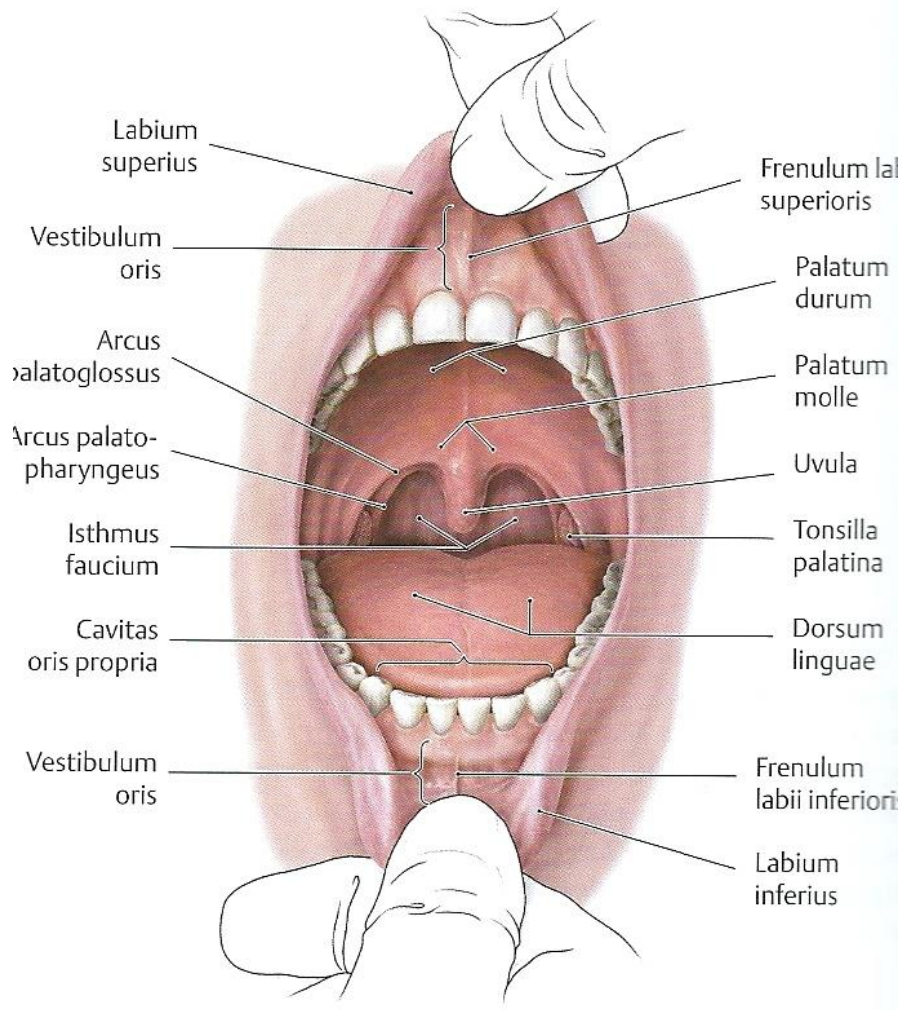
Üst alveolar bölge: Maksillanın alveolar proçesini döşer. Üst gingivobukkal boşlukta sert damak mukozası ile birleşir. Posterior sınırı pterigopalatin arktır. Drenaj yerleri üst derin juguler lenf nodları ve retrofarengeal lenf nodlarıdır.

Retromolar gingiva: Son molar diş apeksinden maksillanın tuberositasına kadar olan mandibulanın assendan ramusunu örter. Lenfatikleri azdır, üst derin juguler ve retrofarengeal lenf nodlarına drene olur.

Ağız tabanı: Mylohyoid kas, hyoglossus kaslarının üzerini örten semilunar şeklinde bir alandır. Alt alveolar ridgeden dil altına kadar uzanır. Posteriodaki sınırı tonsil anterior plikanın tabanıdır. Dil frenilumu ile ikiye bölünür. Submandibuler ve sublingual tükürük bezlerinin ostiumlarını içerir.

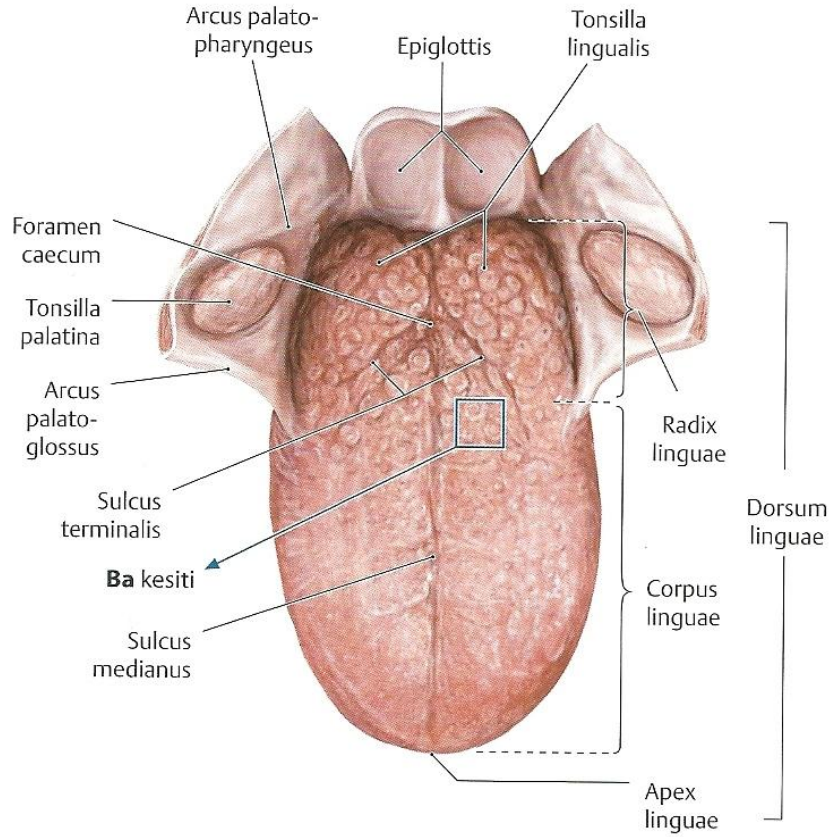
Sert damak: Üst alveolar ridge ve maksiller kemiğin palatin proçesini örten mukozal membranla kaplı alandır.

Oral dil (dilin 2/3 kısmı): Anteriordan sirkumvallate papillaya kadar uzanır. Dilin mobil kısmıdır. Dil altında ağız tabanı ile birleşir. 4 bölgeye ayrılır: *dil ucu, lateral bölgeler, dorsum, dil altı (ventral) bölge*. Dilin anterior kısmı submental lenf nodlarına drene olurken, lateral kısmı submandibuler ve derin juguler lenf nodlarına drene olur. Lezyon orta hata yakınsa bilateral metastaz görülme oranı yüksektir (4).



Şekil 2.1. Ağız boşluğu (5)

Dil, oral dil (ön 2/3 kısmı) ve dil kökü (posterior 1/3) olmak üzere iki kısımdan oluşur. Dil kökü ağız tabanına oturur. Dil dorsumu üzerinde sulkus terminalis, oral dil ve dil kökü arasında bulunur. Sulkus terminalis V şeklindedir ve önünde foramen cecum adı verilen, tiroid glandın geçtiği tiroglossal kanalın embriyolojik kalıntısı bulunur.



Şekil 2.2. Dil mukozasının yüzey anatomisi (5)

Dorsal dil yüzeyi farklı mekanik ve duyuşal özellikleri olan 4 farklı papilla içerir.

Sulkus terminalisin önünde sirkumvallat papilla bulunur. Papillaların etrafındaki oluklara seröz bezlerin kanalları açılır.

Anteriorda filiform papilla bulunur. Yemek yeme sırasında yiyeceklerin dil ve sert damak arasında ezilmesi ve parçalanması için yüzey oluşturur. Dokunmaya duyarlı afferent sinir uçları vardır.

Ayrıca dil dorsumunda dağınık yerleşimli, tat tomurcuğu içeren fungiform ve foliata papillalar mevcuttur (6).

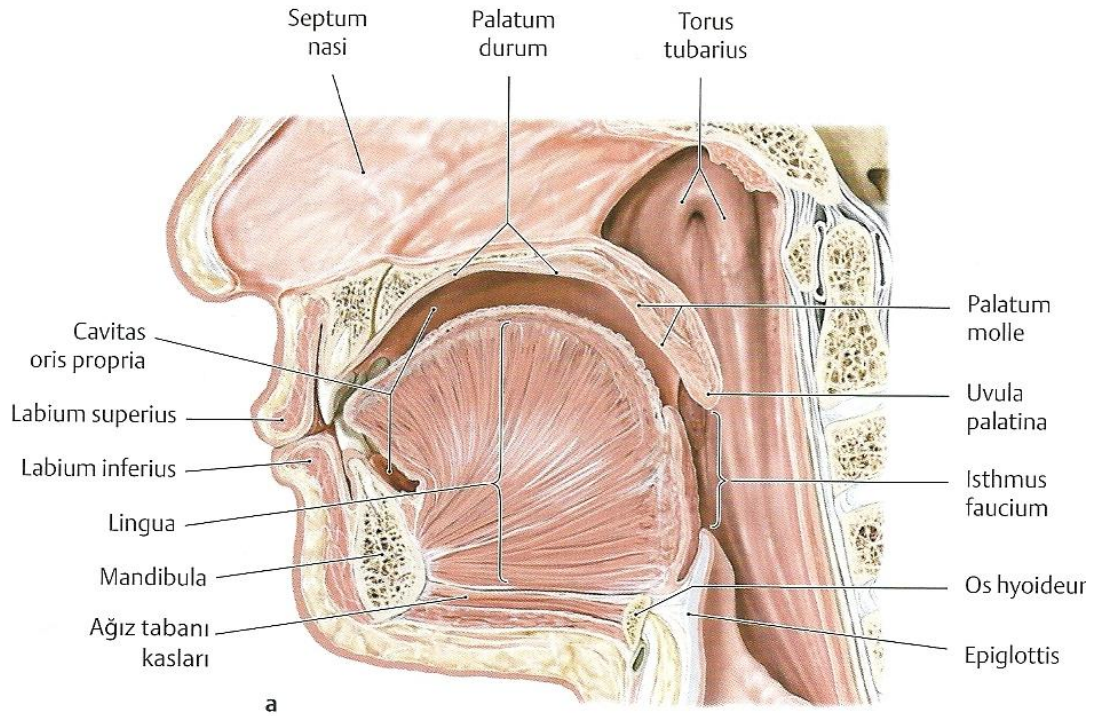
Oral dil dorsum mukozası anteriorda incedir ve alttaki kaslara sıkıca yapışmıştır. Ortadan geçen sulkusla sağ ve sol olmak üzere 2 anatomik bölgeye ayrılır.

Dil kökü mukozaı daha kalındır ve gevşektir. Mukoza altında lenfoid yapılar nedeniyle düzensiz görünöme sahiptir. Papilla yapısı yoktur. Lenfoid yapılara lingual tonsil denilmektedir. Dil kökü oral kavite yapıları içerisinde değil, orofarenks yapıları içerisinde sayılmaktadır.

Dil altındaki mukoza ince olup, frenilum ile ağız tabanıyla ilişkilidir. Frenilumun her iki yanında bulunan sublingual (wharton) papillalar submandibuler kanalların açılma yerleridir.

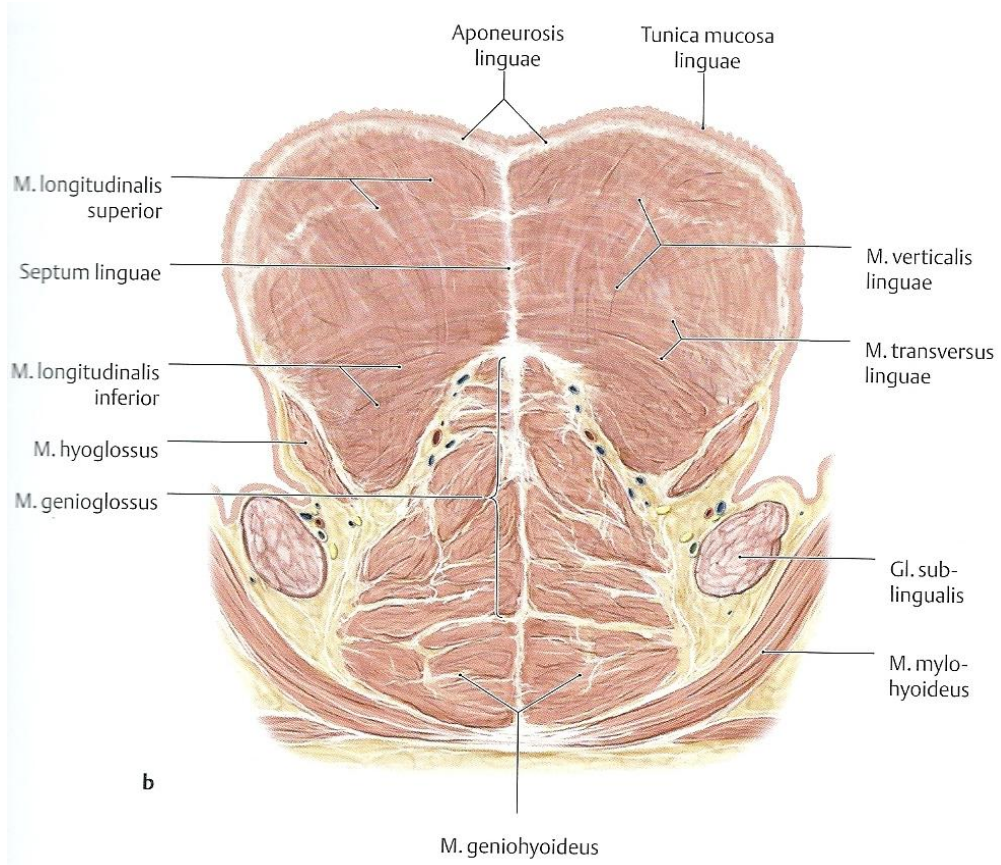
2.4.1. Dilin Kasları

Dil, intrinsik ve eksitrisik olmak üzere 2 kas grubundan oluşur.



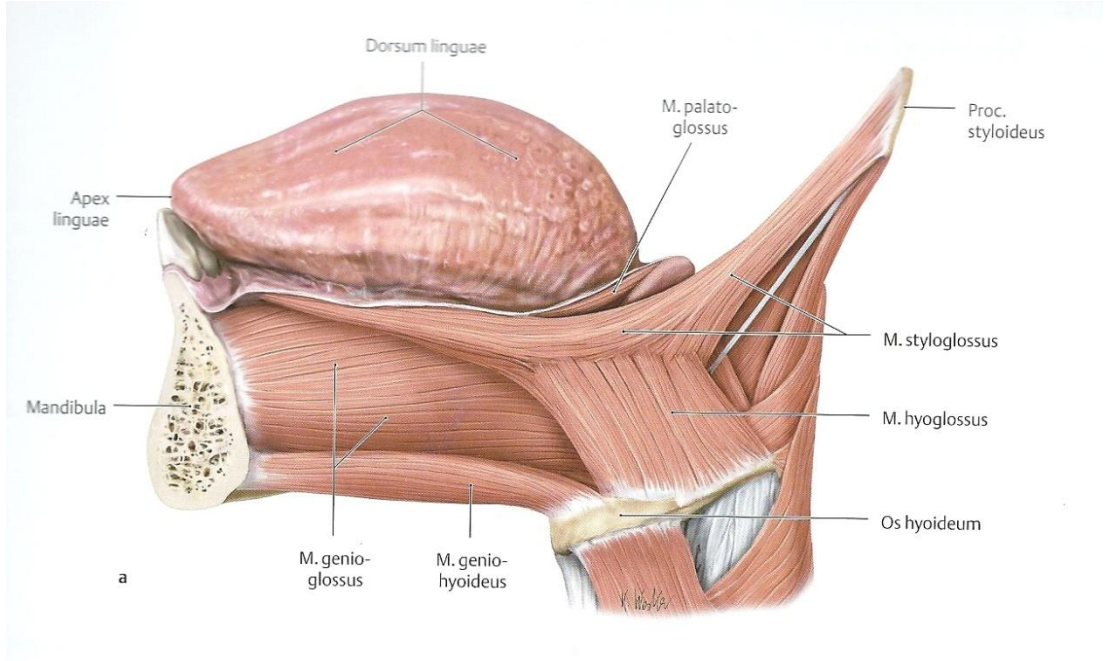
Şekil 2.3. Ağız boşluğunun sınırları ve organizasyonu (5)

İntrinsik kaslar; süperior longitudinal, inferior longitudinal, transvers ve vertikal olmak üzere 4 adettir.



Şekil 2.4. Dil kasları koronal kesit önden görünüm (5)

Ekstrinsik kaslar mandibula, stiloid ve hyoid proçesten başlayan ve intrinsik kaslara yapışarak son bulan kaslardır. Bunlar; *genioglossus*, *stiloglossus*, *hyoglossus* ve *palatoglossus* olmak üzere 4 adettir. Mylohyoid kas hyoid kemik üzerinde ağız tabanını döşer. Hyoglossus kası hyoid kemiğe, palatoglossus kası damağa, stiloglossus kası stiloid proçese tutunur. Dilin hareketini sağlarlar.



Şekil 2.5. Dil kasları dış yandan görünüm (5)

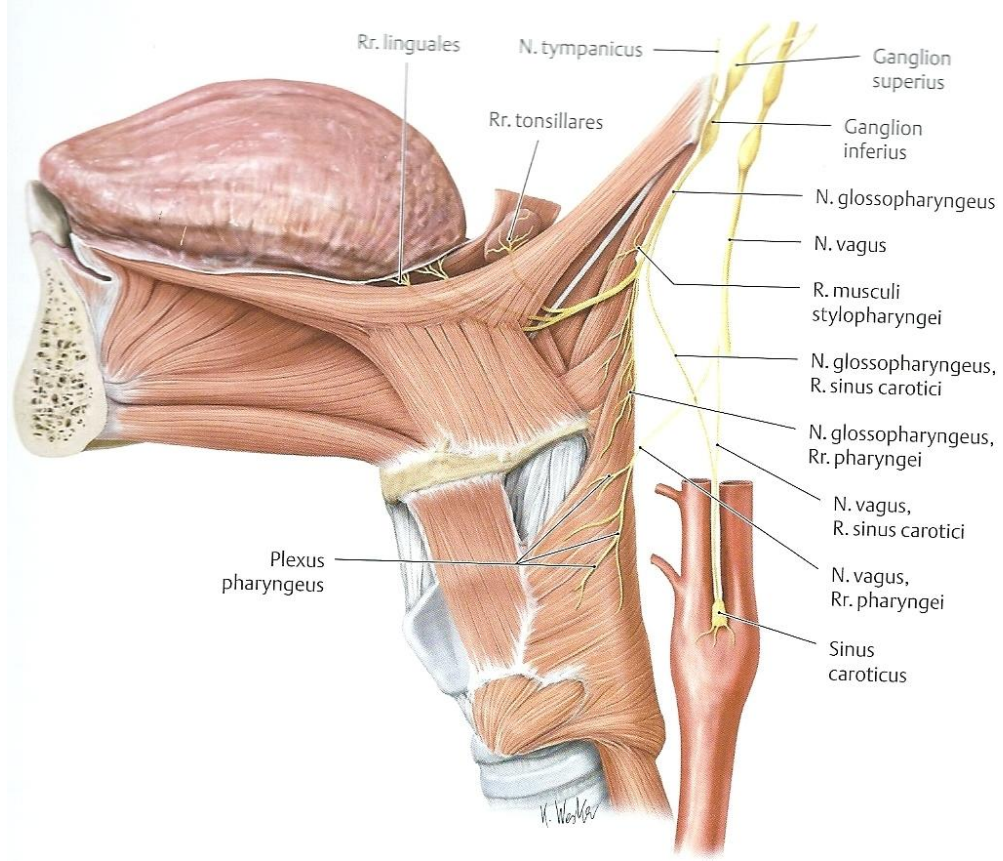
2.4.2. Oral Kavite ve Dilin İnnervasyonu

Oral kavite, trigeminal, fasyal, glossofarengeal, hipoglossal sinirlerden innerve olur

Sensöriyal innervasyonu trigeminal sinirin maksiller ve mandibuler dalları sağlar.

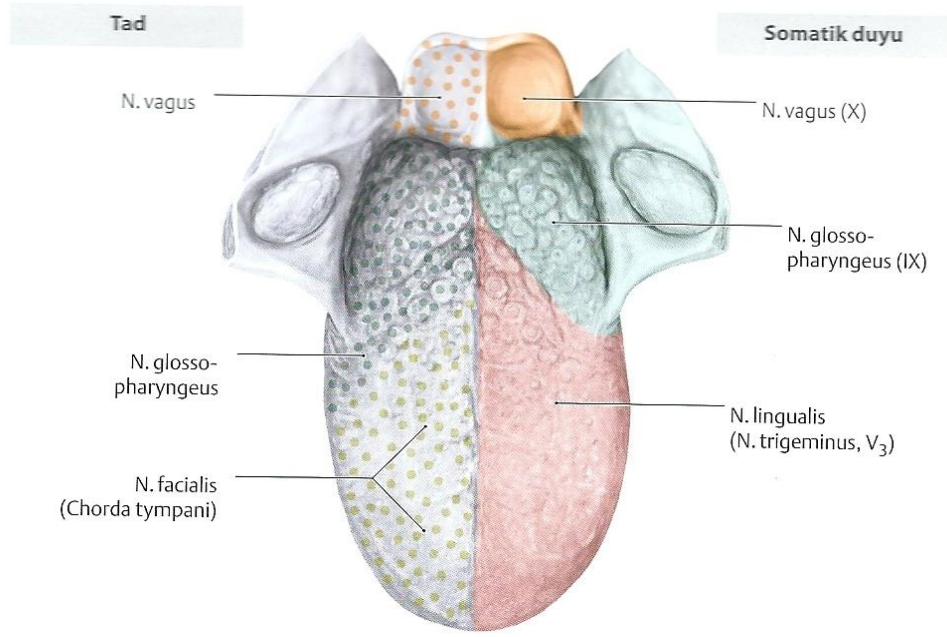
Trigeminal sinir parestezisinin veya anesteziisinin, retrograde ve nadir olarak anterograde olarak, tümörün perinöral invazyonuna bağlı olabileceği de gösterilmiştir.

Dilin, damak kası sayılan palatoglossus kası hariç, diğer kaslarının motor innervasyonu hipoglossal sinir (CN XII) tarafından olmaktadır. Palatoglossus kası vagus sinirinden (CN X) innerve olur. Hipoglossus siniri, hyoid kemiğin büyük boynuzu üzerinden öne döner, lingual vene eşlik ederek hyoglossus kasının dış yüzünden gider.



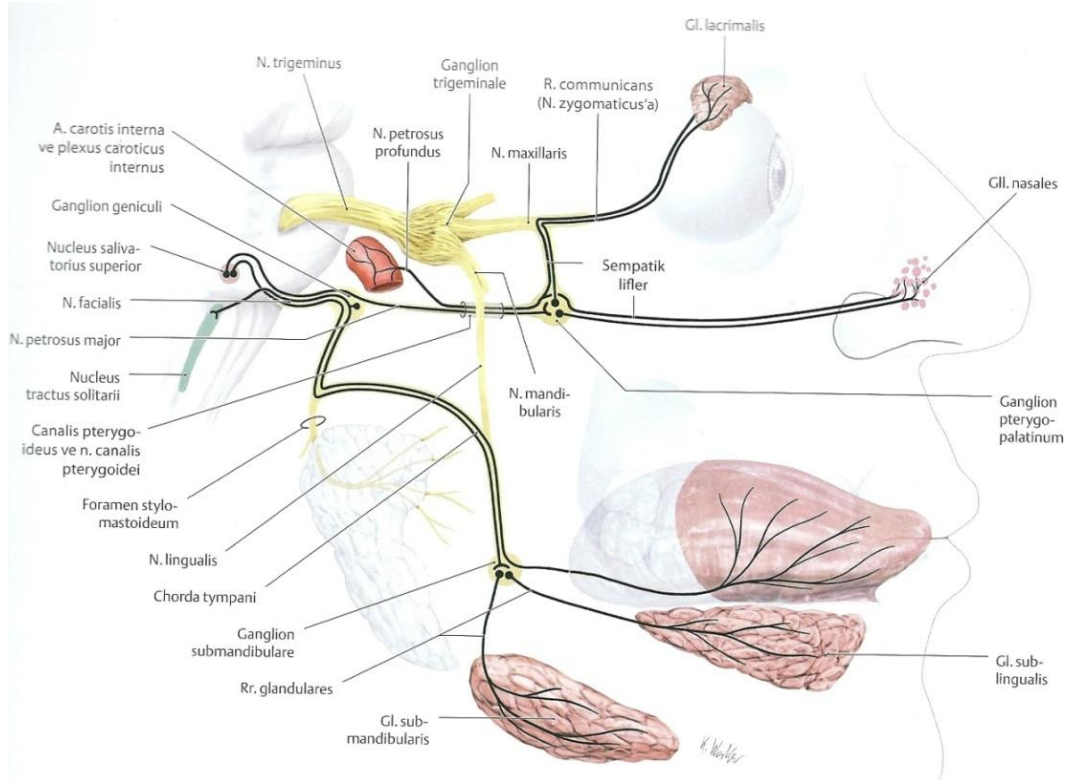
Şekil 2.6. N.glossofarengus dalları (5)

Dilin ön 2/3 kısım mukozasının tat duyusu fasyal sinirin (CN VII) chorda tympani dalı ile alınır. Ön 2/3 kısım mukozanın genel duyu hissi (dokunma, basınç, sıcaklık), trigeminal sinirin (CN V) dalı olan mandibuler sinirin (CN V-3), lingual dalı ile algılanır. Arka 1/3 kısım mukozası ve sirkumvallat papillanın tat ve genel duyu hissi glossofarengal sinirin (CN IX) dalı olan lingual sinir aracılığıyla algılanır. İnternal larengal sinir de dil kökünde küçük bir alanı innerve etmektedir.



Şekil 2.7. Dilin tad ve somatosensorial innervasyonu (5)

Korda timpaniden gelen parasempatik lifler lingual sinir ile taşınarak submandibuler ve sublingual bezlere gider.



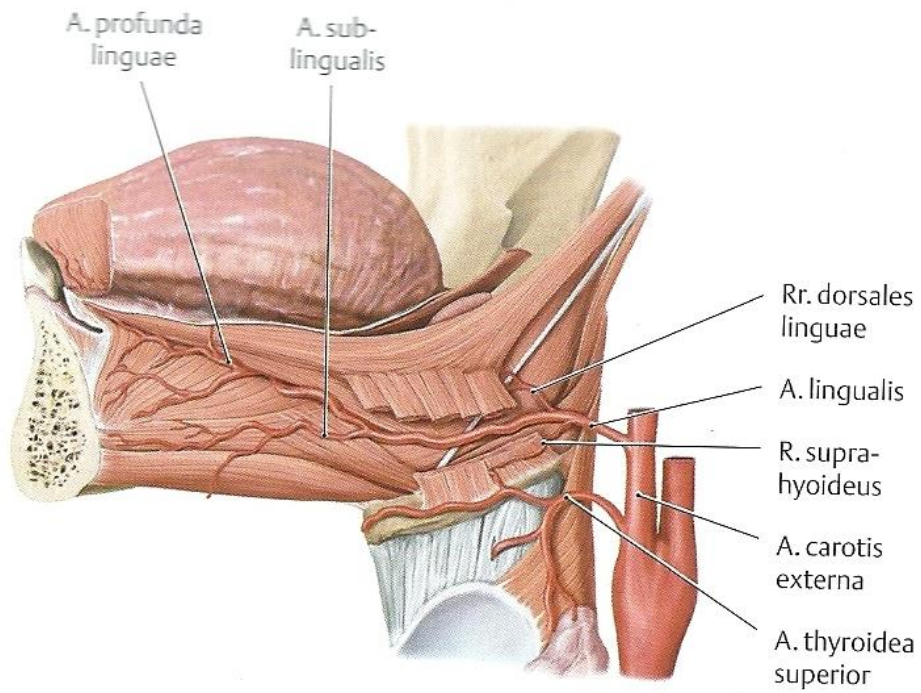
Şekil 2.8. N.fasyalis lifleri (5)

2.4.3. Oral Kavite ve Dilin Arteriyel Damarlanması

Oral kavitenin arteriyel kanlanması eksternal karotis arterin assendan farengeal arter, lingual, fasyal, maksiller dalı ile sağlanır

Dilin arterleri bilateral lingual arterlerden ayrılırlar. Lingual arterler hiyoglossus kasının derininde dile girerler ve *suprahyoid*, *dorsal lingual ven* ve *sublingual* dallarını verdikten sonra derin lingual arter olarak sonlanırlar.

Derin lingual arterler dilin anteriorunu, dorsal lingual arterler dilin posteriorunu beslerler. Derin lingual arterler ön tarafta, dilin apeksinde anastomoz yaparlar; dorsal lingual arterler ise lingual septum nedeniyle anastomoz yapmazlar. Bu da dil kanserlerin yayılımı açısından önem taşımaktadır.



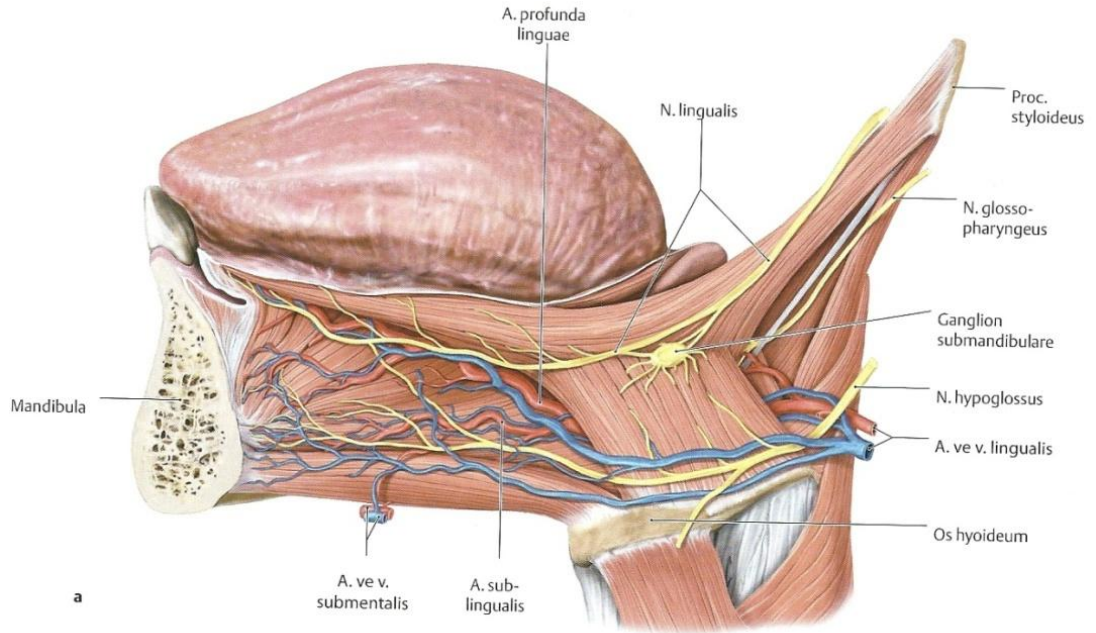
Şekil 2.9. Dilin arteriyel beslenmesi (5)

2.4.4. Dilin Venöz Damarlanması

Dilin venleri arterlerine eşlik ederek ilerlerler ve isimlendirilirler.

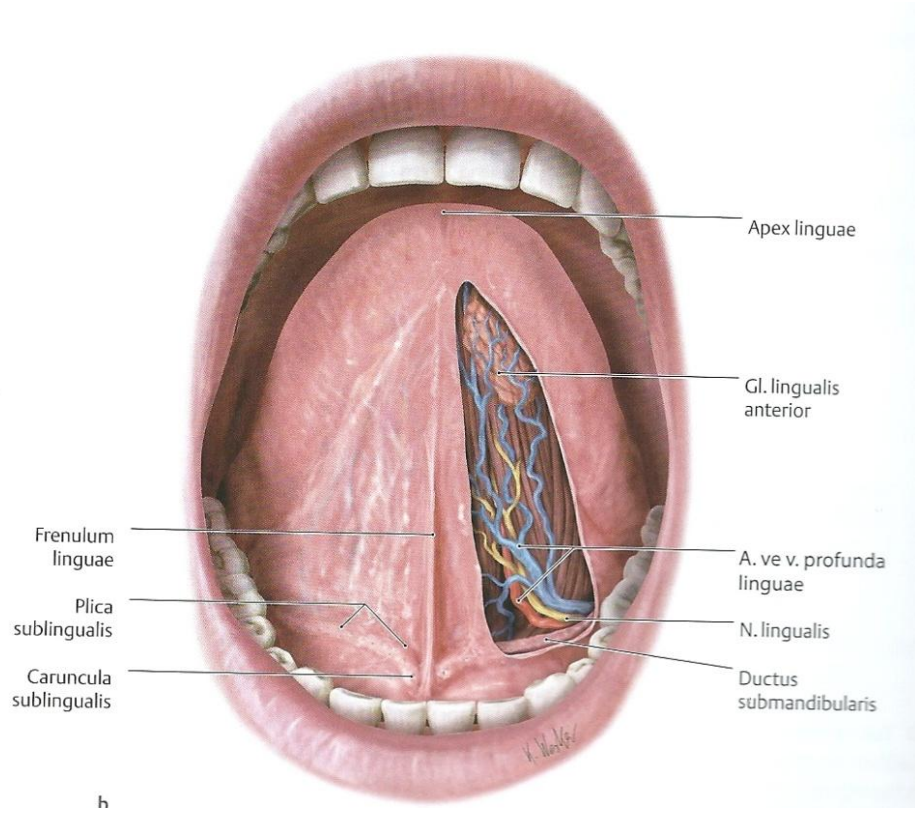
- Dorsal lingual ven
- Derin lingual ven

- Sublingual ven



Şekil 2.10. Dilin damar ve sinirleri, dış yandan görünüm (5)

Derin lingual ven dil apeksinden başlayıp lingual frenilum boyunca devam ederek posteriorda sublingual venle birleşir.

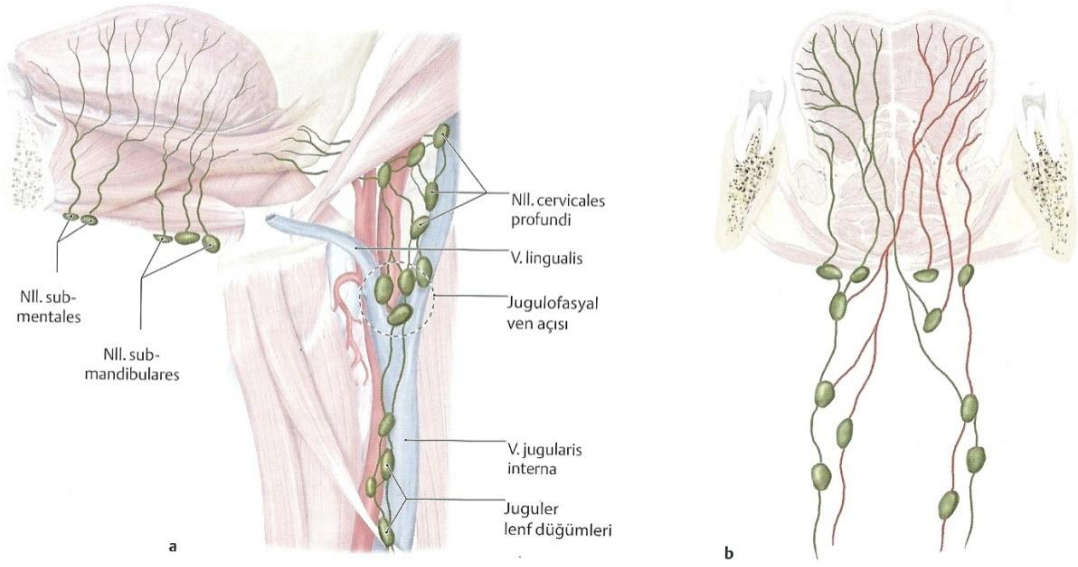


Şekil 2.11. Dilin damar ve sinirleri, alt yüzden görünüm (5)

Tüm venler internal jugulere dökülerek sonlanırlar.

2.4.5. Dilin Lenfatik Drenajı

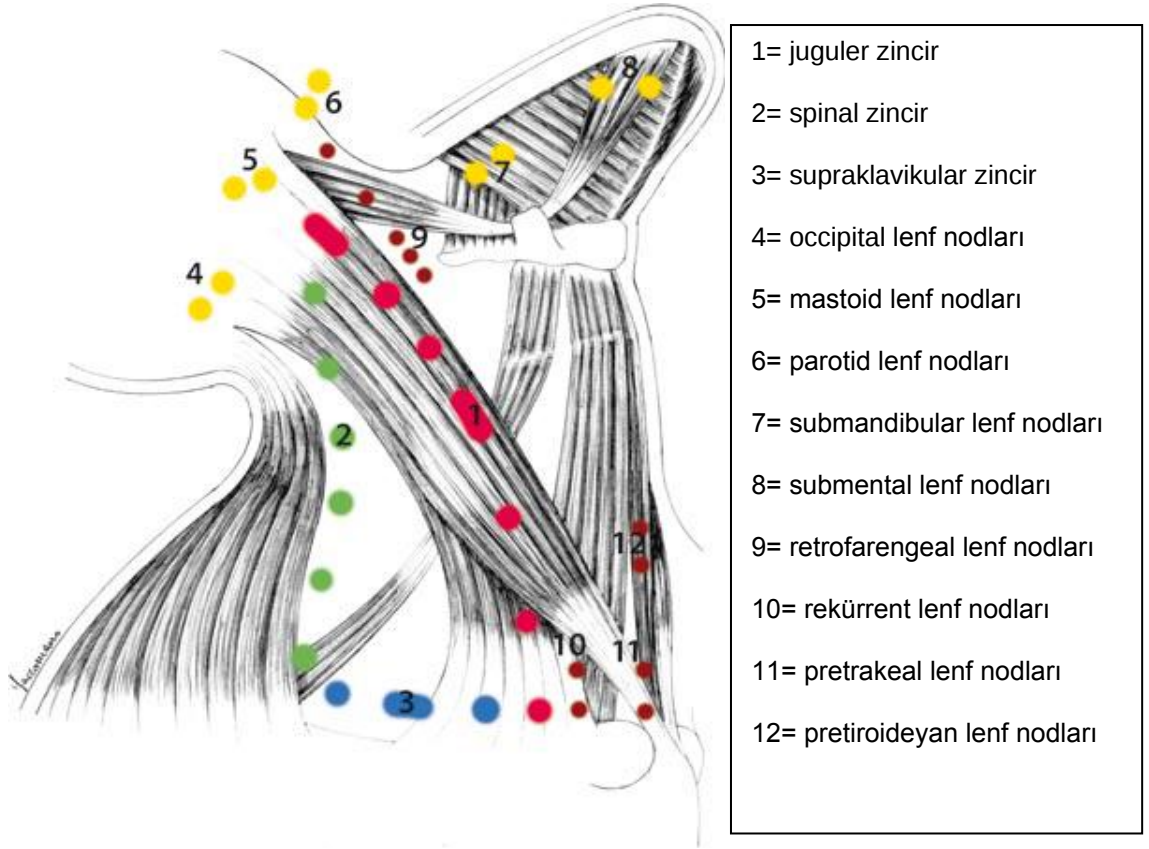
Oral kavite geniş bir lenfatik drenaj ağına sahiptir. Gingiva, ağız tabanı, oral dil mukozasının ilk drenaj yeri submental, submandibuler bölge, üst juguler lenfatik sistemdir. Orta hatta yakın oral kavite bölgeleri bilateral boyun bölgesine drene olurlar.



Şekil 2.12. Dil ve ağız tabanı lenfatikleri (5)

Dilin lenfatiklerinin 4 farklı yolu vardır;

1. Anterior 2/3 kısmının medyal kısmı inferior derin servikal lenf nodlarına
2. Anterior 2/3 kısmının lateral kısımları submandibuler lenf nodlarına
3. Dil apeksi ve frenilum kısmı submental lenf nodlarına
4. Dilin posterior 1/3 kısmı süperior derin servikal lenf nodlarına drene olur.



Şekil 2.13. Lenf nodu istasyonları (7)

2.5. EPİDEMİYOLOJİ, İNSİDANS, PREVALANS VE MORTALİTE

Dünyanın bir çok yerinde baş boyun kanserlerinin sıklığı artmaktadır. Dünya genelinde baş boyun kanserleri, meme ve kolorektal kanserlerden sonra 3. sırada görülürler. 22.4 milyon hastanın %7'sini oluştururlar. Yaklaşık 1.6 milyon baş boyun kanseri hastasından 707.100'ü oral kavite, 248.800'ü orohipofarengeal kanser tanısı almaktadır (8).

Birleşik devletlerde baş boyun kanserleri, tüm kanserlerin yaklaşık %3'ünü oluştururlar (cilt bazal hücreli ve skuamöz hücreli kanserleri-yassı epitel hücreli karsinoma (YEHK) hariç) (9). Birleşik devletlerde baş boyun kanserlerinin büyük çoğunluğunu üst solunum yolu ve sindirim sisteminin YEHK'leri oluşturur (10). Ve her yıl kanser oranlarında artış görülmektedir. En fazla artış gösteren de dilin YEHK'sidir. Dünya genelinde baş boyun kanserleri, kanser sıralamasında 5. sırada yer alır. Baş boyun kanserleri ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Güney ve Doğu Avrupa'da baş

boyun tümörlerin %40'ı larengeal kanserdir; Çin'de %55'i, Güneydoğu Asya'da %70'i nazofarengeal kanserdir (11).

Birleşik devletlerde, farengeal kanser ve oral kavite kanser hastalarının 1/3'ü, larengeal kanser hastalarının 1/5'i kadındır (9). Erkeklerde kadınlara göre iki kat daha sık görülür. Oral kavite kanser insidansının, 1980'li yılların ortalarından 1999 yılına kadar erkeklerde 15.2/100.000'e kadar düştüğü gösterilmiştir. Beyaz ve siyah ırk kadınlarda insidans nerdeyse eşitken, siyah erkeklerde insidans beyazlara göre %30 daha fazladır (12). Teşhis yaşı yaklaşık 60 iken, genç hastalarda (40 yaş altı) görülme oranı gittikçe artmıştır (12-14). Genç hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %63.7, 65 yaş üstü yaşlı hastalarda sağkalım oranı %47.6 oranında gösterilmiş olup, genç hastalarda yaşa bağlı kötü prognoz ilişkisi gösterilememiştir. 1973 ile 1984 yılları arasında yapılan bir çalışmada, 40 yaş altı genç hastalarda %60'lık insidans artışı ve 40 yaş altı genç hastalarda 5 yıllık sağkalım oranının yaşlı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). İskandinav ülkelerinde yapılan çalışmada, dil YEHK'lerin erkeklerde 5 kat, kadınlarda 2 kat arttığı gösterilmiştir (16).

Her yıl 2 milyondan fazla kişi kanserden ölmektedir. Oral ve farengeal kanserler yaklaşık 10 bin ölüme sebep olmaktadır (tüm ölümlerin %0.4). Birleşik devletlerde, tüm kanserler içerisinde baş boyun kanserlerinden ölüm oranı %2'den azdır (9). Etnik, kültürel, çevresel faktörlere göre ölüm oranları değişmektedir.

2.6. ETYOLOJİ

2.6.1. Sigara ve Alkol

Baş boyun YEHK'leri, %90 oranında sigara ve alkol kullanımına ikincil gelişir (17, 18). Sigara, puro, pipo, tütün kullanımı, pasif sigara içiciliği, alkol kullanımı Hindistan'da bettel nuts, Türkiye'de Maraş otu kullanımı en sık suçlanan çevresel risk faktörleridir.

Hindistan ve Güneydoğu Asya'daki bettel nut (Areca catechu ağacının meyvesi) çiğneme alışkanlığının oral mukoza ve dişlerde yıkıma sebep olarak karsinogenik etkisi olduğu, bettel nut çiğneyenlerde kanser riskinde 2.8 kat, sigara kullanan ve bettel nut çiğneyenlerde de 10.1 kat artış gösterilmiştir (19).

Sigara kanserin tek sebebi değildir. Alkol de diğer önemli bir risk faktörüdür. Alkol karsinogenezisi indükler. Kanser oluşumu üzerinde %75 etkilidir. Alkolün sigara ile birlikte kullanımı baş boyun yassı epitel hücreli kanserlerinde riski arttırır. Araştırmacılar tarafından etanolün ana kanser yapıcı etken olduğunu düşünülmüştür. (20, 21). Sigara içenler ve içmeyenler arasında erkeklerde 1.9 kat, kadınlarda 3 kat fark vardır. Sigara ve alkolün birlikte kullanımında kanser riski 35 kat artmaktadır.

Erkeklerde kadınlardan daha sık görülmektedir. 1950 yıllarında oran 5/1 iken günümüzde 2/1 olmuştur. Bu da kadınlarda artan sigara ve alkol kullanımı ile açıklanabilir (22).

2.6.2. Genetik Yatkınlık

Esas risk faktörleri sigara, pipo, tütün, puro ve alkol olmakla beraber; kanser, sigara ve alkol kullananların tamamında değil, popülasyonun bir kısmında gelişmektedir. Bu da genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir. Genetik olaylar da etyolojide aynı ölçüde etkilidir. Soygeçmişinde birinci derece akrabalarında kanser öyküsü olan hastalarda %3-8 oranında artmış yatkınlık gösterilmiştir (23, 24). Yassı epitel hücreli baş boyun kanserli hastalarda genetik yatkınlık kanıtlanmıştır (25).

Yaşlanmış hücrelerdeki biyokimyasal-biyofiziksel süreçler (nükleer, enzimatik, metabolik, immünolojik); kimyasal, viral, hormonal, beslenme alışkanlığı ile değişmektedir. Apoptozis growth veya supresör genler ile proglanmaktadır. Hücre siklusundaki azalmış veya artmış ekspresyonlar neoplaziye sebep olur. Karsinogenik-metabolik sistem, DNA onarım sistemi, hücre siklusu kontrolü, apoptozis sistemi sigara ile indüklenmiş kanserlerde etkilenen sistemlerdir. Örneğin p53 proteini sağlam hücrelerde tümör

supresör proteini olarak çalışır. DNA hasarı olmuş hücrede ise hücre siklusunu G1'de duraklatır (26). Alkol ve sigara kullanımı ile meydana gelen gen mutasyonu sonucu mutasyonel p53 proteini kodlanır ve hücre siklus döngüsü bozulur (27). p53 proteini yassı epitel hücreli oral kavite kanserli hücrelerde tespit edilebilir. Bu biomarkerların kullanılmasıyla; kanseri primer önleme, erken teşhis, ikincil önleme stratejilerinde önemli gelişmeler oldu. Oral kavite tümörlerinin bazı sendromlar (örneğin; Li-fraumeni sendromu) ile birliktelikleri gösterilmiştir (28).

2.6.3. Enfeksiyon

Kanserojen etkisi kesin kanıtlanmış olan enfeksiyöz ajanlar; Ebstein Bar Virüsü (EBV), Humman Papilloma Virüs (HPV)'tür (29, 30).

EBV bir çok nazofarengeal karsinomada tespit edilmiştir (31, 32).

HPV (tip 16 ve 18) orofarengeal karsinomanın %50'de tespit edilmiş olmasına rağmen (33, 34) HPV oral kavite kanserlerinde tek başına etkili değildir (35). HPV, kanserojenik etkisini onkoproteinlerinin tümör supresör proteinlere bağlanması sonucu, DNA tamir mekanizmasında ve hücre siklus döngüsünde hasar yapmasıyla gösterir (36).

Heprs Simplex Virüsü (HSV) oral kavite kanserlerinde risk faktörü gösterilmesine rağmen bu konuda yeterli çalışma yoktur (37).

2.6.4. Beslenme Alışkanlıkları

Taze sebze, meyve, kepekli ekmek, E vitamini, C vitamini tüketiminin kanserden koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir. Yüksek yağlı, düşük lifli beslenme karsinogenezde rol alır. Kötü ağız hijyeni, uygunsuz protez kullanımı nedeniyle iyi beslenememe de kanserde risk faktörü olabilir. Ancak bu indirekt ilişkiyi açıklayacak çalışma henüz yoktur (38, 39).

2.6.5. İmmün Yetmezlik

Human Immunodeficiency Virus (HIV) gibi enfeksiyöz nedenler ile immün sistemin baskılanması durumları diğer etyolojik faktörlerdir. HIV enfeksiyonu ile oral kavitede Kaposi sarkomu arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (40).

Plummer-Vinson sendromu, uzun süreli uygunsuz diş protezlerinin kullanımının sebep olduğu travma, kötü ağız hijyeni, sfiliz diğer etyolojik sebepler arasında sayılmaktadırlar.

2.6.6. Meslek

Baş boyun tümörlerinin etyolojisinde minör rol alır. Sinonazal bölgedeki tümörler için ise major risk faktörüdür. Metal işçileri, marangoz, deri tekstil çalışanları en önemli gösterilmiş risk grubudur (41).

2.6.7. Radyasyon Maruziyeti

Dudak kanseri ile ultraviyole radyasyon arasında ilişki bilinmektedir. Ancak dil kanseri ile ilişkisi kurulamamıştır. Gamma ışını tiroid kanseri, baş boyun sarkomu, tükrük bezi tümörlerinde etkilidir. Baş boyun tümörlerinin tedavisinde kullanılan radyasyonun karsinomada değil sarkomlarda etkili olduğu gösterilmiştir (42, 43).

2.6.8. Premalign Lezyonlar

Premalign lezyonlar *lökoplaki*, *eritroplaki*, *oral submukozal fibrozis* ve *oral liken planus* olmak üzere sınıflandırılırlar.

Lökoplaki, beyaz yama anlamına gelen bir terim olan klinik görünümünün ismidir. Patolojik isimlendirme değildir. Epiteldeki keratin tabakanın artması nedeniyle beyaz plak görünümü olmaktadır. Basit hiperkeratozis, epitelyal displazi, erken invaziv karsinomaya kadar değişen klinik aralığı vardır. Oral lökoplaki lezyonları anormal hücre oryantasyonu ve proliferasyon göstermektedirler. Cerrahi eksizyon ile tedavi edilirler. Ancak

diffüz ve mutlifokal olmaları nedeniyle eksizyonları zordur. Lökoplaki karsinomaları düz, granüler, nodüler görülebilir. Lökoplazik alan displazi içeriyorsa malignleşme riski 7 kat artar. Lezyonların %4-18'i invaziv karsinoma progresyon gösterir (44, 45).

Eritroplaki, kırmızı yama anlamına gelir. Epitelyal kalınlıkta azalma veya keratinize tabakanın eksikliği ile meydana gelir. Bağ dokusundaki damarların görülmesine izin verir. Kırmızı alanlar malign değişikliklerle daha çok ilişkilidir. Lökoplakiye göre malignite riski daha yüksektir (46). Shafer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada eritroplazik lezyonların %91'inin ağır displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinoma odağı içerdiği gösterilmiştir (47).

Submukozal fibrozis, tütün çiğneyenlerde, ağız hijyeni bozuk olanlarda, diş problemi olanlarda sık görülür.

Oral liken planusun etyolojisi bilinmemektedir. Kadınlarda daha sık görülür, atrofik ve eroziv lezyonlar şeklinde görülür ve eroziv tipte karsinom gelişme riski yüksektir. Malignleşme riskinin on yıl içinde %1 olduğu düşünülmektedir (48).

Verrüköz hiperplazi, malign olmayan, verrüköz karsinoma benzetmekle beraber karsinomdan farklı bir lezyondur.

2.7. KLİNİK

Dil kanserleri, %60-70 oranında orta 1/3 lateral kenarda görülür. %30-40 olarak anterior yüzden veya ventrolateral yüzden köken almakla beraber (49) dorsumda %3-5 oranında görülürler. Dorsal midlineden gelişim ise oldukça nadirdir (50).

Dorsal yüzden gelişen kitlelerin ayırıcı tanısında amiloidozis, granüler hücreli myeloblastom ve liken planusun eroziv tipi yer almaktadır. Submukozal tümörlerin ayırıcı tanısında da leiomyosarkom, rabdomyosarkom, nörofibrom yer alır. Ayırıcı tanıların çeşitli olması ve

karsinomların daha seyrek görülmesi nedeniyle dorsal bölgeden gelişen tümörler geç tanı alırlar (50).

Erken dil kanserleri tipik olarak lökoplaki ve eritroplaki bölgelerinden kaynaklanırlar. Sıklıkla başlangıçta asemptomatik seyrederler; ülserasyon, kas invazyonu olduğu zaman ağrı ve hareket kısıtlılığı görülür, ele gelen kitle, ağrı, yutma güçlüğü, boyunda kitle şikayetleriyle gelebilirler.

Tümör ağız tabanına, alveolar ridgeye, gingivaya, derinde de mandibulaya invazyon gösterebilir. Posterior dil köküne, glossotonsiller sulkusa, anterior tonsiller plikaya doğru büyüyebilir. Derin invazyonla ekstrensek kaslar tutulduğu zaman dilde mobilite bozukluğu olur. Lingual ve hipoglossal sinir tutulumuna bağlı dorsal yüzde his kaybı; motor fonksiyon bozukluğuna bağlı, dil dışarıdayken deviasyon göstermesi, fasikülasyonlar ve atrofi görülür. Fiziksel incelemede mukozal tüm yüzeylerin incelemesi ve kas invazyonu açısından palpasyonu yapılmalıdır (51).

Dilin YEHK'lerinde servikal metastaz sık görülür. Byers tarafından yapılan retrospektif çalışmaya göre; dil kanserlerinde en sık görülen metastaz bölgesi seviye 2 (üst juguler lenf nodu bölgesi) %73, ikinci sıklıkta seviye 1 (submandibuler bölge) %18 ve seviye 3 (orta derin juguler lenf nodu) %18, üçüncü sıklıkta submental bölge gelir %9 (52). Klinik olarak boyunda lenf nodu metastazı olmayan (N0) olgularda tanı konulduğu sırada %30 oranında occult servikal metastaz görülür.

2.8. GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Görüntüleme yöntemleri fizik muayenenin yerini alamaz, ancak yumuşak doku yayılımını ve kemik invazyonunu belirlemede oldukça faydalıdır. *Primer tümörün büyüklüğü, kemik invazyonu, perinöral yayılımı, bölgesel metastazları, uzak metastazları* değerlendirmede kullanılır.

Tedavi öncesinde evreleme için bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemeleri yapılmalıdır. Kontrastlı BT ile mukozal, submukozal tutulum, kas tutulumu, mandibula kemik invazyonu incelenir; MRG ile de perinöral invazyon değerlendirilir. Tümör

büyükliğünün, yaygınlığının ve kas tutulumunun değerlendirilmesinde MRG BT'e göre daha iyidir. Fibröz lingual septum, dili vertikal olarak ikiye böler; BT'de orta hatta hipodens bir yapı olarak görülür; orta hat düşük dansiteli plan olarak adlandırılır. Submandibuler ve sublingual alanlar da BT'de hipodens alanlar şeklinde görülür ve lateral düşük dansiteli plan olarak adlandırılır. Bu planlardaki değişimlerle tümörün yayılımı değerlendirilir (53).

Aynı zamanda bölgesel lenf nodu metastaz taramasında da radyolojik incelemeler kullanılır. Lenf nodu metastaz değerlendirilmesinde, klinik muayenede %20-28 oranında hata payı varken, bu oran MRG'de %16, BT'de %7.5-28 olarak bulunmuştur. Bu konuda yapılan bir çalışmada metastatik lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT, MRG'e göre üstün bulunmuştur (54). Pozitron emisyon tomografisi (PET BT) ile lenf nodu metastazı tespiti ise %70-100 arasındadır. PET ileri evre hastalıklarda uzak metastaz tayininde de kullanılır (51).

2.9. ÇOKLU PRİMER TÜMÖR (SEKONDER PRİMER TÜMÖR)

İlk tümör tanısı konulduğu anda veya ilk 6 ay içerisinde saptanan, diğer tümörlere eşzamanlı tümör veya primer simultane tümör denir. İkinci tümör ilk tümörden 6 aydan daha geç saptanırsa da metakron tümör denir (55). İkinci primer tümörlerin çoğunluğu metakron tümörlerdir ve ilk tümörün saptanmasından yaklaşık ilk 2 yıl içerisinde görülürler.

Yapılan çalışmalarda sigaranın sekonder primer tümör riskini arttırdığı, bu tümörlerin daha çok oral ve orofarengeal bölgede görüldüğü bildirilmiştir. Bu risk hastanın yaşından, cinsiyetinden, hastalığın evresinden, tedavinin yönteminden bağımsızdır. Larson ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, çoğu ikinci primer kanserlerin tanı konulduktan sonraki ilk 1.5 yılda ortaya çıktığı gösterilmiştir (56). Bunlar; ilk tümör evre 1-2 iken iyi veya orta diferansiye tümörlerde gelişirler.

Oral kavite tümörlerinde ikinci primer tümörün görülme yeri sıklıkla servikal özefagus bölgesidir. Bu yüzden ilk tanı anında, panendoskopi yöntemiyle baş boyun sisteminin geniş olarak taranması gereklidir (57).

Görüntüleme yöntemi olarak akciğer grafisi ile de akciğerdeki metastazlar ve ikincil primer tümörler değerlendirilir (58).

2.10. EVRELEME

TNM klasifikasyonu 1987 yılından beri dünya genelinde kullanılmaktadır. Bu sınıflama tedavini planlanmasında, prognozu belirlemede, tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılır. Anatomik büyüklük (T), lenf nodu tutulumu (N), uzak metastaz (M) ile gösterilir.

TNM evreleme sistemi Amerikan Kanseri Ortak Komitesi-American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından yapılmıştır.

Patolojik evreleme, TNM sınıflandırılmasında pTNM olarak ifade edilir. Patolojik klasifikasyon ile prognoz ve sonuçlar hakkında bilgi verilir. Önemi, çıkarılan patolojilerin %30'u gerçek tümör büyüklüğünden daha farklı kategorize olmasıdır (51).

Tablo 2.1. Amerikan Kanser Ortak Komitesi TNM Evreleme Sistemi

Primer Tümör			
Tx	Primeri tespit edilemeyen tümör		
T0	Primer tümör bulgusu yok		
Tis	Karsinoma in situ		
T1	2 cm den küçük tümörler		
T2	2-4 cm arası tümörler		
T3	4 cm den büyük tümörler		
T4a	Komşu dokularda (kortikal kemik, dil derin kasları, maksiller sinüs) veya yüz cildinde invazyon		
T4b	Mastikatoör boşluk, pterygoid plate veya kafa tabanı invazyonu veya internal karotid arterin tümör tarafından çevrelenmesi		
Regional lenfadenopati			
Nx	Tespit edilemeyen lenfadenopati		
N0	Metastaz bulgusu yok		
N1	Tümörle aynı tarafta 3 cm den küçük lenfadenopati		
N2a	Tümörle aynı tarafta 3 ile 6 cm arası lenfadenopati		
N2b	Tümörle aynı tarafta 6 cm de küçük multipl lenfadenopati		
N2c	Bilateral veya kontrilateral 6 cm den küçük lenfadenopatiler		
N3	6 cm den büyük lenfadenopati varlığı		
Uzak Metastaz			
Mx	Tespit edilemeyen uzak metastaz		
M0	Uzak metastaz yok		
M1	Uzak metastaz var		
TNM staging			
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre 1	T1	N0	M0
Evre 2	T2	N0	M0
Evre 3	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
Evre 4a	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
Evre 4b	Herhangi bir T	N3	M0
	T4b	Herhangi bir N	M0
Evre 4c	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0

(American Joint Committee on Cancer: American Joint Committee on Cancer staging Manual, ed 6, Chicago, 2002.)

2.11. PATOLOJİ

Cilt, dudak ve oral kavite müköz membranların primer döşeyici epiteli yassı epitel (skuamöz) hücrelerdir. Baş boyundaki kanser orjinlerinin %86-%95'ini oluştururlar (59, 60).

2.11.1. Yassı Epitel Hücreli Karsinom-Skuamöz Hücreli Karsinom

Baş boyun malignitelerinde; %86.3 oranında YEHK, %5.9 oranında adenokarsinom, %2.0 oranında verrüköz karsinom, %1.5 oranında lenfoma, %1.5 oranında kaposi sarkomu görülmektedir.

Tümörler egzofitik veya endofitik şekilde büyüme paterni gösterebilirler. Egzofitik lezyonlar, kitlesel büyüyen lezyonlardır; nodüler, papiller, verrüköz formda görülebilirler. Egzofitik lezyonlar genellikle ülseratif forma göre daha az infiltratiftir, daha yavaş büyür ve daha az görülürler. Tümör invazyonuna cevap olarak, alttaki bağ dokusunda fibrozis olur ve sertlik (endurasyon) ele gelir. Eğer kas ve kemik yapıya invazyon olursa çevre dokuya fikse olur. Bukkal mukoza ve dil laterali kanserinde yaygın görülürler.

Endofitik lezyonlar irregüler şekilli ve ortasında ülserasyonu olan lezyonlardır. Derin ve lateral invazyon olduğu zaman komşu hücre epitel sınırında bozulma olur. Bu nedenle düzensiz sınırlıdır. Alt dudak, ağız tabanı, sert damak, dil lateral kenarında görülürler.

Yassı epitel hücreli karsinom (YEHK), yassı epitelden orjin alan ve epitelin değişmesiyle meydana gelen invaziv malignitedir. Histopatolojisinde keratin formasyonu ve intersellüler bridler karakteristik olarak izlenir.

Epitelyal bazal membran zarar görünce daha derin dokulara invazyon gösterebilir. Bu durumda yağ dokusu, bağ dokusu, kas invazyonu, damar invazyonu, kemik tutulumu ve sinir invazyonu görülebilir.

Hiperkromatisite, pleomorfik hücre, artmış mitotik aktivite, keratin üretiminin azalması, hücrede nekroz malignitenin histopatolojik özellikleridir.

Histopatolojik özelliklerine göre; iyi, orta, az, anaplastik diferansiye olarak sınıflandırılırlar.

İyi diferansiye (grade 1) tümör hücreleri, normal skuamöz epitele benzer özellikleri olan, normal maturasyonu bozulmamış hücrelerdir. İyi diferansiye tümörlerde malignite kriterleri minimaldir.

Kötü diferansiye (grade 3) tümör hücreleri, normal epitel hücrelerine zayıf benzerlik gösterirler. Keratin formasyonu ya nadirdir ya da yoktur. Hücreler arası köprü kaybolmuştur.

Anaplastik veya indiferansiye (grade 4) tümörler, tümüyle yassı epitel hücre diferansiyonundan yoksundurlar.

Orta diferansiye (grade 2) tümörler de iyi ve kötü diferansiye tümörler arasında yer alır.

Histolojik grade'in genel prognostik değeri vardır. İyi diferansiye tümörler daha iyi prognoza sahiptir ve daha az lenf nodu metastazı yaparlar (61). Başka bir histopatolojik faktör olan perinöral invazyon (PNI), servikal lenf nodu metastazı ile yakın ilişkilidir (62). 6 mm'den fazla tümör derinliğine sahip tümörlerde servikal lenf nodu metastazı yüksek olmakla birlikte (63). derin invazyonu olanlarda lökorejyonel metastazlar daha yüksek oranda görülür.

Oral kavite tümörleriyle ilgili yapılan çalışmada tümörün yüzey büyüklüğünden ziyade derinliğinin tedavi ve yaşam süresinde daha etkili olduğu gösterilmiştir (64).

Vasküler invazyon ve tümör nekrozu ek bir prognostik değer taşımaz. Oysaki mikrovasküler invazyonun varlığı ile servikal lenf nodu metastazının varlığı koreledir (65).

DNA ploidi, p53, p27, Ki-67, proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), nükleolar düzenleme bölgeleri (AgNORs, erbB, ras, siklin D1, kromozomal heterozigotluğun kaybı LOH) prognostik moleküler faktörlerdir. Nondiploid tümörler yüksek servikal metastaz yaparlar ve kötü prognozludurlar. P27'nin, kromozom 3p'deki LOH'un azalmış ekspresyonu; siklin D1, AgNORs'deki

artmış ekspresyonu kötü prognozu gösterir (66-69). P53 genin fazla ekspresyonu oral kavite prognozunda önemlidir (70, 71).

2.11.2. Yassı Epitel (Skvamöz) Hücre Karsinom Varyantları

Varyantlar, *verrüköz karsinom, spindl cell karsinom, bazaloid hücreli karsinom, papiller squamöz hücreli karsinom, adenosquamöz hücreli karsinom, lenfoepitelyal karsinom* olarak tanımlanmıştır.

2.11.2.1. Verrüköz Karsinoma

Klinik olarak diffüz, gri beyaz renkli, iyi sınırlı, kalın plak, ekzofitik papiller veya verrüköz formda görülür (72). Yavaş büyür ve genelde ağrısızdır. Lokal penetrasyon yapar ve en nihayetinde YEHK'e tranformasyon gösterir. Tüm oral kanserler içinde %2 oranında görülür. Yıllık olarak 1-3 milyon insanda görülür. Erkeklerde kadınlardan daha çok görülür. Görülme yaşı ortalama 55'tir. Bukkal mukoza, gingiva, oral vestibül ve damakta sıktır (60).

Papiller-verrüköz formda büyüme paternine sahiptir. Eksiksiz tam bir biyopsi alınmalıdır. Fokal olarak YEHK'e dönüş görülebilir. Karsinoma transformasyon gösterdiğinde klinik davranışı ve prognozu değişir (73).

YEHK'e göre daha iyi prognoza sahiptir. En iyi tedavisi %74-90 kür ile komplet total cerrahi eksizyondur. Bazal membran invaze değilse metastaz beklenmez. YEHK'e dönüşüm nedeniyle uzun dönem takibi önemlidir (72).

2.11.2.2. Spindl Hücreli Karsinom (Sarkomatoid)

Spindle hücreli karsinom erkeklerde 6.-7. dekatta görülür (74). Sigara önemli bir risk faktörüdür. Özgeçmişte radyasyon öyküsünün olması predispozan bir faktördür. Üst aerodijestif sistemde; larenks ve oral kavitede sık görülür (75, 76). Ağız içinde her yerde olabilir; alt dudak, lateral dil kenarı, alveolar ridge sık görülen yerlerdir.

Oral kavitedeki tümörler kötü prognozludur (77). Metastaz yapma oranı %37'dir ve agresif seyirlidir (78). Ortalama yaşam süreleri 2 yıldan azdır (76).

2.11.2.3. Bazaloid Skuamöz Hücreli Karsinoma

YEHK'nin nadir ancak agresif bir tümörüdür (79). Dil kökü, hipofarenks, tonsiller mukoza, supraglottik larenks, ağız tabanı, bukkal mukoza, retromolar bölge ve gingivada sık görülür (80). Etiyolojik ve demografik faktörler YEHK ile benzerdir (81). %70 hastada servikal metastaz, uzak organ metastazı görülür. Yüksek rekürrens oranı vardır (82). Radyoterapiye tedavi yanıtı düşüktür.

2.12. TEDAVİ

Dil kanserinin tedavi seçimi primer tümörün ve lökorejyonel lenf nodu tutulumunun durumuna bağlıdır. Cerrahi tedavi ve radyoterapi dil kanserinde primer tedavi seçeneği olarak uygulanabilir. Erken evrelerde cerrahi ya da RT seçilebilirken ileri evre tümörlerde multimodal terapi uygulanmalıdır.

2.12.1. Cerrahi Tedavi

2.12.1.1. Dile Yaklaşım

Cerrahi tedavide primer lezyonun büyüklüğüne göre sağlam cerrahi sınır ile dilin bir kısmı veya tamamı rezeke edilir.

Oral kavite tümörlerinde transoral, transmandibuler ve transservikal yaklaşımla tümör eksizyonu yapılabilir. Anterior yerleşimli erken evre tümörlerde genellikle transoral yaklaşım kullanılmaktadır. Transmandibuler ve transservikal yaklaşımlar ise posteriorda ve büyük tümörlerde tercih edilir.

T1-T2 tümörlerde cerrahi yaklaşım, sağlam cerrahi sınırlar ile birlikte geniş cerrahi eksizyondur. İleri evre T3-T4 tümörlerde, pull through yöntemi ile cerrahi eksizyon önerilir.

T1-T2 tümörlerinde, primer bölgenin ve boyun bölgesinin uygun şekilde tedavi edilmesiyle 5 yıllık lökorejyonel kontrol oranı %60 ile %80 arasında olmaktadır (44).

Mandibula tutulumu olduğu zaman periost sağlamsa mandibula korunabilir, periost invazyonunda segmenter veya marjinal mandibulektomi yapılması gerekir. Mental sinir veya alveolar sinir invazyonu varlığında, sinir trasesi mümkün olduğunca geniş takip edilmeli ve rezeke edildikten sonra mikroskopik olarak dikkatlice incelenmelidir.

Eğer tümör çok büyükse ve dilin intrinsik kaslarını invaze ettiyse, total glossektomi yapmak gerekir. Cerrahi çok morbid olup, sonrasında çok şiddetli ağrı, yutma ve konuşma bozukluğu gelişir. Total glossektomi sonrası kronik aspirasyonu önlemek amacıyla total larenjektomi de beraber yapılmalıdır.

Cerrahi rezeksiyon sonrası hava yolunda oluşabilecek hava yolu tıkanıklığını önlemek amacıyla trakeotomi açılabilir.

2.12.1.2. Boyuna Yaklaşım

Dil kanserlerinde boyun metastazında en önemli faktör, tümörün büyüklüğü ve derin invazyon varlığıdır. Klinik olarak lenf nodu metastazı pozitif (N+) boyunlarda terapötik boyun diseksiyonu; radikal boyun diseksiyonu, modifiye radikal boyun diseksiyonu veya selektif boyun diseksiyonu olarak gerçekleştirilir. Orta hat tümörlerde bilateral boyun metastaz insidansının yüksek olması nedeniyle bilateral boyun diseksiyonu yapılmalıdır.

T1-2 tümörlerde okkült metastaz oranı bazı çalışmalarda %40'a varan oranında tespit edilmiş ve elektif boyun diseksiyonu sonrası nükslerin azaldığı ve boyun diseksiyonu yapılan hastalarda sağkalımının arttığı gösterilmiştir (83, 84).

Yapılan çalışmalarda N1, N2 hastalarda radikal boyun diseksiyonu ile %11-%30 oranında lokal kontrol sağlanmıştır (85, 86). Ancak günümüzde

radikal boyun diseksiyonu yerine daha az agresif cerrahi ile birlikte adjuvant radyoterapi daha çok tercih edilmektedir. Klinik olarak N+ boyunlarda selektif boyun diseksiyonu ve adjuvant radyoterapinin sonuçları karşılaştırıldığında modifiye radikal boyun diseksiyonu sonuçları kadar iyi sonuç verdiği görülmüştür.

Klinik olarak negatif boyunlarda (N0), tedavide birçok seçenek mevcuttur; *bekle-gör yaklaşımı, radikal boyun diseksiyonu, modifiye radikal boyun diseksiyonu veya selektif boyun diseksiyonu, elektif RT*. Boyun lenf bezlerinin elektif tedavi yöntemleri, cerrahi diseksiyon veya radyoterapidir (87). N0 dil kanserinde boyunda okkült metastaz oranı yaklaşık %20 saptanması ve bekle gör yaklaşımda yaşam süresinin düşük olması nedeniyle dil YEHK hastalarında elektif boyun diseksiyonu tercih edilmelidir.

Byers ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada; dilin lateral kısmının tutulduğu karsinomlarda skip metastaz gösterilmiştir. Tümörler seviye 1 veya seviye 2'e metastaz yapmadan seviye 3 veya 4'e metastaz yapabilirler. 277 hasta üzerinde yapılan çalışmada, seviye 1 ve 2 metastazı olmadan, seviye 3 veya seviye 4'de %15.8 oranında metastaz gösterilmiştir. Bu nedenle seviye 1-4 boyun diseksiyonu önerilmiştir (88). Seviye 5 lenf bezi metastazı hakkında yeterli çalışmalar henüz yapılmamıştır.

Byers ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada 3 cm'den büyük tümörlerde %80 oranında pozitif lenf nodu metastazı gösterilmiştir. Tümörün invazyon derinliğine bakıldığı zaman, 4 mm 'den daha az derinliğe sahip tümörlerde %31 oranında lenf nodu metastazı gösterilirken; 4 mm'den fazla derin invazyon varlığında bu oran %68'lere çıkmıştır. Elektif boyun diseksiyonu yapılmayan hastalarda nüks olduğunda %35 oranında kurtarma tedavisinin işe yaradığı bildirilmiştir (89).

2.12.2. Lazer Tedavisi

Lazer tedavisi, transoral eksize edilebilecek tüm lezyonlarda kullanılabilir. Lazerin postoperatif morbiditesi soğuk cerrahiye göre daha

düşüktür. Görüş alanı daha iyidir, daha az kanama olur ve daha hassas cerrahi yapılabilir (90).

2.12.3. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), dil kanserinde primer tedavi veya cerrahi sonrası adjuvan tedavi olarak uygulanabilir.

RT erken evre T1-2 tümörlerde tek başına verilebileceği gibi; cerrahi sonrası nüks ve boyuna metastaz oranının yüksek olması nedeniyle postoperatif de uygulanmalıdır.

RT endikasyonları:

- Boyunda iki veya daha fazla pozitif lenf nodu olması
- Anjiolenfatik yayılım
- Tümörün ekstrakapsüler tutulumu
- Cerrahi sınır pozitifliği veya 5 mm'den yakın cerrahi sınır
- Tümör kalınlığının 10 mm'den kalın olması
- İleri evre T3-4 tümörler

Bu kriterler varlığında cerrahi eksizyon ile birlikte postoperatif RT verilmelidir.

Egzotifik büyüyen, iyi oksijenlenen tümörler; endofitik, az oksijenlenen tümörlere göre daha duyarlıdır.

RT 2 şekilde verilebilir

1. Eksternal RT: CHART (Continuous, hyperfractionated, Accelerated Radiotherapy) veya konvansiyonel RT şeklinde uygulanabilir. RT düşük dozlarda verildiği için RT'nin geç dönem komplikasyonları daha az görülür. Yapılan çalışmada eksternal RT'nin onkolojik ve fonksiyonel olarak başarılı olduğu gösterildi (91).
2. İnternal RT (Brakiterapi): Direkt tümör içerisine yüksek dozda verilir.

RT'nin ağız kuruluğu, mukozit, yumuşak dokularda ödem, fibrozis, yara iyileşmesinde gecikme gibi yan etkileri vardır. Kısa veya uzun zamanda yan etkiler ortaya çıkabilir.

RT cerrahiden 6 hafta sonra verilmelidir. 6 hafta sonra verilen RT sonrası nüks %5 iken, 6 haftadan geç verilen RT sonrası nüks oranı %30 olarak gösterilmiştir (92).

Başka çalışmada da RT verilme süresinin yanında verilen RT dozunun da nüksleri önlemede önemli olduğu bildirilmiştir (93).

2.12.4. Kemoterapi

Kemoterapinin kullanım yeri dil kanserlerinde sınırlıdır. İndüksiyon kemoterapisinin tek başına başarılı olmaması nedeniyle ileri evre tümörlerde kemoterapi ve radyoterapi eş zamanlı olarak uygulanmalıdır. Prospektif çalışmalarda ileri evre YEHK tedavisinde cerrahi ve RT tedavisine ek verilen KT'nin sağkalımı artırıcı etkisi gösterilmiştir (94).

2.12.5. Yeni Geliştirilen Terapötikler

2.12.5.1. Epidermal growth faktör reseptörleri

Epidermal growth faktör reseptörlerinin (EGFR) fazla salgılanması meme, over, prostat, mesane, akciğer, beyin ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (95-97). EGFR, normal hücrelerin fonksiyonlarını sürdürmesinde etkili olmakla beraber tümör hücrelerinin büyümesini tetikler. Sinyal iletim yolu; tümör hücre büyümesi, bölünmesi, progresyonu ve metastazında görevlidir (98). Yapılan araştırmalarda, baş boyun YEHK hastalarında EGFR overekspresyonu %90 oranında bulunmuş ve kötü prognoz ile ilişkisi (97, 99) ve EGFR'i bloke eden veya suprese eden tedavi yöntemlerinin tümör proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (100). EGFR, sinyal yollarını etkileyerek hücre siklus progresyonunu, angiogenezi, apoptozisi inhibe eder ve tümör hücre motilitesini artırarak tümör hücrelerinin metastaz yapmasına katkıda bulunur (101, 102). Anti EGFR

tedavisinin kemoterapi veya radyoterapi ile birlikte verilmesi sinerjik antitümör etki yaparak tümör büyümesini inhibe eder (103, 104). EGFR blokerleri: anti EGFR monoklonal antibody, tirozin kinaz inhibitörleri, ligand konjugatları ve antisense oligonükleotidleri içermektedir (105).

(Monoklonal Anti-EGFR antibody: Cetuximab (106). Epidermal Growth factor reseptör tirozin kinaz inhibitörleri: Gefitinib, erlotinib.)

2.12.5.2. Vasküler endotelyal growth faktör

Solid tümörlerin büyümesinde ve tümörlerin metastaz yapmasında anjiogenez önemlidir. Vasküler endotelyal growth faktör reseptörü anjiogenez regülasyonunda önemli rol alır (107). Endotel hücre proliferasyonu, kemotaksis ile lenfanjiogenezle ilişkilidir ve kanser tedavisinde hedef alınan biyomarkerlardandır (108).

Monoklonal anti vasküler endotelyal growth faktör antibody: Bevacizumab (109).

Vasküler endotelyal growth faktör reseptör tirozin kinaz inhibitörü: ZD6474 (110).

2.12.5.3. Gen replasman tedavisi

Baş boyun YEHK hastaların %45-70 oranında p53 mutasyonu görülür. P53 proteini DNA hasarlı hücrelerde apoptoziste uyarılır. Alkol ve sigara kullanımı p53 mutasyonuna sebep olur (111, 112).

2.12.5.4. Farnesyl transferaz inhibitörler

Oral kavite kanserlerinin %27'sinde H-ras gen mutasyonu gösterilmiştir. FTİ mutant ras gen ekspresyonunun inhibisyonunda rol alırlar (113).

2.12.5.5. Transforming Growth faktör α antisense gen terapi

Baş boyun YEHK'lerinde ekspresyonu artar. Hücre proliferasyonunu uyarır. Tümör büyümesi inhibisyonu ve apoptoziste kullanılabilir (114).

13 cis retinoik asit de tedavide denenen ajanlar arasındadır. Hücre proliferasyonun düzenlenmesi, diferansiyasyon ve apoptoziste sinerjik etkisi vardır (115).

2.12.6. Rekonstrüksiyon

Dil rezeksiyonu sonrası artikülasyon bozukluğu, gıdaların orofarenkse itilmesindeki güçlük nedeniyle gıda alımında azalma görülebilir. Rekonstrüksiyonda dilin şeklini, hacmini, hareketliliğini korumak, yeterli doku ile oluşan defekti su geçirmez şekilde kapatmak önemlidir. Dilin ön kısmı konuşma ve yemek yemede önemliken posterior kısmı yutmada önemlidir. Oral dilin ön 1/3-1/4'lük kısımların eksizyonu sonrası belirgin bir fonksiyonel bozukluk görülmez. Dilin 1/2'lik kısmının çıkartılması mobilitede kısıtlılık yapar, bu nedenle yutmada belirgin bozukluk görülür.

Rekonstrüksiyon seçenekleri, primer kapatma, sekonder iyileşmeye bırakma; cilt greftleri, lokal veya bölgesel flepler ve serbest doku flepleri ile onarımdır. Oluşan defekt küçükse sekonder yara iyileşmesine bırakılabileceği gibi, primer sutureasyonla kapatma veya split thickness greft ile onarım yapılabilir.

Defekt büyükse yerine göre, ilerletme flebi, temporopariyetal fasya veya pektoralis major flepleri kullanılabilir. Mandibula rekonstrüksiyonunda ve büyük defektlerde pektoralis major pediküllü flep, radyal ön kol flepleri, lateral uyluk, rektus kas flepleri, fibula osteokutanöz serbest flepler kullanılabilir. Serbest fleplerin kullanılarak rekonstrüksiyon yapılması dil fonksiyonlarının korunmasında önemlidir.

2.13. PROGNOZ

5 yıllık lökorejyonel kontrol oranı erken evre dil tümörlerde %91'e, sağkalım oranı %55-%62'e ulaşmaktadır (89). İleri evre tümörlerde multimodal tedaviyle 3 yıllık sağkalım oranı %40-%50 arasındadır.

Yılda %3 oranında dil ve oral kavite tümörlerinde ikinci primer tümör gelişme riski mevcuttur. Bu nedenle hastalar düzenli olarak takip edilmelidir. Rekürrensler sıklıkla ilk 2 yılda görülmektedir. İlk 2 yıl sık takip yapılmalı, 2 yıldan sonra da hastalar yıllık takip edilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi KBB kliniğinde, 2000-2013 yılları arasında dil kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen, kayıtlarına ulaşılan, 113 olgunun dosyaları geriye dönük olarak hem dış merkezde tanı alan ve kliniğimizde tedavi olan hastalar ile ilk tanıyı kliniğimizde alıp tedavi olan hastalar değerlendirilmiştir.

Polikliniğe başvuran hastaların detaylı anamnezleri alınmış, genel fizik muayenelerinden sonra rutin KBB muayeneleri yapılarak tüm bulgular hastalara ait olan dosyalara kaydedilmiştir. Veriler, dosya bilgileri incelenerek ve ulaşılabilen hastalara telefon ile irtibat kurularak toplanmıştır. Yapılan incelemeler sonrasında verisine ulaşılamayan 7 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan 96 hastanın anamnezleri; yaş ve cinsiyet dağılımı, başvuru şikayetleri, şikayetleri başladıktan sonra doktora başvurduğu tarihe kadarki geçen süre, genel muayeneleri ve kulak burun boğaz muayene sonuçları ile tetkik sonuçları değerlendirilmiştir.

Sigara, alkol gibi alışkanlıklar, diş protez kullanım öyküleri kayıtlardan incelenerek kaydedilmiştir.

Hastaların özgeçmişlerinde, tanı aldıkları kronik hastalıklar, kanser öyküleri, uygulanan tedavi şekilleri, geçirmiş oldukları ameliyatlar tespit edilmiştir.

Ailede kanser varlığı dosyaların incelenmesiyle araştırılmıştır.

Tümörün yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla her hastaya videolarenoskopik (VLS) muayenesi rutin olarak yapılmış, hastaların genel, kulak burun boğaz fizik muayeneleri değerlendirilmiştir.

Hastaların TNM sistemine göre (American Joint Commite on Cancer – Cancer Staging Manual 2002)evrelendirmesi; yapılan fizik muayene ile klinik, radyolojik tetkik raporlarına göre radyolojik, ameliyat raporlarındaki kayıtlara bakılarak cerrahi ve patoloji raporları incelenerek patolojik olarak 4 bölüm

şeklinde yapılmıştır. 4 bölüm şeklinde yapılmasının amacı, mevcut TNM sisteminin hasta değerlendirmedeki yeterliliğini kontrol etmektir.

Patoloji sonuçları, operasyon öncesi lezyondan alınan biyopsi ve operasyon sonrası nihai histopatoloji raporu olarak 2 grupta incelenmiş, biyopsi sonuçları ve operasyon sonrası nihai patolojiler arasındaki farklılıklar ve benzerlikler kaydedilmiştir

Preoperatif evreleme amacıyla yapılmış olan; orofarenks, boyun manyetik rezonans görüntülmesi (MRG), boyun tomografisi (BT), boyun ultrasonu (USG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tüm vücut kemik sintigrafisi gibi diğer istenilen görüntüleme yöntemleri değerlendirilmiştir.

Olguların içinde T4 tümör, mandibula kemik invazyonu, boyun yumuşak dokularına invazyon, perinöral invazyon, vasküler invazyon, multipl pozitif lenf nodu, lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım, okkült metastaz riskinin yüksek olduğu düşünülen vakalar adjuvan radyoterapi; ameliyatı kabul etmeyen hastalar radikal radyoterapi ve/veya eş zamanlı kemoterapi tedavisi için onkoloji merkezlerine yönlendirilmiştir.

Vakaların dosyaları geriye dönük taranarak,

- Demografik bilgiler,
- Vakalara yapılan cerrahi müdahale çeşitleri,
- Boyun metastazlarının varlığı,
- Postop RT/KT verilmiş olması,
- Nüks eden vakalarda nüks bölgesi ve operasyon sonrası nüks süresi,
- Uzak metastaz varlığı,
- İkinci malignensi varlığı, hastaların
- Postoperatif sağkalımı,
- Postoperatif takiplerde kullanılan görüntüleme yöntemleri,

- Postoperatif takip süreleri gibi faktörler detaylı incelenmiş ve yukarıdaki parametreler karşılaştırılarak literatür eşliğinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 96 vakanın 53'ü erkek (%55.2) ve 43'ü kadın (%44.8) olup, erkek kadın oranı 1.2/1 olarak tespit edilmiştir. Olguların cinsiyete göre dağılımı tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Cinsiyet	Vaka Sayısı	Yüzde %
Kadın	43	44.8
Erkek	53	55.2
Toplam	96	100

Olguların en küçüğü 19 yaşında ve en büyüğü 86 yaşında olup, yaş ortalaması 31.4 olarak saptanmıştır.

Erkek hastaların 46 tanesi 40 yaş üstü, 7 tanesi (13.2) 40 yaş altı; kadın hastaların 39'unun 40 yaş üstü, 4'ünün (9.3) 40 yaş altı olduğu, 13 erkek hastanın öldüğü, ölen 2 hastanın da 40 yaş altında olduğu; kadın hastalardan 5'inin öldüğü, hepsinin de 40 yaş üstünde olduğu görülmüştür.

Yaş gruplarına göre olguların dağılımı tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2. Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grubu	Vaka sayısı	Yüzde %
10-20	1	1.1
20-30	3	3.1
30-40	8	8.3
40-50	11	11.5
50-60	29	30.2
60-70	31	32.3
70<	13	13.5
Toplam	96	100

Tablo 4.3'te 40 yaşa göre cinsiyet dağılım tablosu gösterilmiştir.

Tablo 4.3. 40 Yaşa Göre Cinsiyet Dağılım Tablosu

Cinsiyet	< 40 yaş (Yüzde)	40 yaş <
Kadın	4 (%42)	39
Erkek	7 (%7.3)	46
Toplam	11	85

Hastaların 32'sinin (%33.3) 2-120 paket/yıl arasında değişen sürelerde sigara kullandığı, 35'inin (%36.5) sigara kullanmadığı, 12'sinin (%12.5) 1 aydan 30 yıla kadar değişen sürelerde sigara kullanmayı bıraktığı tespit edilmiştir. 17 hastanın (%17.7) sigara kullanıp kullanmadığı hakkındaki bilgiye ulaşılamamıştır. Sigara kullanan hastaların içerisinde; yaşayan 17, ölen 7 hasta tespit edilip 8 hastanın yaşayıp yaşamadığı hakkında bilgi edinilememiştir. Sigara içmeyen ve yaşayan %43.3, sigara içen ve ölen %58.3 hasta, sigara ve alkol kullanmayan 40 yaş altı 7 hasta (%7.3) saptanmıştır.

Sigara kullanmayan hastalar içerisinde; yaşayan 13, ölen 5 hasta tespit edildi. 17 hastanın yaşayıp yaşamadığı hakkındaki bilgiye ulaşılamamıştır.

Tablo 4.4'te hasta sayılarının dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.4. Sigara Kullanan Hastaların Sayı Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

Sigara Kullanımı	Vaka Sayısı	Ölen Vaka Sayısı
Evet	32	7
Hayır	35	5

Hastaların 14'ünün (%14.6) değişen miktarlarda alkol kullandığı, 42 hastanın (%43.7) alkol kullanmadığı belirlenirken 40 hastanın (%41.7) ise alkol kullanıp kullanmadığı hakkındaki bilgiye ulaşılamamıştır. Sigara kullanan 32 hastanın 12'sinin (%37.5) aynı zamanda alkol de kullandığı tespit edilmiştir.

Diş protezi kullanan 16 hastanın 9 tanesinin sigara kullanmadığı (%56.3) görülmüştür.

KBB fizik muayene değerlendirmesinde; 54 vakanın (%56.2) lezyonlarının dilin sağ tarafında, 36'sının (%37.5) dilin sol tarafında, 1'nin (%1.1) lezyonunun orta hatta olduğu kaydedilmiş, 5 vakanın (%5.2) lokalizasyonu hakkındaki bilgiye ulaşılamamıştır. Lezyonların çoğunlukla dilin lateralinde ve posterior 1/3 kısımda lokalize olduğu tespit edilmiştir.

VLS muayenesinde 1 hastada larenkste glottik düzeyde lezyon saptanmıştır.

Hastaların şikayetlerinin başlaması ile tedavi için müracaat etmeleri arasında geçen süre, 3 gün ile 5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama başvuru süresi 10 ay olarak bulunmuştur. Başvuru sırasındaki şikayetleri; en sıklıkla en az doğru dilde yara, dilde kitle, dil ve boyunda eş zamanlı kitle, sadece boyunda kitle, dilde ağrı, yanma, yutma güçlüğü, tat alamama, kanama, kilo kaybı ve halitozis idi. 1 hastanın dilde kitle şikayetiyle eş zamanlı olarak ses kısıklığı, 1 hastanın dilin sol tarafında yara şikayetiyle birlikte sağ ağız tabanında eş zamanlı yara şikayeti olduğu, 1 hastanın şikayeti olmadan lezyonunun KBB muayenesinde insidental saptandığı kaydedilmiştir.

Özgeçmişlerinde tümör öyküsü olan hastaların dağılımı tablo 4.5'te gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Tümör Özgeçmiş Olan Hastaların Dağılımı

Tümör	Vaka Sayısı
**Mesane	1
Mide	2
Larenks	2
**Malign Melanom	2
*Oral kavite ca	1
Toplam	8

* Bir hasta tonsil lenfoması nedeniyle tedavi görmüştür.

** Bir hasta mesane ile sert damak ve retromolar trigon tümörü, 1 hasta malign melanom ve sert damak tümörü nedeniyle tedavi görmüştür.

Hastalara cerrahi operasyon olarak parsiyel glossektomi, hemiglossektomi yapılmıştır.

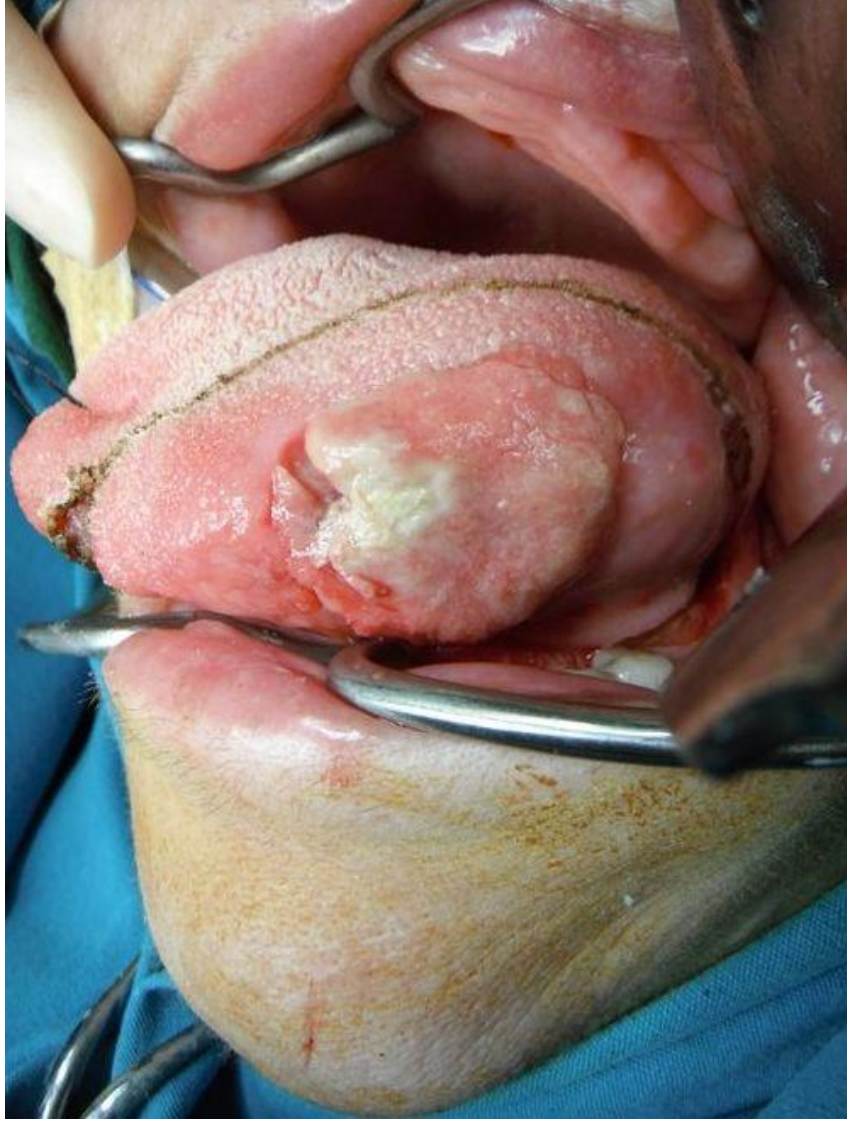
Şekil 4.1-4.8’de kliniğimizde opere edilen tümörlerden örnek fotoğraflar sunulmuştur.



Şekil 4.1. Dil sağ lateralde T2 tümör



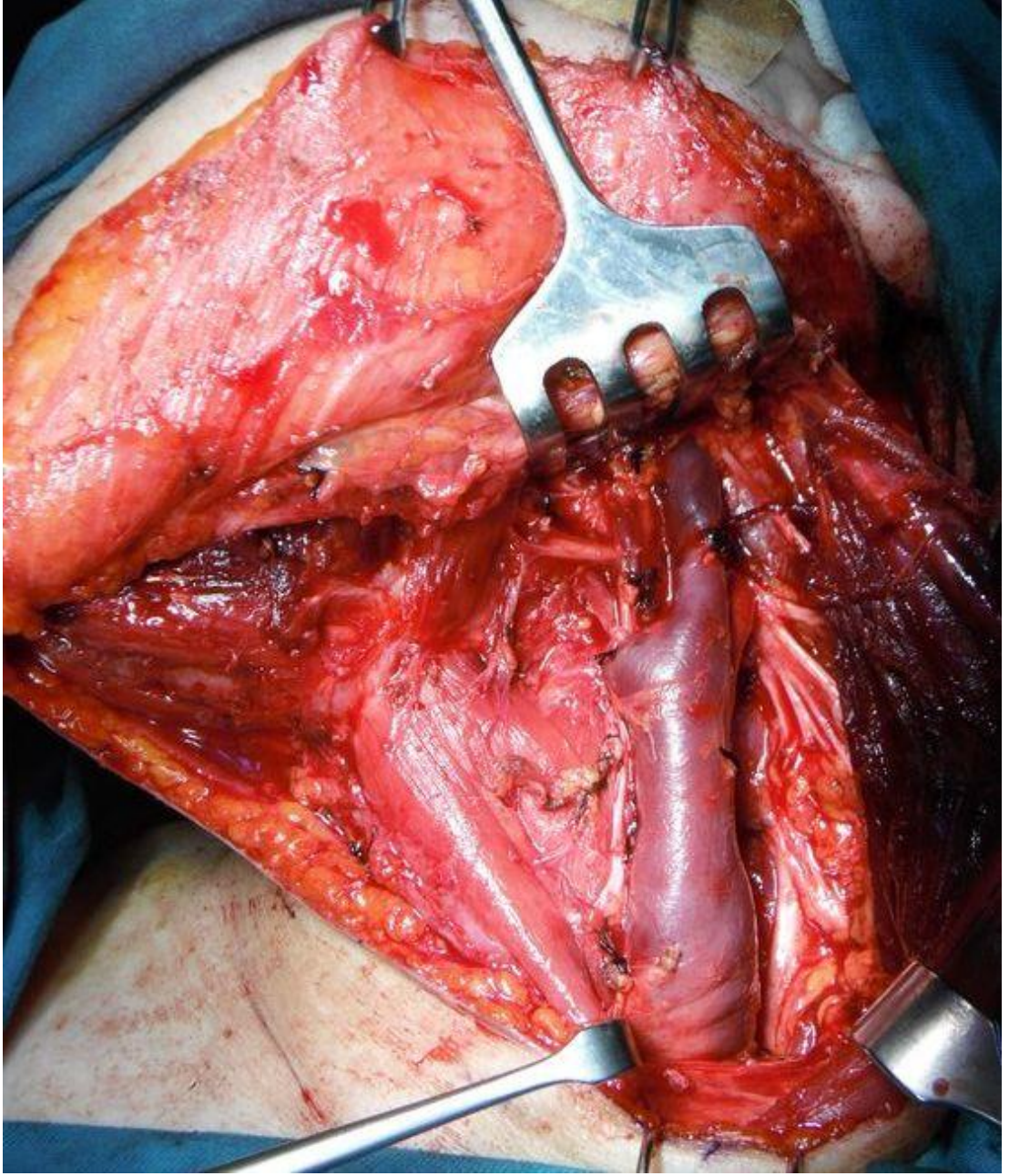
Şekil 4.2. Tümörün intraoperatif cerrahi sınırlarının işaretlenmesi



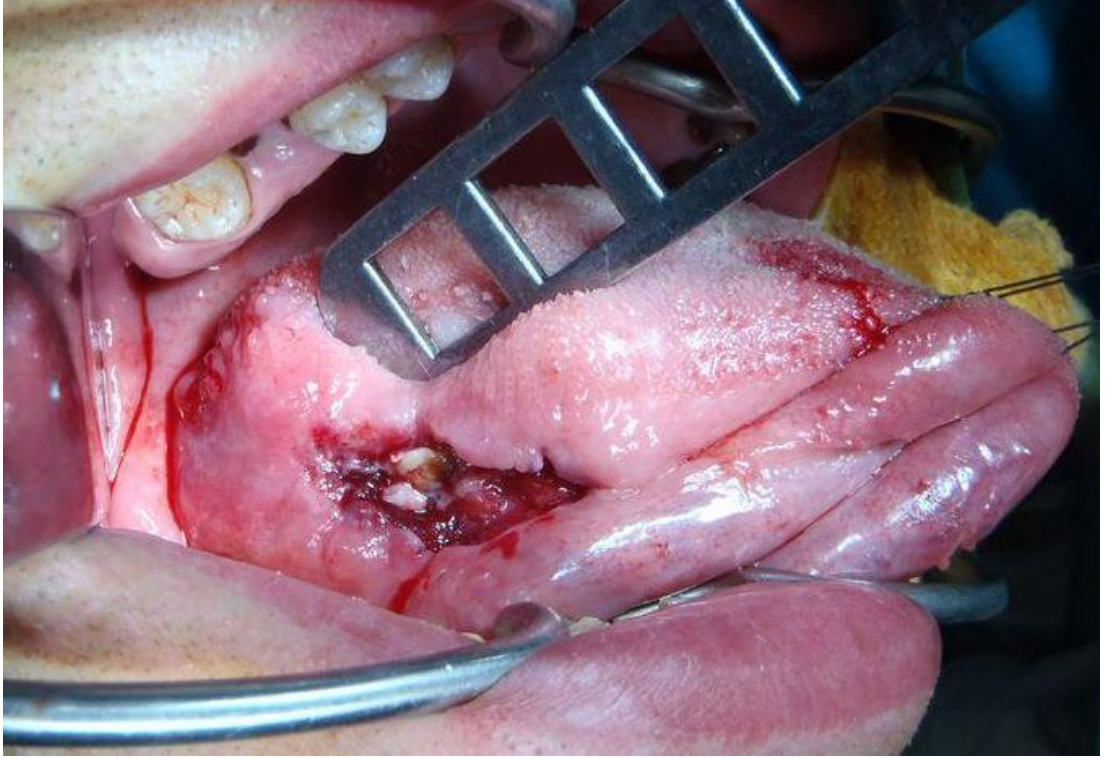
Şekil 4.3. Dil sol lateralde T2 tümör, hemiglossektomi sınırı

Dil ve oral kavitede rekonstrüksiyon yöntemi olarak, 22 hastada split thickness greft, 3 hastada pektoralis major flep, 3 hastada sternokleideomastoid kas flebi, 2 hastada free flep ile onarım uygulandığı kaydedilmiş, rekonstrüksiyon yöntemi kullanılmayan hastaların dil defektleri primer sutureasyonla kapatılmıştır.

Atmışdört hastaya boyun diseksiyonu yapılmış; 53 hastaya ipsilateral supraomohyoid, 11 hastaya bilateral supraomohyoid boyun diseksiyonu, 1 hastaya da radikal boyun diseksiyonu yapılmıştır.



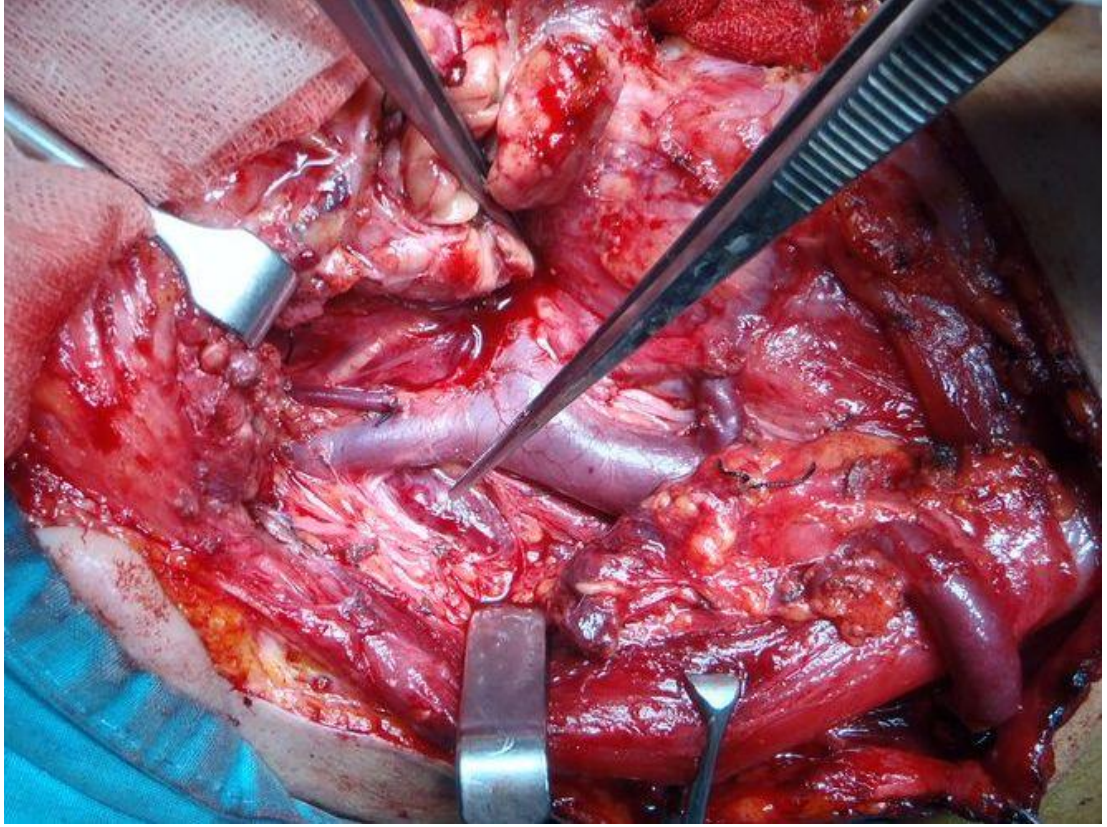
Şekil 4.5. Sol supraomohyoid boyun diseksiyonu



Şekil 4.6. Dil sağ lateralde T2 tümör



Şekil 4.7. Dil defektinin split thickness deri grefti ile onarılması



Şekil 4.8. Sağ seviye 3'te metastatik lenf nodu varlığı

Yedi hastaya peroperatif geçici trakeotomi açılarak postoperatif kapatılmıştır.

Dil kanseri tanısı konulması için preoperatif lezyondan alınan biyopsiler incelendiğinde; 53 vakanın (%55.2) dış merkezde tanı aldığı, 36 vakanın (%37.5) Ankara Üniversitesi Kulak Burun Boğaz kliniğinde tanı aldığı, 7 vakanın (%7.3) ise tanının nerde alındığının kaydedilmediği tespit edilmiştir.

Preoperatif alınan biyopsilerin; 87 tanesi yassı epitel hücreli karsinom (YEHK) (%90.6), 3'ü adenoid kistik karsinom (%3.1), 3'ü verrüköz karsinom (%3.1), 1'i malign epitelyal tümör (%1.1), 1'i müsinöz kist (%1.1), 1'i marjinal zon lenfoma (%1.1) ve diferansiyasyon derecelerine göre; iyi, orta, az diferansiye şeklinde bildirilmiştir.

Bir hastanın preoperatif alınan iki biyopsi sonucu liken planus olarak raporlanmışken, 6 ay sonra 3. kez alınan biyopsi sonucu orta derece

diferansiye YEHK, preoperatif müsinöz kist tanısı postoperatif low grade mukoepidermoid karsinom olarak bildirilmiştir. Histopatoloji sonuçlarının dağılımı tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Biyopsilerin Histopatolojik Sonuç Dağılımı

Histopatolojik Tanı	Sayı	Yüzde %
Yassı epitel hücreli karsinom	87	90.5
Adenoid kistik karsinom	3	3.1
Verrüköz karsinom	3	3.1
Malign epitelyal tümör	1	1.1
Müsinöz kist	1	1.1
Marjinal zon lenfoma	1	1.1
Toplam	96	100.0

Doksanaltı hastanın 83'ü opere edilmiştir. 96 hastadan; 10 hasta cerrahi tedaviyi kabul etmemesi ve 1 hastanın da lenfoma tanısı alması nedeniyle kemoterapiye yönlendirilmiştir. 8 hastanın postoperatif histopatoloji raporu yoktu ve 96 hastanın 19 tanesi postoperatif histopatolojik değerlendirmeye alınmamıştır. 77 hastanın postoperatif histopatolojik tanıların; 34'ünün (%44.1) orta, 18'inin (%23.4) iyi, 6'sının (%7.8) az diferansiye YEHK, 3'ünün (%3.9) kribriform tip adenoid kistik karsinom, 1'inin (%1.3) low grade mukoepidermoid karsinom, 1'inin (%1.3) diferansiye verrüköz karsinom olduğu tespit edilmiştir. 9 vakanın (%11.7) diferansiyasyonu belirtilmemekle birlikte YEHK olarak bildirildiği, 5 vakanın (%6.5) da preoperatif alınan biyopsileri eksizyonel olarak alındığı için, operasyon sonrası tanının, rezidü tümör içermeyen inflamatuvar doku olduğu görülmüştür.

Orta diferansiye YEHK tanısı olan 34 hastadan 18'inin yaşadığı, 4'ünün öldüğü; iyi diferansiye 18 hastadan 11'inin yaşadığı 6'sının öldüğü; az diferansiye 6 hastadan 1'inin yaşadığı, 2'sinin öldüğü; diferansiyasyonu

belirtilmemiş 9 hastadan 1'inin yaşadığı, 2'sinin öldüğü, biyopsi sonrası rezidü tümör tespit edilmeyen 5 hastanın 5'inin de yaşadığı tespit edilmiştir. Kalan hastalar hakkında bilgi edinilememiştir. Eldeki veriler doğrultusunda hasta sonuçlarının sayısal dağılımı ve sağkalım yüzdeleri hesaplanarak tablo 4.7'de, survisi bilinen hastaların sağkalım oranı tablo 4.8'de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Opere Edilen Hastaların Histopatolojik Sonuçlarının Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

Histopatolojik Tanı	Vaka Sayısı	Yüzde %	Ölen Vaka Sayısı
Orta diferansiye YEHK	34	44.1	4
İyi diferansiye YEHK	18	23.4	6
Az diferansiye YEHK	6	7.8	2
Diferansiyasyonu bilinmeyen YEHK	9	11.7	2
Adenoid kistik karsinom	3	3.9	?
Low grade mukoepidermoid karsinom	1	1.3	?
Verrüköz karsinom	1	1.3	?
Rezidü tümör içermeyen patoloji	5	6.5	0
Toplam	77	100.0	14

Tablo 4.8. Survisi Bilinen Hastaların Histopatolojik Tanıya Göre Sağkalım Yüzdeleri

Histopatolojik Tanı	Vaka Sayısı	Yüzde %	Ölen Vaka Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Orta diferansiye YEHK	22	28.6	4	81.8
İyi diferansiye YEHK	17	22.1	6	64.7
Az diferansiye YEHK	3	3.9	2	33.3
Rezidü tümör içermeyen patoloji	5	6.5	0	100.0

Hastaların postoperatif histopatolojik tiplerinin yaşlara göre dağılımı tablo 4.9'da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Histopatolojik Tiplerin Yaşa Göre Dağılımı

Yaş grubu	Vaka Sayısı	İyi Diferansiye	Orta Diferansiye	Az Diferansiye
10-20	1	0	1	0
20-30	3	1	0	0
30-40	7	0	3	1
40-50	11	4	1	0
50-60	28	3	11	1
60-70	31	7	10	4
70≤	15	4	4	0
Toplam (Yüzde)	96	19 (%19.8)	30 (%31.3)	6 (%6.3)

Postoperatif histopatolojik raporlar incelendiğinde; 7 hastada cerrahi sınırdaki tümörün devamlılık halinde olduğu (%9.1), 1'inde karsinoma insitu odağı olduğu (%1.3), 3'ünde displazi olduğu (%3.9); 11 hastanın 3'ünün nüks ettiği görülmüştür. Hastaların 6'sının postoperatif RT±KT aldığı, KRT sonrası 1'inin (%9.1) nüks ettiği bildirilmiştir.

12 hastada perinöral invazyon, 1 tanesinde lenfovasküler invazyon gösterilmiştir.

Boyun diseksiyonu yapılan 64 hastanın histopatoloji raporunda, 46 hastada boyunda metastatik lenfadenopati (LAP) saptanmadığı (%71.8); 6'sında (%9.4) 1 tane, 5'inde (%7.8) 2 tane, 2'sinde (%3.2) bilateral, 1 hastada da (%1.6) 3 tane metastatik LAP saptandığı kaydedilmiştir. 4 hastanın (%6.2) postoperatif raporu bulunamamıştır. Metastatik LAP'lardan 4'ünde ekstrakapsüler invazyon gösterilmiştir.

EKİ'u olan 4 hastanın 2'sinde nüks olduğu, 2'sinin de öldüğü tespit edilmiştir.

Histopatoloji raporunda boyunda metastaz gösterilen 14 hastanın 8 tanesi (%57.2) T4, 4'ü (%28.7) T3, 1'i (%7.1) T2 evrededir. T1 hasta gösterilmemiştir.

Boyunda metastazı olmayan 46 hastadan 26'sının yaşadığı, 7'sinin öldüğü; boyunda 1 metastazı olan 6'sından 2'sinin yaşadığı, 2'sinin öldüğü; 2 metastazı olan 5'inden 3'ünün yaşadığı, ölen hasta sayısının kaydedilmediği; 3 metastazı olan 1 hastanın öldüğü; bilateral metastazı olan 2'sinin öldüğü; metastazı bilinmeyen 4 hastanın 2'sinin yaşadığı, 1'inin öldüğü tespit edilmiştir.

Diğer hastalara ulaşamadığı için bilgi edinilememiştir. Eldeki veriler doğrultusunda sağkalım yüzdeleri hesaplanmıştır.

Boyun diseksiyonu histopatolojik sonuç dağılımı ve sağkalım yüzdesi tablo 4.10'da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Boyun Diseksiyonu Histopatolojik Sonuç Dağılımı

Metastaz	Vaka Sayısı	Yüzde %	Ölü Vaka Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Yok	46	71.8	7	56.5

Hastaların TNM sistemine göre (American Joint Committee on Cancer–Cancer Staging Manual, ed 6, Chicago) evrelendirmesi; fizik muayeneye göre klinik, yapılan radyolojik tetkik sonuçlarına göre (MRG, BT, USG, PET ve diğerleri) radyolojik, ameliyat raporlarına göre cerrahi ve patoloji raporlarına göre patolojik olarak 4 bölüm şeklinde yapılmıştır. Hastaların 1 tanesi M1 (uzak metastaz var), geri kalan hastaların tamamı M0 (uzak metastaz yok) olduğu için tabloya eklenmemiştir. M1 tespit edilen hasta opere edilmedi ve RKT için onkoloji merkezine sevk edilmiştir.

Tablo 4.8 ve 4.9'da klinik, radyolojik, operatif, patolojik olarak evrelendirilen hastaların sayısal dağılımı, tablo 4.11'de klinik ve patolojik N evrelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir.

Patolojik TNM'e göre 18 evre 1, 20 evre 2, 6 evre 3, 10 hasta evre 4 olarak tespit edilmiş, bu 18 hastadan 11'inin yaşadığı, 3'ünün öldüğü; 20'sinden 12'sinin yaşadığı, 2'sinin öldüğü; 6'sından 1'inin yaşadığı, ölen hastaların kayıt edilmediği; 10'undan 3'ünün yaşadığı, 6'sının öldüğü tespit edilmiştir. Diğer hastalara ulaşamadığı için bilgi edinilememiştir. T1-2 hastaların %83.5'inin N0, T3-4 hastaların %42.9'unun N0 olduğu saptanmıştır.

Elde edilen verilere göre hastaların evrelere göre sayısal dağılımı ve sağkalım yüzdeleri tablo 4.12'de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. T Evrelemesine Göre Hastaların Sayısal Dağılımı

	Tx	T1	T2	T3	T4	Bilinmeye n	Topla m
Klinik	0	42 (%43.8)	37 (%38.5)	6 (%6.2)	1 (%1.1)	10 (%10.4)	96 (Yüzde)
Radyolojik	3	35	39	6	2	11	96
Operatif	0	29	35	6	2	11	83
Patolojik	5	28	38	4	1	7	83

Tablo 4.12. N Evrelemesine Göre Hastaların Sayısal Dağılımı

	N0	N1	N2	N3	Bilinmey en	Toplam
Klinik	67 (%69.8)	14 (%14.5)	4 (%4.2)	1 (%1.1)	10 (%10.4)	96 (Yüzde)
Radyolojik	57	18	7	3	11	96
Operatif	45	19	8	1	10	83
Patolojik	44	7	6	3	4	64

Tablo 4.13. Klinik N Evresi ile Patolojik N Evresinin Karşılaştırılması

	Patolojik N0	N1	N2	N3
Klinik N0	36	3	4	1
Klinik N1	6	3	2	0
Klinik N2	0	0	0	2

Tablo 4.14. Hastaların Evrelere Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

	Vaka Sayısı	Toplam Yüzde %	Hastalıktan Ölen Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Evre 1	18	21.7	3	61.1
Evre 2	20	24.1	2	60.0
Evre 3	6	7.2	0	16.7
Evre 4	10	12.1	6	30.0

Atmışyedi N0 hastanın 45'ine glossektomi ve boyun diseksiyonu yapıldı. %20'sinin nüks ettiği, oran %36.3 olarak tespit edilmiştir.

N0 hastaların %43.3'ü orta, %20.9'u iyi, %2.9'u az diferansiye bulunmuştur.

Klinik N pozitif olan hastalardan 6'sı da patolojik N0 (reaktif lenf nodu) saptanmıştır.

Postoperatif takipler hakkında bilgi edinmek amacıyla 96 hasta geriye dönük olarak dosya bilgilerinden taranmış, verileri dosya bilgilerinden tamamlanamayan hastalara telefon ile ulaşılmıştır.

Buna göre; 2013 yılında yaşayan hasta sayısı 43 (%44.8), dil kanseri ve metastazları nedeniyle ölen hasta sayısı 18 (%18.7) olarak tespit edilmiştir.

Hastalar en az 2 ay, en fazla 146 ay takip edilmiş olup ortalama takip süresi 39.4 ay olarak hesaplanmıştır.

Kanser nüksleri; en erken 2 ay sonra boyun metastazı, en geç 10 yıl sonra dilde, 27 hastada dilde ve boyunda nüks saptanmıştır. 10 hastada, dilde nüks ve eş zamanlı boyunda metastazı, 7'sinde, dilde nüksü olmadığı halde boyunda metastazı olduğu saptanmıştır. Tedavi olarak tümör eksizyonu ve boyun diseksiyonu yapılmıştır.

Rekkürenslerin lokalizasyonu tablo 4.15'te gösterilmiştir.

Tablo 4.15. Rekkürenslerin Lokalizasyonu

	Vaka Sayısı	Toplam Yüzde %
Dil	10	37.0
Boyun	7	26.0
Dil + Boyun	10	37.0
Toplam	27	100.0

Histopatoloji raporunda metastaz belirtilen hastalara ek RT±KT, postoperatif 28 hastaya RT±KT verilmiştir.

Boyun diseksiyonu ve RT uygulanan 21 hastadan 9'unda metastatik lenf nodu pozitif saptanırken, 12'sinde negatif saptanmıştır.

Boyun diseksiyonu yapılan ve postoperatif RT alan 21 hastadan; 9 tanesinde boyunda metastazı gösterilmiş, 12'sinde metastaz izlenmemiştir. 21'inden 8'inin yaşadığı, 7'sinin öldüğü tespit edilmiş, 6 hasta hakkında bilgi edinilememiştir. Sağkalım yüzdesi eldeki veriler doğrultusunda %38.1 olarak bulunmuş ve veriler tablo 4.16'da gösterilmiştir.

Boyun diseksiyonu yapılan ve postoperatif RT almayan 41 hastadan; 5'inde (%12.1) boyunda metastaz izlenmiş ve 36'sında (%87.8) izlenmemiştir. 41 hastadan 25'inin yaşadığı, 4'ünün öldüğü tespit edilmiştir. 12 hasta hakkında bilgi edinilememiştir. Sağkalım yüzdesi eldeki veriler doğrultusunda %60.9 olarak bulunmuş, veriler tablo 4.17'de gösterilmiştir.

Tablo 4.16. Boyun Diseksiyonu Yapılan Vakaların RT ve Boyun Metastazlarına Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

Boyun Diseksiyonu Yapılanlarda	Boyunda Metastaz (+)	Boyunda metastaz (-)	Ölen Vaka Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Postoperatif Radyoterapi alanlar	9	12	7	38.1
Postoperatif Radyoterapi almayanlar	5	36	4	60.9

Tablo 4.17. Boyun Diseksiyonu Yapılmayan Vakaların RT ve Boyun Metastazlarına Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

Boyun Diseksiyonu Yapılmayanlarda	Boyunda Metastaz (+)	Boyunda metastaz (-)	Ölen Vaka Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Radyoterapi alanlar	2	15	6	29.4
Radyoterapi almayanlar	1	9	2	50.0

Tüm hastalar içerisinde RT alan 38, almayan 58, boyun diseksiyonu yapılan 64, yapılmayan 31 hasta saptandı.

RT alan hastaların içerisinde; 13 hastanın yaşadığı, 10'unun öldüğü saptanmıştır. 15 hasta hakkında bilgi edinilememiştir.

RT almayan hastalar içerisinde; 30'unun yaşadığı, 8'inin öldüğü saptanmıştır. 20 hasta hakkında bilgi edinilememiştir.

Boyun diseksiyonu yapılan hastalar içerisinde; 33'ünün yaşadığı, 13'ünün öldüğü bildirilmiştir. 18 hasta hakkında bilgi edinilememiştir.

Boyun diseksiyonu yapılmayan hastalar içerisinde 10'unun yaşadığı, 5'inin öldüğü tespit edilmiştir. 16 hasta hakkında bilgi edinilememiştir.

Eldeki veriler doğrultusunda; RT alanlarda %34.2, almayanlarda %51.7, boyun diseksiyonu yapılanlarda %51.6, yapılmayanlarda %32.3 sağkalım oranı elde edilmiştir. Tablo 4.18’de sayısal dağılım gösterilmiştir.

Tablo 4.18. Tüm Vakaların RT ve Boyun Diseksiyonuna Göre Sayısal Dağılımı ve Sağkalım Yüzdeleri

Tüm vakalar	Vaka Sayısı	Hastalıktan Ölen Vaka Sayısı	Sağkalım Yüzdesi %
Radyoterapi alanlar	38	10	34.2
Radyoterapi almayanlar	58	8	51.7
Boyun Diseksiyonu Yapılanlar	64	13	51.6
Boyun Diseksiyonu Yapılmayanlar	31	5	32.3

Vakaların uzak metastaz organ taramasında; 3 hastanın cilt permeasyon metastazı, 3’ünün akciğer metastazı, 1’inin kemik ve akciğer metastazı, 1’inin beyin metastazı ve 1’inin de karaciğer metastazı nedeniyle tedavi gördüğü saptanmıştır.

Dil kanseri tanısı alan hastalarımızda çoklu primer tümörler (ikinci primer tümör) araştırıldığında; 1’inde ağız tabanında, 1’inde larenkste simultane primer tümör (eş zamanlı saptanan tümör); 1’inde bukkal mukoza ve ağız tabanında, 1’inde alt dudakta, 1’inde retromolar bölgede, 1’inde yumuşak damakta, 1’inde larenkste ve 1 hastada da akciğerde metakronize primer tümör (6 aydan daha geç saptanan tümör) geliştiği saptanmıştır. Toplam olarak 8 hastada çoklu primer tümör görülmüş, çoklu primer tümör insidansı %8.3 olarak hesaplanmıştır.

5. TARTIŞMA

Dil kanserleri, oral kavite maligniteleri içerisinde dudak kanserlerinden sonra 2. sıklıkta görülen malign tümörlerdir (116).

Oral kavite ve dil kanserleri 5. ve 6. dekatta erkeklerde daha sık görülmektedir. E/K oranı yapılan bir epidemiyolojik çalışmada yaklaşık 2/1 (117), başka bir çalışmada 1.5/1 olarak bildirilmiştir (118). Oral kanserlerin erkeklerde kadınlardan 2-4 kat fazla görüldüğü bilinmektedir. Ancak son zamanlarda kadınların da sigara ve alkol kullanım oranının yükselmesi nedeniyle kadınlardaki oranın arttığı gösterilmiştir (119).

Dil kanseri, yapılan çalışmalarda genç hastalarda 1950'li yıllarda %5.3 oranında görülürken, 1980'li yıllarda bu oranın %7.2'e yükseldiği tespit edilmiştir (120). Birleşik devletlerde tüm oral kavite kanserli hastaların %6'sı genç yaştadır. Son zamanlarda genç hastalarda ve kadınlarda dil kanseri görülme oranı arttığı görülmüştür. Yapılan bir çalışmada %1-3, başka bir çalışmada %10 oranında 40 yaş altı hasta gösterilmiştir (121, 122). Genç hastalarda sağkalımın, prognozunu yaşı hastalara göre daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi, tersini savunan araştırmalar da mevcuttur. Genç hastalarda rekkürens için geçen zaman daha kısa, risk oranı daha yüksek saptanmıştır (123). Genç yaş hastalardaki kanser etyolojisinde; sosyokültürel durum, sigara, alkol kullanımı, çocukluk yaştan itibaren olan beslenme düzeninin kötü olması, genetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar (HPV), diş ve ağız bakımının iyi olmaması yer alır (117). Ayrıca tümörün dağılımı, karakteristiği, evresi ve lokalizasyonu genç ve yaşlı hastalar arasında farklılık göstermektedir.

Ülkemizde yapılmış sağlıklı bir epidemiyolojik çalışma olmadığı için bu konuda ülkemiz hakkında net bilgi vermek mümkün olmamaktadır.

Bizim çalışmamızda hastaların %55.2'si erkek, %44.8'i kadın, E/K oranı 1.2/1 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların en genci 19, en yaşlısı 86 yaşındadır. Yaş dağılımına bakıldığı zaman çoğunluğunun %32.3'lük oranla 60-70 yaş aralığında olduğu görülmüştür.

Hastaların %11.5'i 40 yaş altında, bunların %7.3'ü erkek, %4.2'si kadın tespit edilmiştir.

Dil kanserleri, sigara ve alkol kullananlarda sıklıkla görülmektedir. Sigara ve alkol kullanımının erkeklerde %92, kadınlarda %61 oranında dil tümörleri ile ilgili olduğu bildirilmiştir (124). Sigaranın günlük içilen miktarı önemli olup miktar arttıkça kanser riski de artmakta, prognoz kötüleşmektedir (22, 125). Ağır sigara ve alkol içicilerdeki risk içmeyenlere göre 6- 15 kat fazladır (126).

Çalışmamızda hastaların %33.3'ünün sigara kullandığı, %36.5'inin kullanmadığı, %12.5'inin ise sigarayı bıraktıkları tespit edilmiştir. Sigara kullanımı ile korele olarak %43.3 hastanın kullanmadığı ve yaşadığı, %58.3'ünün kullandığı ve öldüğü, %37.5'inin sigara ve alkol kullanmadığı saptanmıştır. %7.3 hastanın alkol ile sigara kullanmadığı ve 40 yaş altında olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalarda sigara ve alkol kullanmayan, 40 yaş altı hastalarda etyolojide alışlagelmiş risk faktörlerinden daha farklı olarak virüs varlığı, moleküler düzeyde genetik araştırması yapılması; beslenme alışkanlığından ağız ve diş sağlığına kadar değerlendirilmeleri gerektiği savunulmuştur.

Dil kanserleri %55-70 oranında oral dil (dil ön 2/3) lateralinde orta ve posterior 1/3 bileşkesinde bildirilmiştir (127, 128).

Bizim hastalarımızda lezyonlar; %56.2 oranında dilin sağ tarafında, %37.5 oranında dilin sol tarafında, %1.1 oranında orta hatta, lezyonların tamamına yakını posterior 1/3 kısımda görülmüştür. Sonuçlarımız literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur.

Dil kökü tümörleri anatomik yerleşimi nedeniyle erken evrede semptomatik olmayabilir. Semptomatik hastalar, dilde ağrı, şişlik, ülserasyon,

kulak ağrısı, kanama, boyunda şişlik, seste kabalaşma kısılma, yutma güçlüğü şikayetleri ile başvurabilirler (126). Ortalama doktora başvuru süreleri şikayetler başladıktan 6 ay sonradır (121).

Bizim çalışmamızda hastaların şikayetleri literatür bilgilerinden farklı olarak en fazla dilde yara sonra dilde şişlik olarak tespit edilmiş, 1 hasta şikayeti olmadan rutin KBB muayenesi sırasında saptanmıştır. Başvuru süreleri, 3 gün ile 5 yıl arasında değişmekte olup; ortalama 10 ay olarak hesaplanmıştır.

Oral kavite ve dil malignitelerinin %90'ından fazlası yassı epitel; %10'luk kısmı minör tükrük bezi hücrelerinden, az bir kısmı da lenfoma, sarkoma gibi daha nadir tümörlerden oluşur (129).

Kliniğimizdeki çalışma sonucuna göre; preoperatif %90.5 oranında YEHK, %9.5 oranında minör tükrük bezi kaynaklı tümör, lenfoma ve diğerleri olarak; postoperatif %87 YEHK, %13 diğerleri olarak tespit edilmiştir. Bu sonuca göre kliniğimizdeki hastaların büyük çoğunluğu literatür bilgisi ile uyumlu olarak YEHK'lerden oluşmaktadır.

Oral kavite kanserlerinin çoğunluğu prekürsör bir lezyondan gelişir. Oral epitelyal displazi (OED), invaziv karsinoma dönüşmesi açısından önemli bir risk faktörüdür. Jaber'in yaptığı çalışmada; 456 hasta sigara, alkol kullanan ve kullanmayan olarak 2 gruba ayrıldığı, hiç sigara, alkol içmeyen hastalarda da OED geliştiği gösterilmiştir. Spesifik bir klinik görünüm yoktur. Hiç sigara ve alkol kullanmayan hastalardaki lezyonların %50'sinden fazlası kadınlarda, dil ve bukkal mukozada yerleşimli eritoplaki şeklinde gösterilmiştir (130). Sigara ve alkol kullanmayan 9 hastanın da dahil edildiği, multipl YEHK'li 11 hastada yapılan başka bir çalışmada genetik mutasyonlar gösterilmiştir (131).

Lökoplakiler içerisinde OED gelişme sıklığı %1-30 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda 1.5 yıldan 8.5 yıla kadarki takiplerde, YEHK'ye transformasyon %6.6-36.4 oranında gösterilmiştir (132, 133). Oral yassı epitel hücreli karsinomaların tanı anında %50 oranında lökoplaki ile ilişkili oldukları gösterilmiştir (134).

Premalign lezyonların rekkürens oranı %34.4 gibi yüksek bir rakamdır (135). Normal dokudan 3-5 mm uzaklıkta eksize edilen şiddetli epitelyal displazi veya karsinoma in situ vakalarında %18 oranında nüks tespit edilmiş (136) ve eksizyon sonrası rekkürens %10-20, kanser gelişimi %3-9 oranında gösterilmiştir. Bu da premalign lezyonların eksizyonla kanser gelişiminin tamamen durdurulamadığının göstergesidir (136, 137).

OED'nin diğer etyolojik faktörleri arasında kronik mekanik irritasyon, anemi, immünsupresyon, enfeksiyöz ajanlar (candida gibi), alkol içerikli gargaralar sayılabilir (138-142). Michaud ve arkadaşlarının çalışmalarında periodontal hastalıkların anlamlı ölçüde, özellikle sigara içmeyen hastalarda, kanser gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (143). Tezal ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında HPV'nin rol aldığı dil kanserli hastalarda kronik periodontal hastalığın risk faktörü olduğu gösterilmiştir (144).

Bizim çalışmamızda OED tanılı hastalar incelemeye alınmamıştır. Ancak YEHK tanılı hastaların 16'sının diş protezi kullandığı, bu hastaların 9'unun (%56.3) sigara ve alkol kullanmadığı tespit edilmiştir. Bu da literatürdeki sigara ve alkol kullanmayan hastalarda uygunsuz diş protez kullanımının dil kanserinde etyolojik faktör olarak gösterilmesini desteklemiştir.

Barnard ve arkadaşlarının çalışmasında liken planus zemininde YEHK gelişimi gösterilmiştir. Çalışmaya göre liken planusta %5 oranında malignleşme riski vardır. Özellikle bu risk eroziv tip liken planusta yüksektir (145). İmmün cevabın tümör üzerindeki etkisi araştırıldığı zaman lökositlerin (M1 makrofajın) oral liken planusun malign transformasyonunda etkili olduğu bildirilmiştir (146).

Çalışmamızda 1 hastadan alınan biyopsi, liken planus iken bir süre sonra aynı lokalizasyondan alındığında YEHK olarak tespit edilmiştir.

Tümörün diferansiyasyonu, tümörün köken aldığı dokuya ne kadar benzediğini ifade etmektedir. Ne kadar çok benziyorsa o kadar iyi diferansiyedir. Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça rutin tekniklerle tanı

koymak güçleşir, özel immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılması gerekir (129).

Broder'in patolojik sınıflamasına göre tümörler iyi, orta, kötü diferansiye olarak sınıflandırılırlar. Byers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre, dil kanserli hastalarda lenf nodu metastazı ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (147).

Diferansiyasyon azaldıkça, tümörün sağkalım, lenf nodu metastazı ve prognoz üzerine negatif yönde etkisi olduğunu gösteren çalışmalar (148-150) olduğu gibi bazı çalışmalar aksi fikri savunmuştur. 34 dil kanserli hastada tümör diferansiyasyonun lenf nodu metastazına etkisini araştırılmış ve aralarında ilişki kurulamadığı bildirilmiştir (151).

Ülkemizden 50 hasta üzerinden yapılan bir çalışmada, %70 iyi, %26 orta, %4 az diferansiye hasta raporlanırken, ortalama sağkalım süreleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (152). Sathyan ve arkadaşlarının oral kavite üzerinde yaptığı çalışmada iyi diferansiye tümörler %35, orta %62 ve az diferansiye tümörler %3 olarak gösterilmiştir (153). Wu-long ve arkadaşlarının yaptıkları 100 klinik N0 çalışmada ise; iyi %17.1, orta %31.58, kötü diferansiye tümörler %60 oranında bulunmuştur (148). Bazı yayınlarda iyi bazı yayınlarda orta veya kötü diferansiye tümörler ön plandadır. Bu farklılığın tümörün lokalizasyonuna, coğrafi değişikliklere ve etyolojik farklılıklara bağlı olabileceği söylenmiştir (154).

Bizim çalışmamızda, %44.1 orta, %23.4 iyi, %7.8 az diferansiye tümörler olduğu saptanmıştır. Klinik N0 hastaların %43.3'ü orta, %20.9'u iyi, %2.9'u az diferansiye olarak hesaplanmıştır. Orta diferansiye YEHK'li hastalarda sağkalım %81.8, iyilerde %64.7, az diferansiyelilerde %33.3 olarak bildirilmiştir ve bu veriler diferansiyasyon azaldıkça sağkalımın kötüleştiğini desteklemiştir.

Orta diferansiye hastalarının büyük kısmının 50-70 yaşlarında, iyi ve az diferansiye olanların çoğunluğunun 60-70 yaşlar arasında olduğu bildirilmiştir. 40 yaş altı hastalarda da orta diferansiye tümörler daha fazla görülmüştür.

Dil YEHK'si rezeksiyonu sonrası cerrahi sınırdaki tümör pozitifliği veya yakın cerrahi sınır olması kötü prognostik faktördür. Cerrahi sınırdaki tümör olması glossektomi sonrası nüks ihtimalini artırır (155). Rekürrensler sıklıkla ilk bir yıl içerisinde olmaktadır ve nüks oranı yapılan çalışmalara göre %18-23.5 gösterilmiştir (156-158).

Bizim çalışmamızda 11 hastanın (%14.2) postoperatif histopatoloji raporunda cerrahi sınır pozitifliği, cerrahi sınırdaki karsinoma in situ ve displazi tespit edilmiştir. Bu hastalardan 6 tanesinin postoperatif RT±KT aldığı ve 1 hastanın kombine tedavi sonrası nüks ettiği görülmüştür. Pozitif cerrahi sınır varlığında nüks oranımızın %9.1 olup literatürdeki oranlardan düşük olduğu görülmüştür.

Cerrahi sınır pozitifliğinin sebep olduğu yüksek nüks oranları adjuvant RT ile de düşmeyebilir (159). Ayrıca cerrahi sınır pozitifliği hastaliksız sağkalım oranını da azaltmaktadır (156, 157, 160). Bu olumsuzluklar nedeniyle parsiyel glossektomi sırasında temiz cerrahi sınır nasıl elde edilir sorusu önem kazanmıştır. Günümüzde geçerli olan mikroskopik olarak en az 5 mm, intraoperatif en az 10 mm tümörsüz alan elde etmektir (161).

Cerrahi sırasında birçok nedenden dolayı geniş rezeksiyon yapılamamaktadır. Dil, yutma ve konuşmada hayati öneme sahip bir organdır. Geniş rezeksiyon ile dilin büyük ölçüde çıkartılmış olması hastanın yaşam kalitesini fazlasıyla etkilemekte yutma ve konuşmayı bozmaktadır.

Başka bir sebep de cerrahi sırasında oral kavitenin diğer anatomik oluşumlarına zarar verebilme ihtimalinin olmasıdır. Örneğin derin cerrahi sınır genelde karşı taraf lingual artere yakındır, bu arter de totale yakın glossektomide gerekli olan bir arterdir. Benzer şekilde inferior ve lateral sınır mandibula periostuyla sınırlıdır, posterior ağız tabanı veya lingual alveolar mukoza bu sınırların görünümünü engeller. Bu sınırdaki geniş temiz cerrahi alan elde edilecekse mandibulektomi yapma zorunluluğu ortaya çıkar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada pozitif, yakın cerrahi sınırların medial sınır olduğu belirtilmiştir (162). Bu nedenlerden dolayı cerrah, oluşabilecek

kozmetik ve fonksiyonel kayıpları göz önünde tutarak tümörsüz cerrahi sınır elde etmeye çalışmalıdır (155).

Tümör kalınlığı ve invazyon derinliği arttıkça negatif cerrahi sınır elde etme ihtimali azalmaktadır (163). Operasyon sırasında donuk kesit çalışılmalı, pozitif gelen cerrahi sınır da daha geniş doku çıkarılarak negatif hale getirilmelidir, bu durumda bile postoperatif RT uygulanmazsa lokal rekkürens ihtimali yüksektir (164, 165). İntraoperatif görsel ve palpasyonla değerlendirme yetersiz kalmaktadır. İntraoperatif intraoral ultrason kullanımı ile tümör kalınlığının tayini ve temiz cerrahi sınır tespiti mümkün olmaktadır (166). Kurita ve arkadaşlarının çalışmasında mikroskop altında görerek rezeksiyon yapılmasının daha faydalı olduğunu gösterilmiştir (167).

Tümörün eksizyonu ve uygulanan histopatolojik tanı yöntemleri nedeniyle tümör dokusunda değişik derecelerde küçülme olmaktadır (168, 169). Bu küçülme nedeniyle intraoperatif negatif gelen donuk kesit sonuçları postoperatif pozitif gelebilir (83). Mistry ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada T1, T2 tümörlerde küçülme %23.5 olarak bildirilmiştir (169). Johnson ve arkadaşlarının çalışmasında dil mukozasında %30.7, derin kas sınırında küçülme %34.5 olarak gösterilmiştir (168). Yuen ve arkadaşları makroskopik olarak tümör etrafında geniş doku çıkarılarak tümörsüz cerrahi sınır elde edilmesi gerektiğini savunmuşlardır (170). Derin cerrahi sınır sıklıkla pozitif görülen bölgelerdir (155). Bunun sebebi; bu sınırın operasyon sırasında yeteri kadar net görülememesi, karşı taraf lingual arteri zedelemekten kaçınma ve tabi tutulan işlemler sonucu en fazla doku küçülmesinin olduğu bölge olmasıdır (168).

Yapılan bir çalışmada cerrahi sınırı negatif olan hastaların hastalıksız sağkalım oranı, cerrahi sınır pozitif olan ve postop RT alan hastalarla benzer olduğu gösterilmiştir (171).

Dil kanserlerinin geleneksel tedavi yöntemi, boyun diseksiyonu ile birlikte parsiyel glossektomi materyalinin en blok olarak çıkarılmasıdır. Farklı bir yaklaşım da boyun diseksiyonu yapılmadan sadece parsiyel glossektomi yapılmasıdır (172, 173).

Bazı araştırmacılar ileri evre, büyük tümörlerin transoral yolla eksize edilmemesi gerektiğini, bu yaklaşımın pozitif cerrahi sınır ihtimalini yükselttiğini savunmuşlardır (163). Pull trough yöntemi ile tümörün boyun spesmeni ile birlikte çıkartılması önerilmiştir (129). Tek taraflı klinik T2N0 dil YEHK'leri orta hattı geçmemişse, primer tümörün transoral pull trough yöntemiyle ipsilateral boyun diseksiyonu materyali ile birlikte enblok çıkartılması gerektiği bildirilmiştir (174).

Bizim çalışmamızda erken evredeki hastalar transoral yolla parsiyel glossektomi ve hemiglossektomi şeklinde rezeke edilmiştir. İleri evre operabl hastalar pull trough yöntemiyle boyun spesmeni ile birlikte enblok çıkartılmış ve oluşan defekt serbest flepler kullanılarak rekonstrükte edilmiştir. İleri evre inoperabl hastalar RT ve KT için onkoloji merkezlerine yönlendirilmiştir. Bu yaklaşım da literatürde bahsedilen yaklaşımlarla uyumluluk göstermiştir.

Derin cerrahi sınırdaki pozitifliğin YEHK'lerin nüks etmesinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (156). Derin cerrahi sınırdaki nükslerin erken dönemde tespiti zordur. Serbest doku flepleriyle rekonstrükte edilmişse daha da zordur. Sutton ve arkadaşları pozitif veya yakın cerrahi sınırların, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon gibi histolojik parametrelere benzer şekilde, agresif tümörleri işaret ettiğini savunmuşlardır (158).

Wong ve arkadaşlarının retrospektif 192 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada pozitif cerrahi sınırların lokal rekkürens ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre %12'si pozitif, %55.7'si yakın cerrahi sınır (1-5 mm) bildirilmiştir. Başka bir çalışmada 107 hastanın 60'ının yakın cerrahi sınır nedeniyle RT verildiği, bu grubun 5'inde lokal rekkürens geliştiği ve buna dayanarak yakın cerrahi sınırın hastalıksız sağkalım ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir (175). Yakın cerrahi sınır için cut-off değeri 1.6 mm'nin altı gösterilmiştir. Cerrahi sınır negatif olduğu zaman tümör nüksü olmayacak demek mümkün değildir. Yapılan çalışmaya göre, özellikle derin kas cerrahi sınır, inferior lateral cerrahi sınır özellikle önem verilmesi gereken yerlerdir (155). Nüks aynı zamanda, tümörün invazyon derinliği, tümörün evre ve

diferansiyon derecesi, perinöral invazyonu gibi histolojik özelliklerine de bağlıdır (176).

Dil kanserlerinde Amerikan Kanser Ortak Komitesinin (AJCC) tanımladığı ve 2002'de modifiye ettiği TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (177). Primer tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumuna göre evreleme yapılmaktadır. TNM sistemine göre T1 ve T2 olarak evrelendirilen tümörler başta olmak üzere bütün evrelerdeki tümörlerin subklinik lenf nodu metastazı, lokal rekkürens ve sağkalımın belirlenmesi açısından yetersiz olduğu gösterilmiştir. Subklinik lenf nodu metastaz riskini belirlemede primer tümör boyutu tek başına yeterli değildir. Evreleme sistemi; invazyon derinliğini, tümör diferansiyasyon derecesi, lenf nodu sayısına ek olarak ekstrakapsüler yayılım varlığı, lenf nodu fiksasyonu, lenf nodunun karakteristiği hakkında bilgi vermelidir. Bütün bu eksikliklere rağmen TNM sistemi uluslararası standartları olan, günümüzde kanser tespitinde, prongoz belirlenmesinde, tedavi planlanmasında kullanılan bir sistemdir. Verileri ile prognoz arasında anlamlı bir ilişki vardır (129).

Bizim çalışmamızda, hastalar retrospektif taranarak AJCC TNM sistemine göre klinik, radyolojik, operatif ve patolojik olarak evrelendirilmiş, bu sonuçlara göre; klinik N0 36 hastanın da patolojik N0, klinik N0 olan 8 hastanın ise patolojik olarak N pozitif (N1, N2, N3) olduğu tespit edilmiştir. Klinik N1 olan 6 hastanın patolojik N0, klinik N1 olan 3 hastanın patolojik olarak da N1 olduğu; klinik N1 olan 2 hastanın patolojik N2, klinik N2 olan 2 hastanın patolojik olarak N3 olduğu saptanmıştır. Klinik olarak N0 tespit edilen aslında patolojik N pozitif olan, 8 hasta opere edilmeden bekle gör yaklaşımıyla takip edilseydi, hastalar kısa zaman içerisinde palapable lenf nodu metastazıyla başvuracakları görülmüştür.

Klinik olarak N pozitif saptanan hastaların da patolojik N0 tespit edilebileceği çalışmalarla gösterilmiştir (178).

Bizim çalışmamızda da klinik N pozitif olan 6 hastanın patolojik N0 olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda klinik T'e göre; hastaların %43.8'i T1, %38.5'i T2, %6.2'si T3, %1.1'i T4'tür. Klinik N'e göre, hastaların %69.8'i N0, %14.5'i N1, %4.2'si N2, %1.1'i N3'tür. Bu değerler dünya literatürleriyle benzer orandadır.

Klinik T1 olan 42, patolojik T1 tespit edilen 28 hasta, klinik T2 olan 37, patolojik T2 tespit edilen 38 hasta, klinik T3 tespit edilen 6, patolojik T3 tespit edilen 4 hasta, klinik T4 olan 1, patolojik T4 tespit edilen 1 hasta olduğu görülmüştür. Buna göre ileri evre klinik T ile patolojik T evrelemesinin birbirine yakın sonuçları olduğu; ancak erken evre klinik T1 ve patolojik T1 arasında belirgin fark ortaya çıktığı görülmüştür.

T evresindeki artışla korele olarak prognoz kötüleşmektedir. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı T1-2 tümörlerde %78.8, T3-4 tümörlerde %54.5 olarak gösterilmiştir (179). Yine ülkemizden yapılan başka bir çalışmada hastalıksız sağkalım oranları erken evre tümörlerde %18, ileri evrede %15 olarak bulunmuştur (180). 367 dil hastası üzerinden yapılan başka bir çalışmada evre1'de %66, evre 2'de %64, evre 3'de %55, evre 4'de %28 olarak 5 yıllık sağkalım oranı raporlanırken (181), başka bir çalışmada evre 1-2 hastalarda %64, evre 3-4 hastalarda %17 olarak bildirilmiştir (180). 703 oral kavite kanserli vaka üzerinden yapılan çalışmada 5 yıllık sağkalım evre 1'de %72, evre 2'de %38.9, evre 3'de %26.7, evre 4'te %11.8 olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda %24.1 oranında en fazla evre 2 hastası; evre 1 hastalarında sağkalım oranı %61.1 ile en yüksekken, evre 4 hastalarında sağkalım oranı %30.0 olarak tespit edilmiştir. Bu bilgi de literatürdeki bilgilerle uyumlu bulunmuştur.

Pericott ve arkadaşları %44.8 N0, Hernandez ve arkadaşları %73.3 N0, ülkemizden yapılan çalışmalarda %65.6, %70 N0 hastası (179, 180, 182), Yılmaz ve arkadaşlarının dil kanseri üzerinde yaptıkları çalışmada T1-T2 evre hastalarda %65.2 oranında N0, T3-4 evre hastalarda %27.3 N0 hasta bildirilmiştir (179).

Kliniğimizizin çalışmasında, T1 evre hastaların boyun metastazı yapmadığı, evre arttıkça metastaz oranının da arttığı; %7.1 hastanın evre 2, %28.7 hastanın evre 3, %57.2 hastanın evre 4 olduğu saptanmıştır.

T1-T2 hastaların N0 oranını %83.5, T3-T4 hastaların N0 oranını 42.9 olarak tespit ettik. Bu sonuçla da T1- 2 evrelerde N0 oranının ileri evre tümörlere göre daha yüksek olduğunu, literatür bilgileriyle uyumlu olarak, vurgulamaktayız.

Klinik olarak N0 boyunlara yaklaşım tartışmalı bir konudur. Kesin bir tedavi yaklaşımı yoktur. Birçok literatürde çeşitli yaklaşımlar yayınlanmıştır. Klinik olarak boyun lenf nodu değerlendirmesi metastaz tayininde güvenilirmezdir. Muayene eden kişinin becerisine, hastanın fiziksel yapısına, sosyal ve psikolojik beklentisine, operasyon veya RT sonrası boyunun fizik muayeneye uygun olup olmamasına bağlıdır (183). Tek bir lenf nodu metastazının bile sağkalımı %50 oranında azalttığı bilinmektedir (184). N0 boyunlar için henüz güvenilir teşhis metodu olmadığına göre; elektif olarak cerrahi veya RT ile tedavi edilmelidir.

Erken evre N0 boyunlu tümörlerde 3 ana yaklaşım vardır; elektif boyun diseksiyonu, elektif RT, bekle gör yaklaşımı (185).

Ne zaman N0 boyunlar elektif olarak tedavi edilmeli, ne zaman bekle gör yaklaşımı uygulanmalı sorusunun cevabı, eğer %20 oranında okkült metastaz ihtimali varsa elektif olarak tedavi edilmelidir (186). %20 okkült lenf nodu metastazı kimlerde beklenir sorusunun cevabı, T3 evredeki tüm dil kanserleri, çoğu T2 evre tümörler ve tümör kalınlığı 3 mm'den fazla olan erken evre tümörleridir (187).

Profilaktik boyun diseksiyonu ile lenf nodu rekkürensini azaltması arasında anlamlı bir ilişki vardır. Uzun vadedeki yararı ise tartışma konusudur (172, 185). Boyuna metastaz yaptıktan sonra uygulanacak olan tedavi daha morbid olacaktır ve başarı oranı %30-50 arasında değişmektedir (188, 189). Yakın gelecekte mikrometastaz tespiti için gelişecek teknolojiye kadar elektif boyun diseksiyonu hala en güvenilir prognostik faktör olarak kalacaktır (190).

N0 boyunda diğ er bir seçenek de primer tümöre RT uygulanırsa, boyuna da aynı zamanda RT vermek, primer tümör cerrahi olarak eksize edilecekse e  zamanlı boyun diseksiyonu yapmaktır.

N0 boyunun nasıl tedavi edilmesi gerektiği hasta ve doktorunun ortak kararı olmalıdır. Hastanın ya ı, komorbid hastalıkları, hastanın beklentileri göz önüne alınmalıdır.

Evre 1 ve 2 dil kanserlerinde subklinik lenf nodu metastazı yapma eğiliminin olduğu bilinen bir gerçektir. T1-2 tümörlerde mikrometastaz oranı %36-40 gösterilmiştir (190, 191). Erken evrede mikrometastaz oranı daha d    ken ileri evrelerde artmaktadır. Dil kanserindeki tedavi başarısızlığının esas sebebi lökorejyonel rekk rensler olarak gösterilmiştir (170, 192). Subklinik lenf nodu metastazı esas olarak büyük tümörlerde beklenen bir problem değildir,      ileri evre tümörler, geniş rezeksiyon ve çoğunlukla serbest flep ile onarım yapılmakta, e  zamanlı olarak boyun diseksiyonu yapılmaktadır. Postoperatif lokal kontrolu ve metastazı önlemek için RT uygulanmaktadır.

Andersen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada N0 ile takip edilen hastaların yaklaşık 2/3'ünün N2 evrede veya ekstrakapsüler yayılımı olan lenf nodu metastazıyla başvurdukları gösterilmiştir. Bu nedenle mikroskopik metastaz varlığından   phelenildiğinde elektif boyun diseksiyonunun yapılması gerektiği savunulmuştur (193). Yapılan başka bir çalışmada T1 ve T2 156 hastanın bekle g r yaklaşımı ile elektif boyun diseksiyonu sonuçları değerlendirilmiş; glossektomi ile beraber elektif boyun diseksiyonu yapılan hastaların sağkalım süresini %55, glossektomi sonrası N0 boyun için bekle g r yaklaşımı ile takip edilen hastalarda bu oran %33 olarak bildirilmiştir (89).

Beş yıllık hastalıksız sağkalımın bakıldığı bir çalışmada; elektif boyun diseksiyonu yapılan grupta %86, bekle g r yaklaşımı ile takip edilen grupta ise %55 olarak tespit edilmiştir (185). Lydiatt ve arkadaşlarının T1 dil kanserli hastalarda 5 yıllık sağkalıma bakıldığında boyun diseksiyonu yapılanlarda %50'den %91'e yükseldiği belirtilmiştir (89).

Atmışyedi hasta üzerinde yapılan başka bir retrospektif çalışmada T1-T2 N0 dil kanserli hastalarda elektif supraomohyoid boyun diseksiyon yapılanlarda 3.5 yıllık sağkalım oranı %72, bekle gör yaklaşımı ile takip edilenlerde %49 gösterilmiştir (194).

Kliniğimizde N0 67 vakadan 45'ine glossektomi ve eş zamanlı elektif boyun diseksiyonu yapılmış, 45 hastadan 9'unun (%20), 22 hastadan 8'inin (%36.3) primer yerde nüks, boyunda lenf nodu veya uzak organ metastazı nedeniyle 2. bir tedavi aldığı tespit edilmiştir. Kliniğimizde çalışmaya başlanılan ilk yıllarda, N0 boyunlara bekle gör yaklaşımının tercih edildiği; günümüzde ise dünya literatürlerinde gösterilen okkült metastaz, rekkürens oranları ve yaklaşımları göz önünde bulundurularak, elektif boyun diseksiyonu yaklaşımı tercih edildiği görülmüştür.

Klinik N0 hastalar bekle gör yaklaşımı ile takip edildikleri zaman, N pozitif olduklarında, çoğu zaman N2 veya daha ileri evrede olmaktadır (195).

Dil kanserinde, diğer oral kavite tümörlerinden farklı olarak, skip metastazlar görülebileceği için seviye 1 veya 2'e metastaz yapmadan seviye 3 veya 4'e direkt metastaz yapılabileceği gösterilmiştir. Rouviere'in, bunu oral dilin anatomik lenf yollarının ilişkisini göstererek anlattığı bilinmektedir (196). Byers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada skip metastaz oranı %15.8 olarak gösterilmiş, oral kavite tümörleri için seviye 1, 2, 3'ü içeren supraomohyoid boyun diseksiyonu uygulanması gerektiği ve seviye 4 lenf nodlarının hastaların %16'sında pozitif olduğu vurgulanmıştır. Seviye 2B, 3B, 4 skip metastazlar için riskli bölge olduğu için seviye 1, 2A, 2B, 3A, 3B, 4'ün de diseksiyona dahil edilmesi gerektiği bildirilmiştir. Seviye 4'te metastaz tespit edilirse de postoperatif RT önerilmiştir (88). Bu çalışmaya göre skip metastaz göstermesi kötü prognostik faktördür ve sağkalım oranları daha düşüktür. Seviye 4 boyun diseksiyonunu öneren başka çalışmalar da mevcuttur (197). Kontrolateral boyun lenf nodu metastazı hakkında yapılan çalışmalar yetersizdir. Ancak bilateral RT alan boyunlarda metastazın düşük olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle de primer tümörün yerine bağlı olarak bilateral

metastaz görülme oranı yüksekse her iki boyunun da tedavi planında yer alması gerektiği bildirilmiştir (198).

Retrospektif yapılan bir çalışmaya göre, bilateral boyuna RT sonrası N0 dil YEHK'de 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %95 saptanmıştır (199).

Çalışmamızda, 53 hastaya ipsilateral, 11 hastaya bilateral supraomohyoid, 1 hastaya da radikal boyun diseksiyonu yapılmış, 46 hastada metastatik lenf nodu olmadığı, 12 hastada ipsilateral 1 hastada da bilateral lenf nodu metastazı olduğu gösterilmiştir. Metastatik lenf nodu tespit edilenlere postoperatif RT±KT verilmiştir.

Boyun diseksiyonu yapılan hastaların %71.8'inde lenf nodu metastazı saptanmazken bu hastalarda sağkalım oranı %56.5 tespit edilmiştir.

Myers ve arkadaşlarının klinik olarak N0 436 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada radikal ile supraomohyoid boyun diseksiyonu sonuçları karşılaştırılmış ve sonuçların benzer olduğu gösterilmiştir (200).

Ekstrakapsüler invazyon varlığı önemli prognostik faktörlerden biridir. Ekstrakapsüler invazyon varlığı ile lökorejyonel rekkürens, uzak metastaz ve hastalıktan ölüm oranlarını belirgin derecede arttırdığı görülmüştür (201, 202). Woolgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalım oranının ekstrakapsüler invazyon varlığında %64'den %21'e düştüğü, rekkürensi önlemek için postoperatif RT verilmesinin önemini vurgulanmıştır (197).

Çalışmamızda ekstrakapsüler invazyon pozitifliği bildirilen 4 hasta olduğu, 2'sinin nüks ettiği, 2'sinin de öldüğü saptanmıştır. Bu sonuca göre; ekstrakapsüler invazyon varlığının lökorejyonel nüks ve sağkalım ile yakından ilişkili olduğu, pozitif ise %50 nüks ettiği, ve sağkalımın da aynı oranda düştüğü gösterilmiştir. Yapılan diğer çalışmalarla uyumlu tespit edilmiştir.

Yuen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klinik ve subklinik lenf nodu metastazlarında tümör kalınlığının önemi ve tümör kalınlığının, lokal rekkürens ve sağkalım üzerinde etkili olduğu; ancak endofitik veya egzofitik büyümenin subklinik lenf nodu metastazı, lokal rekkürens ve sağkalım

üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (187). Tümörün şekli, egzofitik veya endofitik büyüme özelliği göstermesi, farklı histolojik özellikleri, farklı evrelerde olması diğer prognostik faktörlerdir (64, 203-205). Shintani ve arkadaşlarının çalışmalarında yüksek lenf nodu metastaz oranı ile derin tümör infiltrasyonu arasında anlamlı bir ilişki kurulmuştur (205). Wu-long ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tümörün büyüme paterni ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki ve endofitik büyüyenlerde metastazın daha sık beklendiği vurgulanmıştır (148).

Jakobsson ve arkadaşları tümörün 8 özelliğinden faydalanarak multifaktöriyel tümör evreleme sistemi rapor ettiler. Bu sistem; *tümör hücre yapısını, diferansiyasyonu, nükleer polimorfizmi, mitotik indeksi, invazyon yeteneğini, derin invazyon göstermesini, vasküler invazyon yapmasını, inflamatuvar hücre cevabını* içermektedir (206). Bu evreleme sistemi larenks kanserlerinde kullanılırken; Jakobsson tümör evreleme sisteminin modifikasyonu oral kavite kanserlerinin prognozunu belirlemede kullanılmıştır.

Hogmo ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tümör hücre yapısının değişmesine göre klinik evre ve klinik lenf nodu metastazı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (207). Bryne ve arkadaşları 68 bukkal mukoza ve dil kanseri hastasının üzerinde yaptıkları çalışmada keratinizasyon derecesi, nükleer polimorfizm, invazyon paterni, inflamatuvar hücre cevabı kullanılan evreleme sisteminin önemli prognostik faktörler olduğu gösterilmiştir (208).

Martinez- Gimeno ve arkadaşlarının çalışmalarında 126 oral kavite ve orofarenks kanser hastası üzerinde; lenf nodu metastazı ile T evresi, intravasküler invazyon, tümör diferansiyasyonu, tümör kalınlığı, hücrenin inflamatuvar cevabı, perinöral invazyon parametreleri kullanılarak, risk araştırması yapılmış ve bu faktörler ile metastaz varlığı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (65).

Bu parametreler içerisinde prognozda en etkili olanı tümörün invazyon derinliğidir (209). İnvazyon derinliği arttıkça lenf nodu metastaz riski de korele şekilde artmaktadır. Perinöral ve perivasküler invazyon lokal rekkürensi

arttırmaktadır (202, 210). Lenfovasküler invazyon varlığı kötü prognozla, rekkürens ve uzak metastaz oranlarında artışla yakından ilişkilidir. Lenfovasküler invazyon saptanan hastalara postoperatif RKT önerilmiştir (211).

Bizim çalışmamızda 1 hastada lenfovasküler yayılım, 12 hastada perinöral invazyon saptanmıştır.

Kurokawa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, tümör kalınlığı incelenerek 4 mm'den ince tümörlerde %2.9 metastaz saptanırken, kalın tümörlerde %37.5 metastaz gösterilmiştir (212).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada tümör 3 mm'nin altında ise lenf nodu metastazı tespit edilmediği, T1 tümörler ile T2 tümörleri karşılaştırdıkları zaman T2 tümörlerde metastaz oranlarının ve tümör kalınlığının T1'e göre yüksek bulunduğu bildirilmiştir (195).

Yuen ve arkadaşlarının çalışmalarında AJCC evreleme sistemindeki T evresi tümör genişliğinden farklı olarak tümör kalınlığı olarak kullanılmış tümör kalınlığının subklinik lenf nodu metastazı, lokal rekkürens ve sağkalım arasındaki ilişkiye bakılmıştır. T1, grup 1, 3 mm>; T2, grup 2, 3-9 mm; T3, grup 3, 9 mm< olarak değerlendirilmiştir (190). Bu sisteme göre T1 evre tümörlerde parsiyel glossektomi sonrası %100 lokal kontrol oranı, subklinik lenf nodu metastazı %8 olduğu ve buna dayanarak T1 evredeki hastalara elektif boyun diseksiyonunun endike olmadığı gösterilmiştir. T2 tümörlerde, subklinik lenf nodu metastazı %44 oranında olup elektif boyun diseksiyonunun endike, T3 tümörlerde subklinik lenf nodu metastazı ve lokal rekkürens oranı yüksek olduğu için postoperatif adjuvant RT gerektiği bildirilmiştir (190). Bazı çalışmalar postoperatif tedavi başarısını arttırmak için kombine RKT önerilmiştir (213).

Nüks sonrası yapılan boyun diseksiyonu, yüksek doz RT/KT'nin morbitidesi yüksektir. O yüzden N0 boyunlar elektif olarak tedavi edilmelidir. Başarı şansı %40'dan düşüktür (214).

Başka bir çalışmada boyun diseksiyonu sonrası okkült metastaz saptanan hastalar; RT, KT veya kombinasyon tedavisi verilmesine göre

gruplara ayrılmış ve sağkalım RKT alanlarda %78, almayanlarda %22 tespit edilmiştir (215).

Bizim çalışmamızda boyun diseksiyonu sonrası RT alan hastaların %57.1'i N0 iken %42.9'u N pozitif, boyun diseksiyonu yapılmayan ve RT almayan hastaların %87.8'i N0 iken %12.1'i N pozitif gösterilmiştir. Literatürdeki verilerden farklı olarak; elektif ve küratif boyun diseksiyonu sonrası adjuvan RT alan hastalarda sağkalım oranı %38.1, RT almayan hastalarda %60.9; boyun diseksiyonu yapılmayan ve elektif RT verilenlerde %29.4, RT almayanlarda %50 bulunmuştur. RT alan hastaların ileri evre, RT almayan hastaların erken evre tümörler olması hastalığın seyrini önemli ölçüde etkilemektedir, ileri evre tümörler daha agresif davranış sergilemektedir ve sağkalım oranlarında da farklılık yaratabileceği göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca vaka sayısının yeterli olmamasının, takip edilen ve survivi bilinen hastaların yeterli olmamasının da etkili olduğu düşünülmüştür.

Spiro ve Strong'un 314 oral dil, 126 dil kökü hastası üzerinde yaptıkları çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı %42 olarak bulunmuştur (173).

Bizim hastalarımız içerisinde bakılan sağkalım oranları, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, boyun diseksiyonu yapılanlarda %51.6, RT alanlarda %34.2 oranında ve boyun diseksiyonu yapılan hastaların RT alanlara göre sağkalımın olduğu görülmüştür.

Metastatik hastalığın ne derecede yaygın olduğu da başka bir prognostik faktördür (216). 1 metastatik lenf nodu olduğu zaman %47-59, 2 tanede %30-40, 3 ve üstünde %13-29 oranında olması 5 yıllık sağkalımların giderek azaldığı göstermiştir. Ayrıca metastatik lenf nodu sayısı arttıkça uzak organ metastaz riski de artmaktadır (178).

Çalışmamızda %9.4 1, %7.8 2, %3.2 bilateral, %1.6 oranında da 3 tane metastatik lenf nodu tespit edilmiş hastalarımızda da literatürle uyumlu olarak metastatik lenf nodu sayısı arttıkça sağkalım oranların azaldığı saptanmıştır.

Sonuçlar incelendiğinde; klinik TNM sisteminin doğru evrelemede yetersiz kaldığı, yanlış negatifliğe yol açtığı, esas evrelemenin histopatolojik incelemelere göre yapılması gerektiği desteklenmektedir. Histopatolojik evreleme; tümör rekkürensi, metastaz ve sağkalım ile ilgili olduğu literatürlerle desteklenen, tümörün davranışı, diferansiyasyonu, ekstrakapsüler ve perinöral invazyon, tümör kalınlığı, invazyon ve büyüme paterni gibi daha gelişmiş incelemelere göre yapılmalıdır.

Tüm parametrelerin postoperatif dokuda incelenmektedir. Operasyonu planlamada preoperatif veya intraoperatif değerlendirme çok önemlidir. Bunun için yapılan çalışmalarda intraoperatif alınan donuk kesit çalışmalarının önemli olduğu vurgulanmıştır (209, 217).

Histoloji preparatlarında kullanılan hemotoksilen eozin (HE) boyası ile metastatik lenf nodu tespit edilemeyebilir. İmmünohistokimyasal markerların ve moleküler analizlerin yapılmasının daha kesin sonuç verdiği gösterilmiştir (218-220). Araştırmalar karşılaştırıldığı zaman HE ile tespit edilemeyen %5 okkült mikrometastazın immünohistokimyasal olarak saptanabildiği (221). yapılan bir çalışmada %2.2 ile %7.9 oranında tespit edilmiştir (178).

USG eşliğinde ince iğne biyopsisinin alınması erken evre tümörlerde yol gösterici olabilir (198). Brekel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarında USG eşliğinde alınan ince iğne biyopsinin deneyimli ellerde, N0 boyunlarda sensitivitesi %76-100 olarak gösterilmiştir (222).

Görüntüleme yöntemlerindeki yeni gelişmeler sayesinde lenf nodu metastazları daha doğru oranlarda tespit edilmektedir. Çoğu araştırmacının çalışmalarında BT ve MRG ile %40-60 oranında okkült lenf nodu metastazının tayin edilebileceği bildirilmiştir (223). Ancak görüntüleme yöntemleri 5 mm'den küçük lenf nodu metastazlarını göstermede yetersiz kalmaktadırlar. Hücre bazındaki değişiklikler lenf nodunda görünür değişikliklere sebep olmadığı için görüntüleme yöntemleri lenf nodunu tespit edemeyebilir. USG; kolay uygulanabilir olması, eş zamanlı biyopsi alınabilmesi, ucuz olması, non-invaziv olması, radyasyona maruziyetin olmaması nedeniyle diğer görüntüleme yöntemlerinden avantajlıdır. USG ile

4-5 mm'lik şüpheli küçük lenf nodları ekojenite farklılığına, sferik veya yuvarlak oluşuna göre tespit edilebilir (198). Bütün gelişmelere rağmen hiçbir görüntüleme yöntemi N0 boyunlarda mikrometastaz tespitinde %100 garantili değildir (219). Yapılan çalışmada klinik N0 boyunlu hastalarda yapılan elektif boyun diseksiyonu sonucunda %25 oranında 3 mm'den küçük mikrometastaz bildirilmiştir (218).

PET tümörün yerleşimi, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz hakkında bilgi vermektedir. Klinik N0 boyunlarda okkült lenf nodu metastazı tespitinde başarısı sınırlıdır (224).

Bizim çalışmamızda dil kanserli hastalar preoperatif dönemde tümör teşhisinde, lenf nodu ve uzak organ metastazı taramasında, postoperatif dönemde takiplerde; oral kavite, boyun MRG, boyun USG, boyun BT ve PET kullanılmış çalışmaya başlanan ilk yıllarda rutin görüntüleme yöntemleri kullanılmazken, son yıllarda teknolojiye gelişmelerle birlikte görüntüleme yöntemleri rutin olarak her hastaya uygulanmıştır.

Rekkürens zamanı çoğunlukla ilk 6 ay içerisinde olmaktadır. Yapılan bir çalışmada toplam rekkürens oranları %27-40 arasında; primer tümör bölgesinde %9-24, boyunda %9-16 gösterilmiş, ortalama rekkürens zamanı 11.5 ay olarak hesaplanmıştır (225).

Bizim çalışmamızda lökorejyonel nüksler en erken 2 ay en geç 10 yıl sonra; %37 dilde, %26 boyunda, %37 dil ve boyunda tespit edilmiştir. Nüks sonrası tümör rezeksiyonu ve boyun diseksiyonu yapılmış, postoperatif RT±KT uygulanmıştır.

Hicks ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada uzak metastazın insidansı %4, ortalama metastaz süresini 3-127 ay olarak bildirilmiştir (225).

Bizim çalışmamızda akciğer, kemik, beyin, karaciğer, cilt permeasyon metastazı ortalama 1 yıl içerisinde saptanmıştır.

Çoklu primer tümörlerin (ikinci primer tümör) insidansı yapılan çeşitli çalışmalarda %4-17, %21; %54 oranında bildirilmiştir (171).

Kliniğimizde %8.3 oranında ikinci primer; 2 hastada dil kanseriyle eş zamanlı (simultane primer), larenkste ve ağız tabanında, 6 hastada da dil kanserinden 6 ay sonra (metakron);. ağız tabanında, bukkal mukozada, yumuşak damakta, alt dudakta, retromolar bölgede, larenkste ve akciğerde tümör olması ile kliniğimizin insidansının literatürdeki verilerle uyumlu olduğu gösterilmiştir.

Hastalar; rekkürens, uzak metastaz, ikinci primer riskleri olması nedeniyle en az 5 yıl takip edilmiştir (226).

Bizim çalışmamızda hastalar en az 2 ay en fazla 146 ay, ortalama 39.4 ay takip edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi KBB kliniğinde, 2000-2013 yılları arasında dil kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen, kayıtlarına ulaşılan, 113 olgunun dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Çalışmamızda E/K oranının 1,2 oranında bulunması ile kadın hasta oranının erkeklere yaklaştığını gösterilmiştir.

Dil kanseri en sık 50-60 yaş aralığında görülmektedir. Hastalarımızın çoğunluğu 60-70 yaş aralığında olmakla beraber en genç hastanın 19 yaşında olduğu tespit edilmiştir. Son zamanlarda dil kanserlerinin genç yaşta görülme oranı arttığı dünya literatürlerinde gösterilmiş, 6. ve 7. dekatta dikkatli olunması gerektiğiyle beraber 40 yaş altındaki hastalarda da kanser gelişebileceği vurgulanmıştır.

Sigara ve alkol kullanmayan 40 yaş altındaki genç hastalar %7.3 oranında tespit edilmiştir.

Bu hastalarda farklı etyolojik faktörlerin araştırılması gerekmektedir. P53, p21, p27, Ki-67, proliferatif hücre nükleer antijeni (PCNA), nükleolar düzenleme bölgelerinin, H-ras mutasyonu gibi moleküler faktörlerin, HPV'nin, aile özgeçmişlerindeki kanser varlığının, sigara ve alkol haricinde kullanılan keyif verici maddelerin kullanımının araştırılması gerekmektedir.

HPV'nin kanserojenik etkisi üzerine yapılan çalışmalarda normal sağlıklı kontrol grubuna göre; dil kanserli hastalarda %25.6 oranında artmış risk faktörü olduğu gösterilmiştir (227). Dikkat çekilen bir başka nokta da HPV pozitif kanserlerde ölüm insidansının ve lokal rekkürensini daha az olduğu, verilen KT'e cevabın daha iyi olduğudur (228).

Diş protezi kullanan hastaların %56.3'ü sigara ve alkol kullanmamaktadır. Bu veriyle kronik mekanik irritasyonun, ağız ve diş sağlığının YEHL gelişiminde büyük rol aldığını ve sigara, alkol kullanmayan hastalardaki etyolojik faktörlerden biri olduğunu göstermekteyiz.

Liken planus zemininde YEHK gelişen bir hastanın tespiti ile premalign lezyonların sık takibinin ve karsinomaya transformasyonun tespitinin önemi vurgulanmıştır.

Kliniğimizde dil kanserlerine birincil yaklaşım olarak erken evre T1-2 tümörlere cerrahi, ileri evre T3 ve operabl T4 tümörlere cerrahi ve postoperatif RKT uygulanmakta ve inoperabl T4 tümörler RKT için onkoloji merkezlerine sevk edilmektedir.

Cerrahi yaklaşım olarak erken evre tümörlerde transoral rezeksiyon uygulanabilirken; ileri evre tümörlerde pull through yöntemi ile dil rezeksiyon materyali ve boyun diseksiyonu materyali birlikte çıkarılmaktadır. N0 boyunlar için ilk zamanlarda bekle gör yaklaşımı uygulanırken günümüzde elektif boyun diseksiyonu yapılmaktadır. N0 boyunlarda okkült metastaz oranlarının yüksek olması ve metastaz saptandığında sağkalımın belirgin derecede düşük olması nedeniyle elektif boyun diseksiyonunu önermekteyiz.

Cerrahi sırasında donuk kesit çalışılmalı ve negatif cerrahi sınır elde edilmelidir. Nitekim pozitif cerrahi sınır olan tümörlerde sağkalımın azaldığı gösterilmiştir.

Klinik TNM evreleme sisteminin kullanılması ortak bir görüş sağlasa da doğru bir evreleme için yeterli değildir. Çalışmamızda da gösterildiği gibi klinik N0 hastalar patolojik N pozitif çıkabilmektedir. Bu da aslında var olan metastatik lenf bezlerinin gözden kaçmasına ve hastanın ileri evrede yakalanmasına sebep olmaktadır. Doğru bir TNM evreleme sistemi ekstrakapsüler ve perinöral invazyon, tümör kalınlığı, tümörün derinliği, diferansiyasyon derecesi gibi tümöre ait prognostik faktörleri de içermelidir. Ekstrakapsüler ve perinöral invazyon varlığı, diferansiyasyon derecesinin azalması kötü prognostik faktörlerdir ve sağkalımı azaltmaktadır.

Boyun diseksiyonu yapılan ve RT almayan hastalardaki sağkalım oranı, RT alanlardan düşük tespit edilmiştir. Boyun diseksiyonu yapılmayan ve RT almayan hastalardaki sağkalım oranı, RT alan hastalardan yüksek saptanmıştır. Bu verilerdeki ters ilişkinin çalışmaya alınan hastaların takiplerinin yetersiz olmasına bağlanabileceği gibi; esas düşünülmesi

gereken erken evre tümörlere RT verilmediği, ileri evre tümörlere RT verildiği ve ileri evre tümörlerin agresif davranış gösterdiğidir. Bu da erken evre tümörlerin ileri evre tümörlere göre daha iyi prognoz gösterdiğini ve sağkalım oranlarının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Bir hastada yapılan VLS muayenesinde dil kanseriyle eş zamanlı larenks kanseri bildirilmiş, oral kavite malignitelerinde ikinci primer tümör gelişme riskinin yüksek olduğu ve tüm hastalara ilk tanı anında tüm fizik muayenelerinin eksiksiz yapılması önerilmiştir. Hastalar uzun süre ve düzenli olarak kontrol edilmelidir.

ÖZET

2000-2013 YILLARI ARASINDA KLİNİĞİMİZDE TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN DİL KANSERLİ HASTALARDAN ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn- i Sina Hastanesi KBB kliniğinde, 2000-2013 yılları arasında dil kanseri tanısı ile takip ve tedavi edilen, kayıtlarına ulaşılan, 113 olgunun dosyaları geriye dönük olarak taranmıştır. Verilerine ulaşılamayan 7 hasta çalışma dışı bırakılmış veriler 96 hasta üzerinden incelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların demografik bilgileri, histopatolojik tanıları, tedavi seçenekleri ve tedavi sonrası takipleri incelendiğinde veriler dünya literatürleriyle uyumlu bulunmuştur.

Seçilecek tedavi yönteminin hastaya ve tümöre göre belirlenmesi önerilmekle beraber, kliniğimizin yaklaşımı operabl hastalarda cerrahidir.

Hastaların büyük çoğunluğu evre 2’de tespit edilmiştir. Erken evrelerde sağkalımın daha iyi olduğu evre arttıkça sağkalımın da azaldığı, erken evre tümörlerde boyunda lenf nodu metastazının düşük oranda olduğu, evre arttıkça lenf nodu metastaz riskinin de arttığı gösterilmiştir.

Günümüz koşullarında hiçbir görüntüleme yönteminin okült metastazları %100 tespit edememesi, N0 boyunlarda prognozun ve sağkalım oranlarının daha iyi olması nedeniyle elektif boyun diseksiyonu önerilmiştir.

Cerrahi sınır pozitifliğinde, lenf nodu metastazı, ekstrakapsüler ve perinöral invazyon varlığında, ileri evre tümörlerde postoperatif RKT verilmesi lökorejyonel rekkürensi önlemek için oldukça önemlidir.

Klinik TNM evreleme sisteminin yetersiz olduğunu ve klinik evrelemeye göre hastaların yanlış negatif değerlendirilmelerine engel olmak için ek prognostik faktörlere bakılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Hastaların preoperatif görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi, primer tümörün invazyonunun, boyunda metastatik lenf nodu ile uzak organ metastaz varlığının belirlenmesi oldukça önemlidir.

Sonuç olarak, hasta sağkalımını ve prognozunu günümüz verileriyle belirlemek kesin olarak mümkün olmamaktadır. Multifaktöriyel etyolojiye sahip dil kanseri mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Erken evrede metastaz oranlarının düşük olması, prognozun iyi olması, sağkalımın yüksek olması, mortalitenin ve morbiditenin düşük olması nedeniyle hastaların erken evrede yakalanabilmesi diş hekimlerinin, aile hekimlerinin ve KBB uzmanlarının dikkat etmesi gereken esas konudur.

Anahtar Kelimeler; Oral kavite, dil kanseri, yassı epitel hücreli karsinom, boyun diseksiyonu

SUMMARY

The Outcome of Patients Treated and Followed Because Of Tongue Cancer To Our Clinic Between 2000-2013

Retrospective results of 113 patients who has been treated and followed with a diagnosis of tongue cancer in Ankara University Medical Faculty Ibn-i Sina Hospital Ear, Nose and Throat Department was considered between 2000-2013 years. We could not be reached to 7 patients records. Therefore, 96 patients were examined.

In our study we invastigated demographic data of the patients, histopathological diagnosis, treatment options and post-treatment follow-up. The data were consistent with the world literature.

We suggest the selectionof treatment method according to the patient and tumor. In our clinic we do surgery to patients who are operable.

In our study we invastigated most of the patients were stage 2. We showed free survival was better in the early stages, and survival decreases when the stage increases.

Today there is no imaging modality to detection 100%.of occult metastases. There is better survival rates in N0 neck. Therefore, we recommend elective neck dissection to N0 necks.

If the surgical margin is positive, if there is lymph node metastasis extracapsular invasion, lymphovascular invasion and if the tumor is advanced stage postoperative RKT be given to prevent local recurrence is so important.

Key Words: Oral cavity, tongue cancer, squamous cell carsinoma, neck dissection

KAYNAKLAR

1. Yamazaki H, Nakatogawa N, Ota Y, Karakida K, Otsuru M, Kaneko A, et al. Development of follicular lymphoma of the cervical lymph nodes in a postoperative patient with tongue cancer. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2012 Feb 29. PubMed PMID: 22386517.
2. Gerçeker M Yİ, Ural A. VOICE AND SPEECH. KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi. 2000;8(1):71-8.
3. ERKAN M AT. Konuşma ve ses bozuklukları. Erciyes Tıp Dergisi. 1992;Ek I::297-313.
4. Zhen W. Oral Cavity Cancer. Functional Preservation and Quality of Life in Head and Neck Radiotherapy: Springer; 2009. p. 3-14.
5. Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Rude J. Thieme atlas of anatomy: Head and neuroanatomy. Vol. 3: Thieme; 2007.
6. Gartner L, Hiatt JL, Werning JW, Lloyd K. Anatomic Considerations. Werning JW, editor Oral cancer, 1st ed New York: Thieme. 2007:38-53.
7. Lucioni M. Practical guide to neck dissection: Springer; 2007.
8. Mallia RJ, Narayanan S, Madhavan J, Sebastian P, Kumar R, Mathews A, et al. Diffuse reflection spectroscopy: an alternative to autofluorescence spectroscopy in tongue cancer detection. Applied spectroscopy. 2010 Apr;64(4):409-18. PubMed PMID: 20412626. Epub 2010/04/24. eng.
9. Jwo SC. Removal of a self-knotted feeding jejunostomy tube in a patient with tongue base cancer. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2010 Sep;39(9):922-4. PubMed PMID: 20537510. Epub 2010/06/12. eng.
10. Nakashima T, Nakamura K, Shiratsuchi H, Yasumatsu R, Toh S, Shioyama Y, et al. [Clinical outcome of partial glossectomy or

brachytherapy in early-stage tongue cancer]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai kaiho*. 2010 May;113(5):456-62. PubMed PMID: 20560407. Epub 2010/06/22. [jpn](#).

11. Lee SY, Cho NH, Choi EC, Baek SJ, Kim WS, Shin DH, et al. Relevance of human papilloma virus (HPV) infection to carcinogenesis of oral tongue cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2010 Jul;39(7):678-83. PubMed PMID: 20413270. Epub 2010/04/24. [eng](#).
12. Shim SJ, Cha J, Koom WS, Kim GE, Lee CG, Choi EC, et al. Clinical outcomes for T1-2N0-1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy. *Radiation oncology*. 2010;5:43. PubMed PMID: 20504371. Pubmed Central PMCID: 2887888. Epub 2010/05/28. [eng](#).
13. Ching CT, Sun TP, Huang SH, Hsiao CS, Chang CH, Huang SY, et al. A preliminary study of the use of bioimpedance in the screening of squamous tongue cancer. *International journal of nanomedicine*. 2010;5:213-20. PubMed PMID: 20463937. Pubmed Central PMCID: 2865016. Epub 2010/05/14. [eng](#).
14. Zhang B, Huang HZ, Pan CB, Xu JH, Wang JG, Chen WL. Aesthetic and functional radical surgery in young patients with stage one or two tongue cancer: a preliminary report. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2011 Apr;39(3):209-14. PubMed PMID: 20417110. Epub 2010/04/27. [eng](#).
15. Prince S, Bailey B. Squamous carcinoma of the tongue: review. *British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1999;37(3):164-74.
16. Annertz K, Anderson H, Biörklund A, Möller T, Kantola S, Mork J, et al. Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults. *International journal of cancer*. 2002;101(1):95-9.

17. Martinez-Hernandez NJ, Galbis-Caravajal JM, Figueroa-Almanzar S. [Air travel pneumothorax as a first sign of metastasis of cancer of the tongue]. Archivos de bronconeumologia. 2010 Sep;46(9):494-5. PubMed PMID: 20557994. Epub 2010/06/19. Neumotorax itinerante como primera manifestacion de metastasis de un cancer de lengua. spa.
18. Yang ZH, Chen WL, Huang HZ, Pan CB, Li JS. Quality of life of patients with tongue cancer 1 year after surgery. Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2010 Sep;68(9):2164-8. PubMed PMID: 20542366. Epub 2010/06/15. eng.
19. Jussawalla D, Deshpande V. Evaluation of cancer risk in tobacco chewers and smokers: an epidemiologic assessment. Cancer. 1971;28(1):244-52.
20. Ross N, Gross E. Oral findings based on an automated multiphasic health screening program. Journal of oral medicine. 1971;26(1):21.
21. Axéll T. A preliminary report on prevalences of oral mucosal lesions in a Swedish population. Community dentistry and oral epidemiology. 2006;3(3):143-5.
22. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer research. 1988;48(11):3282-7.
23. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. Journal of the National Cancer Institute. 1994;86(21):1600-8.
24. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: A case-control study. International Journal of Cancer. 2006;63(6):769-73.

25. Sturgis EM, Wei Q. Genetic susceptibility-molecular epidemiology of head and neck cancer. *Current opinion in oncology*. 2002;14(3):310-7.
26. Johnson N, Warnakulasuriy S, Tavassoli M. Hereditary and environmental risk factors; clinical and laboratory risk matters for head and neck, especially oral, cancer and precancer. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*. 1996;5(1):5.
27. Langdon J, Partridge M. Expression of the tumour suppressor gene p53 in oral cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1992;30(4):214-20.
28. Evans SC, Lozano G. The Li-Fraumeni syndrome: an inherited susceptibility to cancer. *Molecular medicine today*. 1997;3(9):390-5.
29. Adams V, Schmid S, Zariwala M, Schmid M, Kleihues P, Briner J, et al. Prevalence of human papilloma virus DNA in head and neck cancers carrying wild-type or mutant p53 tumor suppressor genes. *Anticancer research*. 1999;19(1A):1-6.
30. Pearson GR. Epstein-Barr virus and nasopharyngeal carcinoma. *Journal of Cellular Biochemistry*. 1993;53(S17F):150-4.
31. Henle W, Henle G, Ho H-C, Burtin P, Cachin Y, Clifford P, et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma, other head and neck neoplasms, and control groups. *Journal of the National Cancer Institute*. 1970;44(1):225-31.
32. Chien Y-C, Chen J-Y, Liu M-Y, Yang H-I, Hsu M-M, Chen C-J, et al. Serologic markers of Epstein-Barr virus infection and nasopharyngeal carcinoma in Taiwanese men. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(26):1877-82.
33. Mork J, Lie AK, Glatre E, Clark S, Hallmans G, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(15):1125-31.

34. Schwartz SM, Daling JR, Madeleine MM, Doody DR, Fitzgibbons ED, Wipf GC, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(21):1626-36.
35. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000;92(9):709-20.
36. Woods KV, Shillito EJ, Spitz MR, Schantz SP, Adler-Storthz K. Analysis of human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas. *Journal of oral pathology & medicine*. 1993;22(3):101-8.
37. Maden C, Beckmann AM, Thomas DB, McKnight B, Sherman KJ, Ashley RL, et al. Human papillomaviruses, herpes simplex viruses, and the risk of oral cancer in men. *American journal of epidemiology*. 1992;135(10):1093-102.
38. McLaughlin JK, Gridley G, Block G, Winn DM, Preston-Martin S, Schoenberg JB, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(15):1237-43.
39. Gridley G, McLaughlin JK, Block G, Blot WJ, Gluch M, Fraumeni JF. Vitamin supplement use and reduced risk of oral and pharyngeal cancer. *American journal of epidemiology*. 1992;135(10):1083-92.
40. Munck K, Goldberg AN. HIV and head and neck cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2002;10(2):85-90.
41. Mannetje At, Kogevinas M, Luce D, Demers PA, Begin D, Bolm-Audorff U, et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. *American journal of industrial medicine*. 1999;36(1):101-7.
42. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokuoka S, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 2000;79(8):1465-75.

43. Preston-Martin S, Thomas DC, White SC, Cohen D. Prior Exposure to Medical and Dental X-rays Related to Tumors of the Parotid Gland¹. *Journal of the National Cancer Institute*. 1988;80(12):943-9.
44. Alvi A, Myers E, Johnson J. Cancer of the oral cavity. *Cancer of the head and neck Philadelphia: Saunders*. 1996:321-60.
45. Kannan S, Balaram P, Radhakrishna Pillai M, Jagadeesh Chandran G, Krishnan Nair M, Kartha C, et al. Ultrastructural variations and assessment of malignant transformation risk in oral leukoplakia. *Pathology-Research and Practice*. 1993;189(10):1169-80.
46. Kramer I, El-Labban N, Lee K. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *British dental journal*. 1978;144(6):171.
47. Frame JW. The management of oral premalignant lesions. *The British journal of oral & maxillofacial surgery*. 1992;30(2):71.
48. Cawson R, Odell E. *Oral Pathology and medicine*. Churchill Livingstone, London. 2002.
49. Mashberg A, Meyers H. Anatomical site and size of 222 early asymptomatic oral squamous cell carcinomas. A continuing prospective study of oral cancer. II. *Cancer*. 1976;37(5):2149-57.
50. Goldenberg D, Ardekian L, Rachmiel A, Peled M, Joachims HZ, Laufer D. Carcinoma of the dorsum of the tongue. *Head & neck*. 2000;22(2):190-4.
51. Werning JW. *Oral cancer: diagnosis, management, and rehabilitation*: Thieme; 2007.
52. Byers RM. Modified neck dissection: a study of 967 cases from 1970 to 1980. *The American journal of surgery*. 1985;150(4):414-21.
53. Smoker WR. The oral cavity. *Head and neck imaging*. 2003;2.

54. Yousem D, Som P, Hackney D, Schwaibold F, Hendrix R. Central nodal necrosis and extracapsular neoplastic spread in cervical lymph nodes: MR imaging versus CT. *Radiology*. 1992;182(3):753-9.
55. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2006;15(11):2020-6.
56. Larson J, Adams G, Fattah HA. Survival statistics for multiple primaries in head and neck cancer. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 1990;103(1):14.
57. Weber R, Duffey D. Head and neck cancer. *Sabiston Textbook of Surgery* 16th ed Townsend CM (ed) Saunders Philadelphia. 2001.
58. Haughey BH, Gates G, Arfken C, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1992;101(2 Pt 1):105.
59. Östman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant oral tumours in Sweden 1960–1989—an epidemiological study. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1995;31(2):106-12.
60. Funk GF, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Trask DK, Hoffman HT. Presentation, treatment, and outcome of oral cavity cancer: a National Cancer Data Base report. *Head & neck*. 2002;24(2):165-80.
61. Klijanienko J, De Braud F, Russo A, Janot F, Luboinski B, Cvitkovic E, et al. Tumor vascularization, mitotic index, histopathologic grade, and DNA ploidy in the assessment of 114 head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer*. 2006;75(7):1649-56.
62. Frierson HF, Cooper PH. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the lower lip. *Human pathology*. 1986;17(4):346-54.
63. Daniele E, Rodolico V, Leonardi V, Tralongo V. Prognosis in lower lip squamous cell carcinoma: assessment of tumor factors. *Pathology-Research and Practice*. 1998;194(5):319-24.

64. Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Gnecco CA, Strong EW. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth. *The American journal of surgery*. 1986;152(4):345-50.
65. Vila CN, Martínez-Gimeno C, Rodríguez EM, Varela CL. Squamous cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic scoring system for evaluating risk of cervical lymph node metastasis. *The Laryngoscope*. 1995;105(7):728-33.
66. Migaldi M, Criscuolo M, Zunarelli E, Lo Bianco L, Martinelli AM, Barbolini G. p120 and AgNOR nucleolar protein expression: a comparison with nuclear proliferation markers in oral pathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1998;85(2):189-96.
67. Sano K, Takahashi H, Fujita S, Inokuchi T, Pe MB, Okabe H, et al. Prognostic implication of silver-binding nucleolar organizer regions (AgNORs) in oral squamous cell carcinoma. *Journal of oral pathology & medicine*. 1991;20(2):53-6.
68. Partridge M, Emilion G, Langdon J. LOH at 3p correlates with a poor survival in oral squamous cell carcinoma. *British journal of cancer*. 1996;73(3):366.
69. Michalides RJ, van Veelen NM, Kristel PM, Hart AA, Loftus BM, Hilgers FJ, et al. Overexpression of cyclin D1 indicates a poor prognosis in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 1997;123(5):497.
70. Nylander K, Dabelsteen E, Hall PA. The p53 molecule and its prognostic role in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;29(9):413-25.
71. Bankfalvi A, Piffko J. Prognostic and predictive factors in oral cancer: the role of the invasive tumour front. *Journal of oral pathology & medicine*. 2002;29(7):291-8.

72. Florin EH, Kolbusz RV, Goldberg LH. Verrucous carcinoma of the oral cavity. *International journal of dermatology*. 1994;33(9):618-22.
73. Schwartz RA. Verrucous carcinoma of the skin and mucosa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(1):1-21.
74. Ellis GL, Langloss JM, Heffner DK, Hyams VJ. Spindle-cell carcinoma of the aerodigestive tract. An immunohistochemical analysis of 21 cases. *The American journal of surgical pathology*. 1987;11(5):335.
75. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M, Heffner DK. Spindle cell (sarcomatoid) carcinomas of the larynx: a clinicopathologic study of 187 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2002;26(2):153.
76. Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity: a clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1980;50(6):523-34.
77. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tracts. *Advances in anatomic pathology*. 2000;7(5):282.
78. Batsakis JG, Rice DH, Howard DR. The pathology of head and neck tumors: spindle cell lesions (sarcomatoid carcinomas, nodular fasciitis, and fibrosarcoma) of the aerodigestive tracts, part 14. *Head & neck surgery*. 1982;4(6):499-513.
79. Barnes L, Ferlito A, Altavilla G, MacMillan C, Rinaldo A, Doglioni C. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathological features and differential diagnosis. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1996;105(1):75.
80. Coletta R, Cotrim P, Almeida O, Alves V, Wakamatsu A, Vargas P. Basaloid squamous carcinoma of oral cavity: a histologic and immunohistochemical study. *Oral oncology*. 2002;38(7):723-9.
81. Paulino G, Augusto F, Singh B, Shah JP, Huvos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *The Laryngoscope*. 2009;110(9):1479-82.

82. Coppola D, Tang CK, Elfenbein IB, Catalano E, Harwick R, Mohr R. Basaloid squamous cell carcinoma of floor of mouth. *Cancer*. 2006;72(8):2299-305.
83. Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2000;122(1):44-51.
84. Beenken SW, Krontiras H, Maddox WA, Peters GE, Soong SJ, Urist MM. T1 and T2 squamous cell carcinoma of the oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection. *Head & neck*. 1999;21(2):124-30.
85. Andersen LJ, Therkildsen MH, Ockelmann HH, Bentzen JD, Schiødt T, Hansen HS. Malignant epithelial tumors in the minor salivary glands, the submandibular gland, and the sublingual gland. Prognostic factors and treatment results. *Cancer*. 1991;68(11):2431-7.
86. Khafif RA, Gelbfish GA, Asase DK, Tepper P, Attie JN. Modified radical neck dissection in cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *Head & neck*. 1990;12(6):476-82.
87. Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *The American journal of surgery*. 1990;160(4):405-9.
88. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head & neck*. 1997;19(1):14-9.
89. Lydiatt DD, Robbins KT, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head & neck*. 1993;15(4):308-12.
90. Guerry T, Silverman Jr S, Dedo H. Carbon dioxide laser resection of superficial oral carcinoma: indications, technique, and results. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 1986;95(6 Pt 1):547.

91. Harrison L, Zelefsky M, Sessions R, Fass D, Armstrong J, Pfister D, et al. Base-of-tongue cancer treated with external beam irradiation plus brachytherapy: oncologic and functional outcome. *Radiology*. 1992;184(1):267-70.
92. Vikram B. Importance of the time interval between surgery postoperative radiation therapy in the combined management of head & neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1979;5(10):1837-40.
93. Schiff PB, Harrison LB, Strong EW, Fass DE, Shah JP, Spiro R, et al. Impact of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy on locoregional control in advanced head and neck cancer. *Journal of surgical oncology*. 1990;43(4):203-8.
94. Laramore G, Scott C, Al-Sarraf M, Haselow R, Ervin T, Wheeler R, et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report of Intergroup Study 0034. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1992;23(4):705-13.
95. Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Critical reviews in oncology/hematology*. 1995;19(3):183.
96. Gullick W. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers. *British medical bulletin*. 1991;47(1):87-98.
97. Ke LD, Adler-Storthz K, Clayman GL, Yung AW, Chen Z. Differential expression of epidermal growth factor receptor in human head and neck cancers. *Head & neck*. 1998;20(4):320-7.
98. Shin DM, Ro JY, Hong WK, Hittelman WN. Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer research*. 1994;54(12):3153-9.
99. Grandis JR, Melhem MF, Barnes EL, Tweardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor- α and

- epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1996;78(6):1284-92.
100. Modjtahedi H, Affleck K, Stubberfield C, Dean C. EGFR blockade by tyrosine kinase inhibitor or monoclonal antibody inhibits growth, directs terminal differentiation and induces apoptosis in the human squamous cell carcinoma HN5. *International journal of oncology*. 1998;13(2):335.
 101. Nagane M, Coufal F, Lin H, Bögler O, Cavennee WK, Huang HS. A common mutant epidermal growth factor receptor confers enhanced tumorigenicity on human glioblastoma cells by increasing proliferation and reducing apoptosis. *Cancer research*. 1996;56(21):5079-86.
 102. Perrotte P, Matsumoto T, Inoue K, Kuniyasu H, Eve BY, Hicklin DJ, et al. Anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 inhibits angiogenesis in human transitional cell carcinoma growing orthotopically in nude mice. *Clinical Cancer Research*. 1999;5(2):257-64.
 103. Huang S-M, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer research*. 1999;59(8):1935-40.
 104. Sartor CI, editor *Biological modifiers as potential radiosensitizers: targeting the epidermal growth factor receptor family*. Seminars in oncology; 2000.
 105. He Y, Zeng Q, Drenning SD, Melhem MF, Twardy DJ, Huang L, et al. Inhibition of human squamous cell carcinoma growth in vivo by epidermal growth factor receptor antisense RNA transcribed from the U6 promoter. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(14):1080-7.
 106. Kim ES, Khuri FR, Herbst RS. Epidermal growth factor receptor biology (IMC-C225). *Current opinion in oncology*. 2001;13(6):506-13.

107. Fischer-Colbrie J, Witt A, Heinzl H, Speiser P, Czerwenka K, Sevela P, et al. EGFR and steroid receptors in ovarian carcinoma: comparison with prognostic parameters and outcome of patients. *Anticancer research*. 1997;17(1B):613-9.
108. Millauer B, Longhi MP, Plate KH, Shawver LK, Risau W, Ullrich A, et al. Dominant-negative inhibition of Flk-1 suppresses the growth of many tumor types in vivo. *Cancer research*. 1996;56(7):1615-20.
109. Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, Herbst RS, Nemunaitis JJ, Jablons DM, et al. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(11):2184-91.
110. Basser R, Hurwitz H, Barge A, Davis I, DeBoer R, Holden S, et al., editors. Phase I pharmacokinetic and biological study of the angiogenesis inhibitor, ZD6474, in patients with solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2001.
111. Boyle JO, Hakim J, Koch W, van der Riet P, Hruban RH, Roa RA, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer research*. 1993;53(19):4477-80.
112. Brennan JA, Boyle JO, Koch WM, Goodman SN, Hruban RH, Eby YJ, et al. Association between cigarette smoking and mutation of the p53 gene in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 1995;332(11):712-7.
113. Moasser MM, Sepp-Lorenzino L, Kohl NE, Oliff A, Balog A, Su D-S, et al. Farnesyl transferase inhibitors cause enhanced mitotic sensitivity to taxol and epothilones. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(4):1369-74.
114. Endo S, Zeng Q, Burke N, He Y, Melhem M, Watkins S, et al. TGF- α antisense gene therapy inhibits head and neck squamous cell carcinoma growth in vivo. *Gene therapy*. 2000;7(22):1906.

115. Recchia F, Lalli A, Lombardo M, De Filippis S, Saggio G, Fabbri F, et al. Ifosfamide, cisplatin, and 13-Cis retinoic acid for patients with advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2001;92(4):814-21.
116. Cummings CW, Flint PW, Phelps T, Abuzeid WM. *Cummings otolaryngology: head & neck surgery*: Mosby/Elsevier; 2010.
117. Llewellyn C, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya K. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients aged 45 years and under: a descriptive analysis of 116 cases diagnosed in the South East of England from 1990 to 1997. *Oral oncology*. 2003;39(2):106-14.
118. Silverman S, Gorsky M. Epidemiologic and demographic update in oral cancer: California and national data--1973 to 1985. *The Journal of the American Dental Association*. 1990;120(5):495-9.
119. Bachar G, Hod R, Goldstein D, Irish J, Gullane P, Brown D, et al. Outcome of oral tongue squamous cell carcinoma in patients with and without known risk factors. *Oral oncology*. 2011;47(1):45-50.
120. Atula S, Grénman R, Laippala P, Syrjänen S. Cancer of the tongue in patients younger than 40 years: A distinct Entity? *Archives of otolaryngology, head & neck surgery*. 1996;122(12):1313-9.
121. Gorsky M, Epstein JB, Oakley C, Le ND, Hay J, Stevenson-Moore P. Carcinoma of the tongue: a case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004;98(5):546-52.
122. Burzynski NJ, Flynn MB, Faller NM, Ragsdale TL. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract in patients 40 years of age and younger. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1992;74(3):404-8.
123. Vargas H, Pitman KT, Johnson JT, Galati LT. More aggressive behavior of squamous cell carcinoma of the anterior tongue in young women. *The Laryngoscope*. 2000;110(10):1623-6.

124. Newcomb P, Carbone P. The health consequences of smoking. *Cancer. The Medical clinics of North America.* 1992;76(2):305-31.
125. Franceschi S, Barra S, La Vecchia C, Bidoli E, Negri E, Talamini R. Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy. *Cancer.* 1992;70(9):2227-33.
126. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamouscancers. *CA: a cancer journal for clinicians.* 1995;45(6):328-51.
127. Krupala JL, Gianoli G. Carcinoma of the oral tongue. *The Journal of the Louisiana State Medical Society: official organ of the Louisiana State Medical Society.* 1993;145(10):421.
128. Bomford CK, Kunkler IH. *Walter and Miller's Textbook of Radiotherapy: Radiation Physics, Therapy, and Oncology: Churchill Livingstone;* 1993.
129. Başerer N. Oral Kavite Kanserleri In: Engin K, Erişen L. *Baş-Boyun Kanserleri.*1:237-70.
130. Jaber MA. Oral epithelial dysplasia in non-users of tobacco and alcohol: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcome. *Journal of oral science.* 2010;52(1):13-21.
131. Partridge M, Pateromichelakis S, Phillips E, Emilion G, Langdon J. Profiling clonality and progression in multiple premalignant and malignant oral lesions identifies a subgroup of cases with a distinct presentation of squamous cell carcinoma. *Clinical cancer research.* 2001;7(7):1860-6.
132. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1995;79(3):321-9.
133. Gregg T, Cowan C, Kee F. Trends in the relative frequency of histologically diagnosed epithelial dysplasia and intra-oral carcinoma in Northern Ireland, 1975-1989. *British dental journal.* 1992;173(7):234-6.

134. Schepman K, Meij E, Smeele L, Waal I. Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral diseases*. 1999;5(3):206-9.
135. Gorsky M, M, FL. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984;53(3):563-8.
136. Vedtofte P, Holmstrup P, Hjørting-Hansen E, Pindborg J. Surgical treatment of premalignant lesions of the oral mucosa. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 1987;16(6):656-64.
137. Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, et al. Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1993;29(1):23-8.
138. Thumfart W, Weidenbecher M, Waller G, Pesch H-J. Chronic mechanical trauma in the aetiology of oro-pharyngeal carcinoma. *Journal of Maxillofacial Surgery*. 1978;6:217-21.
139. Larsson L-G, Sandström A, Westling P. Relationship of Plummer-Vinson disease to cancer of the upper alimentary tract in Sweden. *Cancer research*. 1975;35(11 Part 2):3308-16.
140. McCullough M, Jaber M, Barrett A, Bain L, Speight P, Porter S. Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral oncology*. 2002;38(4):391-3.
141. Dwivedi P, Mallya S, Dongari-Bagtzoglou A. A novel immunocompetent murine model for *Candida albicans*-promoted oral epithelial dysplasia. *Medical Mycology*. 2008;47(2):157-67.
142. McCullough M, Farah C. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to alcohol-containing mouthwashes. *Australian dental journal*. 2008;53(4):302-5.
143. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *The lancet oncology*. 2008;9(6):550-8.

144. Tezal M, Sullivan Nasca M, Stoler DL, Melendy T, Hyland A, Smaldino PJ, et al. Chronic periodontitis-human papillomavirus synergy in base of tongue cancers. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 2009;135(4):391.
145. Barnard N, Scully C, Eveson J, Cunningham S, Porter S. Oral cancer development in patients with oral lichen planus. *Journal of oral pathology & medicine*. 1993;22(9):421-4.
146. Merry R, Belfield L, McArdle P, McLennan A, Crean S, Foey A. Oral health and pathology: a macrophage account. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;50(1):2-7.
147. Byers RM, El-Naggar AK, Lee YY, Rao B, Fornage B, Terry NH, et al. Can we detect or predict the presence of occult nodal metastases in patients with squamous carcinoma of the oral tongue? *Head & neck*. 1998;20(2):138-44.
148. Jin W-l, Ye W-m, Zheng J-w, Zhou L, Zhu H-g, Zhang Z-y, et al. Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer. *Chinese Medical Journal (English Edition)*. 2008;121(19):1871.
149. Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ. Established prognostic variables in NO oral carcinoma. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2006;135(5):748-53.
150. Menezes MB, Lehn CN, Gonçalves AJ. Epidemiological and histopathological data and E-cadherin-like prognostic factors in early carcinomas of the tongue and floor of mouth. *Oral oncology*. 2007;43(7):656-61.
151. Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakamura S. Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma. *Head & neck*. 1997;19(3):205-10.

152. Sanoğlu T, Yilmaz T, Gürsel B, Sungur A. The effect of lymphocytic infiltration on clinical survival in cancer of the tongue. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1994;251(6):366-9.
153. Sathyan K, Sailasree R, Jayasurya R, Lakshminarayanan K, Abraham T, Nalinakumari K, et al. Carcinoma of tongue and the buccal mucosa represent different biological subentities of the oral carcinoma. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2006;132(9):601-9.
154. HAKSEVER M. Oral Kavite Kanserlerinde Evreleme, Prognostik Faktörler ve Evreleme Sistemi Üzerine Değerlendirmeler. *Kocatepe Tıp Dergisi*, Mayıs 2013, 14:109-117.
155. Thake M, Kalantzis A. Excision margins in squamous cell carcinoma of the tongue: A retrospective audit and review of the literature. 2013.
156. Kirita T, Okabe S, Izumo T, Sugimura M. Risk factors for the postoperative local recurrence of tongue carcinoma. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 1994;52(2):149-54.
157. Woolgar J, Rogers S, West C, Errington R, Brown J, Vaughan E. Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection. *Oral oncology*. 1999;35(3):257-65.
158. Sutton D, Brown J, Rogers S, Vaughan E, Woolgar J. The prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;32(1):30-4.
159. Koea J, Shaw J. CANCER OF THE TONGUE AND ORAL CAVITY IN AUCKLAND, NEW ZEALAND, 1970–86. *Australian and New Zealand Journal of Surgery*. 1989;59(1):39-45.
160. Binahmed A, Nason RW, Abdoh AA. The clinical significance of the positive surgical margin in oral cancer. *Oral oncology*. 2007;43(8):780-4.
161. Lee JA. Datasets for histopathology reports on head and neck carcinomas and salivary neoplasms. London: Royal College of Pathologists; 2005.

162. Aygenç E, Özdem C, editors. Dil Yassı Hücreli Kanserlerinde Cerrahi Tedavi Sonuçlarımız: Prospektif Çalışma. KBB-Forum Dergisi, 2009; 8(1) 7-12.
163. Girardi FM, Zanella VG, Kroef RG. Correlation between clinical and pathological data and surgical margins in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. Brazilian journal of otorhinolaryngology. 2013;79(2):190-5.
164. Scholl P, Byers RM, Batsakis JG, Wolf P, Santini H. Microscopic cut-through of cancer in the surgical treatment of squamous carcinoma of the tongue: prognostic and therapeutic implications. The American journal of surgery. 1986;152(4):354-60.
165. Spiro RH, Guillaumondegui O, Paulino AF, Huvos AG. Pattern of invasion and margin assessment in patients with oral tongue cancer. Head & neck. 1999;21(5):408-13.
166. Tominaga K, Yamamoto K, Khanal A, Morimoto Y, Tanaka T, Kodama M, et al. Intraoperative surgical clearance confirmation of tongue carcinomas using ultrasound. Dentomaxillofacial Radiology. 2007;36(7):409-11.
167. Kurita H, Sakai H, Kamata T, Koike T, Kobayashi H, Kurashina K. Accuracy of intraoperative tissue staining in delineating deep surgical margins in oral carcinoma surgery. Oral oncology. 2008;44(10):935-40.
168. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. Head & neck. 1997;19(4):281-6.
169. Mistry RC, Qureshi SS, Kumaran C. Post-resection mucosal margin shrinkage in oral cancer: Quantification and significance. Journal of surgical oncology. 2005;91(2):131-3.
170. Wing P, Lam FRCPA KY, Chan FRCPA ACL, Ignace W, Kun L. Clinicopathological analysis of local spread of carcinoma of the tongue. The American journal of surgery. 1998;175(3):242-4.

171. Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Haughey B, Chao C, Marks J. Analysis of treatment results for oral tongue cancer. *The Laryngoscope*. 2002;112(4):616-25.
172. Fakih AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue. *The American journal of surgery*. 1989;158(4):309-13.
173. Spiro R, Strong E. Surgical treatment of cancer of the tongue. *The Surgical clinics of North America*. 1974;54(4):759-65.
174. Lim Y, Choi E. Unilateral, clinically T2N0, squamous cell carcinoma of the tongue: surgical outcome analysis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;36(7):610-4.
175. Wong LS, McMahon J, Devine J, McLellan D, Thompson E, Farrow A, et al. Influence of close resection margins on local recurrence and disease-specific survival in oral and oropharyngeal carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;50(2):102-8.
176. Partridge M, Li S-R, Pateromichelakis S, Francis R, Phillips E, Huang XH, et al. Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment. *Clinical cancer research*. 2000;6(7):2718-25.
177. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
178. Gillies EM, Luna MA. Histologic evaluation of neck dissection specimens. *Otolaryngologic clinics of North America*. 1998;31(5):759-71.
179. Yılmaz T, Ünal F, Saraç S, Yücel T, Önerci M, Turan E, et al. Dil kanseri: 88 hastanın deneyimi. *KBB ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*. 1999;7(3):213-8.
180. Uğurluer G, Ozyurt S, Aksaray F, Aslan N, Habiboğlu R, Tümöz M. Prognostic factors and survival rates in oral cavity cancers]. *Kulak burun*

boğaz ihtisas dergisi: KBB= Journal of ear, nose, and throat. 2006;16(2):64.

181. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. The American journal of surgery. 1993;166(4):360-5.
182. LindeløSv B, Kirkegaard J, Hansen H. Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: An unselected material from a 5-year period. Acta oncologica. 1990;29(8):1011-5.
183. Wei WI, Ferlito A, Rinaldo A, Gourin CG, Lowry J, Ho WK, et al. Management of the NO neck—reference or preference. Oral oncology. 2006;42(2):115-22.
184. Lim YC, Lee JS, Choi EC. Perifacial Lymph Node Metastasis in the Submandibular Triangle of Patients With Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma With Clinically Node-Positive Neck. The Laryngoscope. 2006;116(12):2187-90.
185. Yuen APW, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma. Head & neck. 1997;19(7):583-8.
186. Weiss MH, Harrison LB, Isaacs RS. Use of decision analysis in planning a management strategy for the stage NO neck. Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery. 1994;120(7):699.
187. Yuen APW, Lam KY, Wei WI, Lam KY, Ho CM, Chow TL, et al. A comparison of the prognostic significance of tumor diameter, length, width, thickness, area, volume, and clinicopathological features of oral tongue carcinoma. The American journal of surgery. 2000;180(2):139-43.
188. Ho CM, Lam KH, Wei WI, Lau SK, Lam LK. Occult lymph node metastasis in small oral tongue cancers. Head & neck. 1992;14(5):359-63.

189. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Silva JF, Magrin J. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma. *Head & neck*. 2000;22(3):207-14.
190. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK, Ho CM, Wong A, Chow TL, et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma—A comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, martinez-gimeno score, and pathologic features. *Head & neck*. 2002;24(6):513-20.
191. Asakage T, Yokose T, Mukai K, Tsugane S, Tsubono Y, Asai M, et al. Tumor thickness predicts cervical metastasis in patients with stage I/II carcinoma of the tongue. *Cancer*. 1998;82(8):1443-8.
192. Po Wing Yuen A, Wei W, Hon Wai Wong S, Wai Man Ng R. Local recurrence of carcinoma of the tongue after glossectomy: patient prognosis. *Ear, nose & throat journal*. 1998;77(3):181-4.
193. Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, Shah JP. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N₀ neck. *The American journal of surgery*. 1996;172(6):689-91.
194. Kligerman J, Lima RA, Soares JR, Prado L, Dias FL, Freitas EQ, et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity. *The American journal of surgery*. 1994;168(5):391-4.
195. KOCATÜRK S, HAN Ü, ARIKÖK AT, BABİLA A, ÖNAL B. ERKEN EVRE (T1-2 N0) ORAL DİL KANSERİNDE TÜMÖR KALINLIĞININ GİZLİ METASTAZ ORANLARINA ETKİSİ VE BOYUNA YAKLAŞIM.
196. Rouvière H, Tobias MJ. *Anatomy of the human lymphatic system*: Edwards Brothers, Incorporated; 1938.
197. Woolgar J, Rogers S, Lowe D, Brown J, Vaughan E. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread. *Oral oncology*. 2003;39(2):130-7.

198. Yii N, Patel S, Rhys-Evans P, Breach N. Management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 1999;24(1):75-9.
199. Spaulding C, Korb L, Constable W, Cantrell R, Levine P. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1991;21(3):577-81.
200. Pitman KT, Johnson JT, Myers EN. Effectiveness of selective neck dissection for management of the clinically negative neck. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 1997;123(9):917.
201. Ferlito A, Rinaldo A, Devaney KO, MacLennan K, Myers JN, Petruzzelli GJ, et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes. *Oral oncology*. 2002;38(8):747-51.
202. Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2007;26(3-4):645-62.
203. Woolgar JA, Scott J. Prediction of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue/floor of mouth. *Head & neck*. 1995;17(6):463-72.
204. Morton RP, Ferguson CM, Lambie NK, Whitlock R. Tumor thickness in early tongue cancer. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. 1994;120(7):717.
205. Shintani S, Matsuura H, Hasegawa Y, Nakayama B, Fujimoto Y. The relationship of shape of tumor invasion to depth of invasion and cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oncology*. 1997;54(6):463-7.
206. Jakobsson P, Eneroth C, Killander D, Moberger G, Mårtensson B. Histologic classification and grading of malignancy in carcinoma of the larynx. *Acta oncologica*. 1973;12(1):1-8.

207. Högmö A, Kuylenstierna R, Lindholm J, Munck-Wikland E. Predictive value of malignancy grading systems, DNA content, p53, and angiogenesis for stage I tongue carcinomas. *Journal of clinical pathology*. 1999;52(1):35-40.
208. Bryne M, Boysen M, Alfsen C, Abeler V, Sudbø J, Nesland J, et al. The invasive front of carcinomas. The most important area for tumour prognosis? *Anticancer research*. 1997;18(6B):4757-64.
209. Kane S, Gupta M, Kakade A, D'Cruz A. Depth of invasion is the most significant histological predictor of subclinical cervical lymph node metastasis in early squamous carcinomas of the oral cavity. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2006;32(7):795-803.
210. Hoşal A, Ünal Ö, Ayhan A. Possible prognostic value of histopathologic parameters in patients with carcinoma of the oral tongue. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 1998;255(4):216-9.
211. Jones H, Sykes A, Bayman N, Sloan P, Swindell R, Patel M, et al. The impact of lymphovascular invasion on survival in oral carcinoma. *Oral oncology*. 2009;45(1):10-5.
212. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head & neck*. 2002;24(8):731-6.
213. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(19):1937-44.
214. Dias FL, Kligerman J, De Sá GM, Arcuri RA, Freitas EQ, Farias T, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2001;125(1):23-9.

215. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009.
216. Shah J, Patel S. Cervical lymph nodes. Head and neck: surgery and oncology, 3rd edn Edinburgh: Mosby. 2003:353-94.
217. Wallwork BD, Anderson SR, Coman WB. Squamous cell carcinoma of the floor of the mouth: tumour thickness and the rate of cervical metastasis. ANZ journal of surgery. 2007;77(9):761-4.
218. van den Brekel MW, van der Waal I, Meijer CJ, Freeman JL, Castelijns JA, Snow GB. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections. The Laryngoscope. 1996;106(8):987-91.
219. Ferlito A, Shaha A, Rinaldo A. The incidence of lymph node micrometastases in patients pathologically staged N0 in cancer of oral cavity and oropharynx. Oral oncology. 2002;38(1):3-5.
220. Ferlito MP, Joseph Brennan, Hiroyuki Hamakawa, Alfio. Lymph node micrometastases in head and neck cancer: a review. Acta otolaryngologica. 2001;121(6):660-5.
221. Kocatürk S, Yilmazer D, Önal B, Erkam Ü, Ürünel B. Do micrometastases detected with cytokeratin immunoperoxidase reactivity affect the treatment approach to neck in supraglottic cancers? Otolaryngology--Head and Neck Surgery. 2003;128(3):407-11.
222. Van den Brekel M, Castelijns J, Stel H, Luth W, Valk J, Van der Waal I, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. Radiology. 1991;180(2):457-61.
223. Castelijns JA, van den Brekel MW. Imaging of lymphadenopathy in the neck. European radiology. 2002;12(4):727-38.

224. Brouwer J, de Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F] fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2004;261(9):479-83.
225. Hicks Jr WL, North Jr JH, Loree TR, Maamoun S, Mullins A, Orner JB, et al. Surgery as a single modality therapy for squamous cell carcinoma of the oral tongue. *American journal of otolaryngology*. 1998;19(1):24-8.
226. Kerawala CJ, Newlands C, Coombes D. Follow-up after treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity: Current maxillofacial practice in the United Kingdom. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;45(5):361-3.
227. da Silva CEXdSR, da Silva IDCg, Cerri A, Weckx LLM. Prevalence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tongue. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(4):497-500.
228. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2007;121(8):1813-20.